

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Harran University School of Medicine



e-ISSN 1309-4025
ISSN 1304-9623

Cilt 19 Sayı 1 2022
Vol. Issue

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR

Editor-in- Chief

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER

Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN

Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ

Dr. Öğr. Üyesi Serdar BABACAN

Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac

Yılda üç kez yayınlanır / Published three times a year



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi – HARRAN UNIV TIP FAK DERG
Journal of Harran University Medical Faculty – J HARRAN UNIV MED FAC

SAHİBİ / OWNER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
DEKAN / DEAN
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ

ISSN 1304-9623
e- ISSN 1309-4025

<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>

BAŞ EDİTÖR / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER / Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN
Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN
Doç.Dr. Zülkif TANRIVERDİ
Doç.Dr. Eyyüp Sabri PELİT
Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT
Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ
Dr. Öğr. Üyesi Serdar BABACAN

YAYIN KURULU

Prof.Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT – İstanbul
Prof.Dr. Akın İŞCAN – İstanbul
Prof.Dr. Ali AKYÜZ – İstanbul
Prof.Dr. Ali Kudret ADILOĞLU - Zonguldak
Prof.Dr. Ali UZUNKOY - Şanlıurfa
Prof.Dr. Cemil SERT - Şanlıurfa
Prof.Dr. Ercan YENİ - Ankara
Prof.Dr. Fadile YILDIZ ZEYREK - Şanlıurfa
Prof.Dr. Funda DOĞRUMAN AL - Ankara
Prof.Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ - Zonguldak
Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ - Kahramanmaraş
Prof.Dr. Hakan PARLAKPINAR – Malatya
Prof.Dr. Haktan KARAMAN – Diyarbakır
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Halit ÖĞÜZ - İstanbul
Prof.Dr. Handan BİRBİÇER- Mersin
Prof.Dr. İbrahim KORUK - Şanlıurfa
Prof.Dr. M. Akif ALTAY - Şanlıurfa
Prof.Dr. M. Emin GÜLDÜR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Necati YENİCE - Şanlıurfa
Prof.Dr. Oktay BELHAN - Elazığ
Prof.Dr. Osman AYNACI - Trabzon
Prof.Dr. Özcan EREL – Ankara
Prof.Dr. Recep DEMİRBAĞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Süleyman GANİDAĞLI - Gaziantep
Prof.Dr. Tefik SABUNCU - Şanlıurfa

Prof.Dr. Zehra YILMAZ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM – Diyarbakır
Prof.Dr. Halit AKBAŞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Abdurrahim DUSAK - Şanlıurfa
Prof.Dr. Ahmet ÇELİK – Mersin
Prof.Dr. Mehmet Emin BOLEKEN – Şanlıurfa
Prof.Dr. Neşe Gül HİLALİ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Elif ÖĞÜZ - İstanbul
Doç.Dr. Hamza KARABAĞ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Meryem AKPOLAT FERAT-Zonguldak
Doç.Dr. Mustafa SEVER - Ankara
Doç.Dr. Nuray ALTAY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Zehra Safi ÖZ - Zonguldak
Doç.Dr. İsmail KOYUNCU – Şanlıurfa
Doç.Dr. Mehmet ASOĞLU - Şanlıurfa
Doç.Dr. Mustafa AKSOY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Özlem ETHEMOĞLU - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ataman GÖNEL – Gaziantep
Doç.Dr. Zafer Hasan Ali SAK - Şanlıurfa
Doç.Dr. Dursun ÇADIRCI - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ayhan SAĞLIK - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Ayşe İmge USLU – Gaziantep
Dr.Öğr.Üyesi Serap SATIŞ - Şanlıurfa

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Mardin Yolu 22 Km. Osmanbey Kampüsü Haliliye/ ŞANLIURFA

Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414.318 31 92

e-mail: tipdergisi@harran.edu.tr

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) "çift hakemli" dergidir.

Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December) peer-reviewed journal

"Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin içeriği güncel olarak aşağıdaki kuruluşlar tarafından taranmaktadır;

The Content of the Journal of Harran University Medical Faculty" is currently indexed by;

ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atıf Dizini

Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlarken lütfen aşağıdaki açıklamaları okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar.

Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilerin yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış ve orijinal olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirme kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve her türlü ekler (fotoğraf, tablo, şekil ve disket vb.) iade edilmeyecektir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması yayın Kurulu'nun insiyatifindedir.

YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafiklerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.

Tüm yazılar

1. Kapak Sayfası,
2. Türkçe Özet,
3. İngilizce Özet,
4. Makale Kısmı,
5. Açıklamalar,
6. Kaynaklar,
7. Tablolar,
8. Şekiller ve resimler,
9. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Yazarların Open Researcher and Contributor ID ([ORCID ID](#)) bilgilerini makale gönderilme aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir.

Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 40'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Limitler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Olgu bildirimleri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemelidir. Teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü sunumları 2 sayfayı geçmemelidir.

Tip	Kelime limiti	Özet kelime limiti	Tablo ve şekil sayısı limiti	Referans limiti
Orijinal makale	4000*	400	10	40
Vaka sunumu	2000*	200	2	10
Editöre mektup	500		2	5
Görüntü sunumları	300		2	3
Derleme**	-	-	-	-

*Özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç

**Herhangi bir limit uygulanmamaktadır

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli ve gereksiz tekrarlardan kaçınılmalıdır. Yazı; iki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmalıdır. Sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmalıdır.

Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

1 – KAPAK SAYFASI

Yazının başlığı araştırma yazılarında 100 karakteri (harf), olgu sunumlarında 80 karakteri geçmemelidir. Başlık hem İngilizce hem de Türkçe olarak yazılmalıdır. Yazıda çalışmaya katkısı olan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalı, yazar sayısı, multidisipliner çalışmalar dışında, araştırma ve inceleme yazılarında ve derlemelerde 8'i olgu sunumlarında 6'yı editöre mektuplarda, görüntü sunumlarında 2'yi geçmemelidir. Yazıların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adresi yazılmalıdır.

Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl ve kongre yeri olarak) belirtilmelidir.

Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

2- TAM METİN

Değerlendirme sürecinde hakemler tarafından incelenecek olan tam metinler tek bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tam metin dosyası aşağıda belirtilen kısımlardan oluşturulmalı ve bu sıraya göre düzenlenmelidir. Tablo ve şekiller tam metin dosyasına kaynaklardan sonra aşağıda belirtilen şekilde eklenmeli, ayrı bir dosya olarak yüklenmemelidir.

a) Özetler

Yazının Başlığı; kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır. Türkçe (Öz.) ve İngilizce (Abstract) özetlerin başında Türkçe ve İngilizce başlık bulunmalıdır. Araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir.

Özetler, Türkçe araştırma yazılarında Amaç, Materyal ve metod, Bulgular, Sonuç; İngilizce araştırma yazılarında Background, Materials and Methods, Results, Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu sunumları yazılarında bu bölümlere gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler; Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Kelimeler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en az üç en fazla beş anahtar kelime olmalıdır. Anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Tüm Ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min/, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır.

b) Makale

Yazı; Giriş, Materyal ve metod, Bulgular ve Tartışma bölümlerinden oluşur.

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

Materyal ve metod: Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde () içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.

c) Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”; ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına “-” konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt, sayı, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Kaynaklarda yazar sayısı 6 dan fazla ise ilk 6 yazarın ismi yazılır ve sonrasındaki yazarların isimleri yerine İngilizce kaynaklarda “et al.” , Türkçe kaynaklarda “ve ark.” yazılır. Dergi isimleri Index Medicus’a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayınlanmamış yazılar kaynak olarak gösterilmemelidir. Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Koyuncu I, Gonel A, Kocyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. J Enzyme Inhib Med Chem. 2018; 33(1):1137-49.

Türkiye’de yayımlanan ulusal dergilerin adları (indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işkan UE. Tibia Kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;14(3):160-70.

Ek sayı (Supplement);

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale;

Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 19;7:CD011597. doi: 10.1002/14651858.CD011597.pub2. [Epub ahead of print] Review.

Kitaplar;

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986:189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London: WB Saunders, 1998:319-29.

Kitaptan Bölüm;

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahp aş Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblich E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999:21-50.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi;

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Tez;

Gezer R: Rugae Palatina’ların Morfolojik Özellikleri ve Bireysel Farklılıklar. Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.

d) Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir

e) Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açılımları yazılmalıdır. Örnekler: PS: pulmoner stenoz, VSD: ventriküler septal defekt. Tablolar yazı içindeki bilgilerin tekrarı olmamalıdır. Tablo içerisindeki çizgiler enlemesine ve boylamasına olmamalı, yalnız üst ve altında düz çizgiler olmalıdır. Tablo numaralandırması (Tablo 1., Tablo 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır.

f) Şekil ve Resimler

Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf "şekil" olarak adlandırılır. Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Numaralandırması (Şekil 1., Şekil 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makale içine ayrı bir sayfada yüklenmelidir. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır.

Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

Yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bunlar ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif ve retrospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesinin sunulması zorunludur. Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda Etik Kurul Onay Belgesinin makale gönderim sürecinde sisteme yüklenmeli ve izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) materyal ve metod bölümünde ve ayrıca makalenin tartışma kısmından sonra açıklamalar bölümünde belirtilmelidir. Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir.

- Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar
- İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,
- Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,
- Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar, (Arşiv taraması yapılan çalışmalarda istenildiğinde çalışmanın yapıldığı kurumdan alınan izin belgesi de ayrıca sisteme yüklenmelidir.)

Olgu Sunumu - Serisinde hastanın açık kimliği paylaşılmamalı ve hastadan yayına izin verildiğine dair "Aydınlatılmış onam formu" nun alındığının belirtilmesi gerekmektedir

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddeler halinde bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

SON KONTROL

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
3. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
4. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
5. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.
6. İki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmış, sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmış olmalı.

Yazım Kurallarına uymayan ve iThenticate programıyla yapılan incelemede benzerlik oranı %25 üzerinde olan makaleler değerlendirmeye alınmadan red edilecektir.

Instructions to Authors

The journal is a scientific publication of Harran University Faculty of Medicine. Please entirely read the instructions discussed below before submitting your manuscript to the journal. The Journal of Harran University Medical Faculty publishes original articles on clinical or experimental work, case histories reporting unusual syndromes or diseases, technical and educative reviews, recent advancement of knowledge of the medical sciences with original images, questionnaires of defining disease, and letters to the editor.

Final recommendation for publication is made by the editorial board and at least two independent reviewers. The copyrights of articles accepted for publication is belonged to journal. This is determined by the assignment of copyright statement, signed by all authors. The journal is published three times in a year. The language of the journal is Turkish and/or English. Manuscripts submitted to the journal should not be published before or not under consideration elsewhere (in the case of previous oral or poster presentation of the paper at scientific meetings author should inform the journal). The full responsibility of the articles (ethic, scientific, legal, etc.) published in the journal belong to the authors. If the article is rejected, the manuscript and any related supplements (photographs, tables, figures, diskette etc.) will not be returned. If the paper is not prepared in conformity with the writing instructions, decision for its evaluation will be made by the members of the editorial board.

WRITING INSTRUCTIONS

Submitted manuscripts should be prepared using Microsoft Word program. All manuscripts, figures and pictures must be submitted electronically. Authors should ensure that (apart from the title page) the manuscript should contain no clues about the identity of authors and institution where the study was performed.

All papers should be arranged on the basis of following sequence:

1. Title page,
2. Turkish abstract,
3. English abstract,
4. Text of the article,
5. References,
6. Table(s),
7. Figure(s) and illustration's)
8. Figure legend(s)

In the original articles number of words should not exceed 4000 (except abstract, references, tables, figures and legends) for the text of article and 400 for the abstract. Upper limit for reference number is 40, and this limit is 10 for tables and figures. Limits are summarized in the table below. Case reports should be composed of Turkish title, English title, Turkish and English abstracts, introduction, case report, discussion and references. The number of typewritten pages should not exceed 8 in case reports. Advancements in technical and medical topics and questionnaires of original issues should not exceed 2 typewritten pages

* except abstract, table, figure and legends

** no limitation

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the a r t i c l e should not exceed 100 character s in ori g i n a l articles and 80

Type	Word limit	Abstract Word limit	Tables and figures limit	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*	200	2	10
Letter to editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review**	-	-	-	-

characters in case reports. Title should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Apart from multidisciplinary studies, number of authors should not be more than 8 in original articles, 6 in case reports, 2 in letters to editor. Subsequently, address of the institution where the study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e-mail should be written at the bottom of title page.

Abstracts

Abstracts should be given in separate sheets. English title should be used for English abstracts. No title is required for Turkish abstracts. The abstracts should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. The abstracts should be composed of "Amaç, Gereç-yöntem, Bulgular, Sonuç" in Turkish original articles, and of "Background, Methods, Results, Conclusion" in English original articles. There is no requirement to these sections in case reports. Turkish and English key words should be listed at the bottom of the abstract page in original articles and should not be more than 5 words. In selecting key words, authors should strictly refer to the Medical Subject Headings (MeSH) list of the Index Medicus. Turkish key words should be selected from Turkish Science Term ("http://www.bilimterimleri.com/") The abbreviations should not be used in the abstract.

Text

Text is composed of Introduction, Materials and methods, Results and Discussion.

Introduction: The matter and purpose of the study is clearly defined.

Materials and methods: This should include the date and design of the study, the setting, type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the statistical analysis. Instructions to Authors Type Word limit Abstract word limit Tables and figures limit Reference limit Original article 4000* 400 10 40 Case report 2000* 200 2 10 Letter to editor 500 2 5 Image presentations 300 2 3 Review** - - - - V

Results: Collected data and results of statistical analysis should be outlined in this section.

Discussion: The discussion section should include interpretation of study findings and results should be considered in the context of results in other trials reported in the literature.

All written content should be prepared in conformity with grammar and punctuation rules. Avoid abbreviations whenever possible; in case of necessary, it should be given in parentheses when they are first used. References, figures, tables and illustrations should be consecutively numbered in the order in which they have been cited in the text. All measurement units in the text should be used in accordance with international standards for units of measurement.

References

References should be given in a separate sheet with double spaced. References should be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned in the text using Arabic numerals (in parentheses). Reference number should be placed at the end of sentence before the period. If there are multiple references number use "," between them and "-" should be inserted between digits when three or more consecutive references are used [e.g. (1,2), (1-3)]. Journal references should include the following information: year, volume, first and last pages of article. Book references should include only year and first and last pages of the article. Authors in the references should be cited with last names and first initials. Journal's title should be abbreviated in conformity with the Index Medicus system. References should be cited as per the examples below.

Journal references:

- 1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nazif delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.
- 2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Book references: 1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319- 29.

Chapter in book references: 1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635- 1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblich E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

Tables

Tables should be printed on a separate sheet with double spaced. Each table should contain a table number in the order in which they are first mentioned in the text and title that summarizes the whole table. All abbreviations used in the table should be alphabetically arranged and defined under the table (e.g., PS; pulmonary stenosis, VSD: ventricular septal defect). Tables should not duplicate information given in the text. Apart from upper and lower margins, vertical and horizontal rules should not be used in the tables.

Figures and Illustrations

Figures and illustrations should be named and numbered. Figures should be provided with a minimum of 300 dots per inch (dpi) in JPEG format and should be clear. Figures must be submitted online during manuscript submission. Figures embedded into article will not be accepted. If authors accept to charge extra cost, colored publication of the illustrations is possible; otherwise all illustrations will be published as black and white. All abbreviations used in the figures and illustrations should be alphabetically arranged and defined under the footnote. Technique and ratio of magnification for photomicrographs should be indicated.

The editorial board has the right to make any revisions on the manuscript unless such changes interfere with the scientific data presented.

ETHICAL CONSIDERATIONS

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

REVISION AFTER REFEREE REPORT

Authors should point by point reply the items on which revision is demanded via referee report to the reserved box in the online system (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>). Additionally they should do necessary changes in article and highlight them and submit online again.

FINAL CHECKING

1. All pages have been numbered beginning from first page of the text.
2. Assignment of copyright form has been properly filled and signed.
3. The abstract should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports.
4. The title has been separately written in Turkish and in English.
5. References is in conformity with the instructions.
6. All abbreviations used in tables, figures and illustrations have been defined.

The most up-to-date version of the guide in question is available at www.icmje.org.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

Bu form bütün yazarlar tarafından imzalanarak "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" 'ne (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>) makale gönderimi esnasında online olarak gönderilmelidir.

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını, gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,

2. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.

3. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.

4. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

Yazarın Adı Soyadı	İmza	Tarih
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

This statement should be signed and submitted online with the signs of all authors to the "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" (Journal of Harran University Medical Faculty) <http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd> during manuscript submission.

Article Title

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the "Journal of Harran University Medical Faculty" effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.
2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

Author Name Surname	Sign	Date
---------------------	------	------

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Cilt **19** Sayı **1** Yıl **2022**
Vol. Issue Year

İçindekiler / Index

Araştırma Makalesi / Research Article

1 - Farklı Meme Kanseri Hücre Hatlarında Karnitin Metabolizmasının İncelenmesi

Investigation of Carnitine Metabolism in Different Breast Cancer Cell Lines

Şükrü AKMEŞE , Ebru TEMİZ , İsmail KOYUNCU , Hüseyin TAŞKIRAN , Mehmed Zahid TÜYSÜZ

Sayfa: 1-7.

2- Varyant B.1.1.7 Pozitif ve Negatif SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Akut Böbrek Yetmezliği ve Mortalitenin Karşılaştırılması

Comparison of Acute Kidney Injury and Mortality in Variant B.1.1.7 Positive and Negative SARS-CoV-2 Infection

Çağatay Erman ÖZTÜRK, Demet YAVUZ

Sayfa: 8-13.

3- Polinöropatinin Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastaların Alt Ekstremitte Kas Gücü, Yürüme Performansı ve Günlük Yaşam

Aktiviteleri Üzerinde Etkileri Var mıdır? Prospektif Kontrollü Bir Çalışma

Does Polyneuropathy Have Effects On Lower Extremity Muscle Strength, Walking Performance And Activities Of Daily Living Of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus? A Prospective Controlled Study

Gülseren DOST SÜRÜCÜ , Ayşe ATILGAN ÇELİK , Adem YILDIRIM , Dilay EKEN GEDİK

Sayfa: 14-21.

4- Metoprolol'ün Covid-19 Hastalarındaki Potansiyel Yararları

Metoprolol's Potential Beneficial Effects On Covid-19 Patients

Mustafa Ahmet HUYUT , Gersi ALISHA , Betül CETINTULUM HUYUT , Alida ALIYEVA

Sayfa: 22-29.

5- Türk Populasyonunda Humerus'da Nadir Görülen Foramen supratrochleare ve Processus supracondylaris'in Morfometrik Değerlendirilmesi

G Morphometric Evaluation of Rarely Seen Supratrochlear Foramen and Supracondylar Process in the Humerus in Turkish Population

Duygu AKIN SAYGIN , Fatma Nur TÜRKOĞLU , Adem TOKPINAR , Sümeyye UÇAR , Seher YILMAZ , Anıl Didem AYDIN KABAĞCI , Şerife ALPA

Sayfa: 30-37.

6- Üçüncü Basamak Merkeze Ait Acil Genel Cerrahi Deneyimi

Emergency General Surgery Experience Of A Tertiary Center

İlhan TAŞ , Ebral YiğİT

Sayfa: 38-43.

7- Bir Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Yönlendirilen Adli Olguların Geriye Dönük İncelenmesi

Retrospective Review of Forensic Cases Referred to the Child and Adolescent Psychiatric Outpatient Clinic

Fethiye KILIÇASLAN

Sayfa: 44-51.

8- Çocukluk Çağı Pilonidal Sinüs Hastalığı ve Cerrahi Tedavisi

Pilonoidal Sinus Disease and Surgical Treatment in Childhood

Osman Hakan KOCAMAN , Tansel GÜNENDİ

Sayfa: 52-55.

9- Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Hastaların Beslenme Durumu ve Malnütrisyon Değerlendirmesi

Nutritional Status and Malnutrition Assessment of Patients Followed in Pediatric Intensive Care Unit

Hatice Feray ARI , Hasan AĞIN , Gökhan CEYLAN , Gülhan ATAKUL , Özlem SARAÇ SANDAL , Ferhat SARI , Rana İŞGÜDER ,

Mustafa ÇOLAK

Sayfa: 56-60.

10- Vücut Geliştirme Egzersizi Yapan Kas Obezi Yetişkin Bireylerde Tiyo/Disülfid Homeostazının İncelenmesi

Investigation of Thiol/Disulfide Homeostasis in Muscle Obese Adults Doing Bodybuilding Exercise

Mehmet Zahid TÜYSÜZ , Hakim ÇELİK , Şeyda Nur DAĞLI , Mehmet KÜÇÜK , Yakup AKTAŞ , Mehmet Ali EREN

Sayfa: 61-66.

11- Çocuk Acil Serviste Teleradyoloji Görüntülemelerinin Değerlendirilmesi, Tek Merkez Deneyimi

The Evaluation of Teleradiology Images in the Pediatric Emergency Department: A Single-Center Experience

Ibrahim Hakan BUCAK , Songul Okay TASAR , Habip ALMIS , Mehmet TURGUT

Sayfa: 67-70.

12- Ektodermal Displazi'de Doku Malformasyonları, Özellikleri ve Oluşum Oranları

Tissue Malformations, Characteristics and Occurrence Rates in Ectodermal Dysplasia

Yasemin YAVUZ

Sayfa: 71-76.

13- COVID-19 İle İlgili Sosyal Damgalama İçin Bir Ölçek Önerisi: COVID-19 Damgalama Ölçeğinin Psikometrik Özellikleri

A Scale Proposal for COVID-19-related Social Stigmatization: The Psychometric Properties of the COVID-19 Stigmatization Scale

Ayşegül YETKİN TEKİN, Yaşar YAVUZ, Yaşar KAPICI, Aslı EGELİ, Atilla TEKİN, Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU

Sayfa: 77-82.

14- COVID-19 ile Hastaneye Yatırılmayan Hastalarda Yüksek Vücut Kitle İndeksi ve Diyastolik Disfonksiyon İlişkisi: Bir COVID-19 Sonrası Ekokardiyografi Çalışması

Association of Higher Body Mass Index and Diastolic Dysfunction in Patients Non-Hospitalized with COVID-19: A Post-COVID-19 Echocardiography Study

Sabri ABUŞ

Sayfa: 83-90.

15- Aktif Venöz Ülseri Olan Hastalarda Klinik Özellikler, Yara Kültürü Sonuçları ve Ülserle İlişkili Dermatolojik Bulgular

Clinical Characteristics, Wound Culture Results and Ulcer-Related Dermatological Findings in Patients with Active Venous Ulcers

Şule GÖKŞİN, Şafak ŞİMŞEK

Sayfa: 91-97.

16- Akut Koroner Sendrom ile Gelen Hastalarda Çok Damar Hastalığı ile Monosit/HDL-C Oranı Arasındaki İlişki

The relationship Between Multivessel Disease and Monocyte/HDL-C Ratio In Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome

Kenan TOPRAK

Sayfa: 98-104.

17- Trombosit Transfüzyonu Uygulamasının Değerlendirilmesi: Türkiye'de Üçüncü Basamak Sağlık Merkezi Sonuçları

Evaluation of Platelet Transfusions Practice: Results of at a Tertiary Healthcare Center in Turkey

Ahmet SEYHANLI, Cagatay ÇAKIR, Fatih DEMIRKAN, Guner Hayri OZSAN, Inci ALACACIOGLU

Sayfa: 105-109.

18- Akut Pankreatitte ERCP'nin Mortalite ve Morbiditeye Etkisi

The Effect of ERCP on Mortality and Morbidity in Acute Pancreatitis

Esat Taylan UĞURLU, Mehlika BİLGİ KIRMACI

Sayfa: 110-115.

19- Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Bilimsel Araştırmalara Yönelik Tutumları

Attitudes of Medical Faculty Students Towards Scientific Researches

Zerrin GAMSIZKAN, Mehmet Ali SUNGUR, Mehmet Göktuğ GÜNEL, Muhammed Yasin AKÇAKOCA, Kudret SELKI

Sayfa: 116-119.

20- Bariatrik Cerrahi Planlanan Morbid Obezli Hastaların OSAS Açısından Değerlendirilmesi

Evaluation of OSAS in Patients Planned Bariatric Surgery Who Has Morbid Obesity

Hasan ELKAN, Mehmet Erkan KAPLAMA

Sayfa: 120-125.

21- COVID-19 Olgularında Yoğun Bakım Gereksiniminin Değerlendirilmesinde Tiyol ve İskemi Modifiye Albuminin Rolü

The Role of Thiol and Ischemia Modified Albumin in the Evaluation of Intensive Care Necessity in COVID-19 Cases

Funda EREN, Salim NEŞELİOĞLU, Esra FIRAT OĞUZ, Rıdvan FIRAT, Osman İNAN, Emin GEMCİOĞLU, Enes Seyda ŞAHİNER, İhsan ATEŞ, Özcan EREL Sayfa: 126-130.

22- Pıkan Cevizi (*Carya illinoensis*) Kabuğunun Antikanser Aktivitesinin İncelenmesi

Investigation of Anticancer Activity of Pecan Shell (*Carya illinoensis*)

Feridun AKKAFA, Zeynep HAYIRLI, Ebru TEMİZ, İsmail KOYUNCU

Sayfa: 131-136.

23- Sigara Kullanımının Total İntravenöz Anestezi Uygulamasında Rokuronyum Bromidin Farmakodinamiğine Etkisi

The Effect of Smoking on The Pharmacodynamics of Rocuronium Bromide in Total Intravenous Anesthesia

Seval KARAKAYA ATINÇER, Menekşe ÖZÇELİK, Meltem GÜNER CAN, Oya ÖZATAMER

Sayfa: 137-142.

24- Kadınlarda Hallux Valgus Deformitesine Yönelik Aktivite Odaklı Egzersiz Müdahalesi

Activity-Oriented Exercise Intervention For Hallux Valgus Deformity In Women

Başar ÖZTÜRK, Yusuf ÇELİK

Sayfa: 143-148.

25- Beyin Ölümü Tanı Süresi Tanı Ekibindeki Hekim Sayısına Bağlı mıdır?

Does Brain Death Diagnosis Time Depend on the Number of Physicians in the Diagnostic Team?

Mevlut DOĞUKAN, Fadime TOSUN, Mehmet DURAN, Cengiz GÜVEN

Sayfa: 149-153.

26- Başparmak Pulpa Defektlerinin Foucher Flebi İle Onarımı: 14 Vakanın Değerlendirmesi

Foucher's Flap For Reconstruction of Thumb Pulp Defects: Evaluation of 14 Cases

Numan ATILGAN, Tahsin Sami ÇOLAK, Numan DUMAN, Mehmet Rauf KOÇ

Sayfa: 154-158.

27- Çocukluk Çağı Tüberküloz Olgularının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Childhood Tuberculosis Cases: Single Center Experience

Tuğba ERAT, Abdullah SOLMAZ, Halil ASLAN, Tuğba Meliha Fatma ERCAN

Sayfa: 159-163

28- Klinik Laboratuvarıda Gereksiz Testleri Önleme Yöntemi

Method of Preventing Unnecessary Tests in a Clinical Laboratory

Ataman GÖNEL, İsmail KOYUNCU, Nihayet BAYRAKTAR, Murat ÇAĐLAYAN

Sayfa: 164-168.

29- Gebeliğin Üçüncü Trimesterindeki Plasenta Lokalizasyonu İntrauterin Ultrasonografi ve Postpartum Parametrelerle İlişkili midir?

Is Placental Localization in the Third Trimester of Pregnancy Related to the Intrauterine Ultrasound and Postpartum Parameters?

Reyhan GÜNDÜZ, Begumhan TURHAN, Mulaım SİZER, Senem YAMAN TUNÇ, Elif AĐAÇAYAK

Sayfa: 169-175.

30- COVID-19 Hastalarında Total Oksidan ve Antioksidan Düzeylerinin Uzun Vadeli Araştırılması

Long-Term Investigation of Total Oxidant and Antioxidant Levels in COVID-19 Patients

Şeyda Nur DAĞLI , Tuba ÖZGÖÇER , Hakim ÇELİK , Seyhan TAŞKIN , Abdullah TAŞKIN , Mehmet Reşat CEYLAN

Sayfa: 176-183.

31- Acil Servise ST Segment Elevasyonlu Olmayan Miyokard Enfarktüsü ve Kararsız Angina Pectoris ile Başvuran Hastalarda Perfüzyon İndeksinin Klinik Değerlendirmesi

Clinical Assessment of Perfusion Index in Patients Presenting to the Emergency Department with Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Unstable Angina Pectoris

Ömer KAÇMAZ , Gül Şahika GÖKDEMİR , Mehmet ÖZEL , Mehmet Tahir GÖKDEMİR

Sayfa: 184-188.

32- Emetropik, Miyop ve Hipermetrop Gözlerde Lenstar 900 Kullanarak Gözün Biyometrik Ölçümlerinin Anatomik Çalışması

Anatomic Study of Ocular Biometric Measures of Emmetropic Eyes, Myopic Eyes, and Hyperopic Eyes Using the LenStar 900

Ali ŞİMŞEK , Ali AYDIN , Çağrı MUTAF

Sayfa: 189-192.

33- Güneydoğu Anadolu Bölgesi Popülasyonunda Maksiller Sinüs Septa Prevalansının Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of the Prevalence of Maxillary Sinus Septa in the Population of the Southeastern Anatolia Region By Cone Beam Computed Tomography

Nedim GÜNEŞ , Hatice DEMİRCAN AĞIN , Mehmet Sinan DOĞAN , Veysel ERATİLLA

Sayfa: 193-197.

34- Tıp Öğrencilerinin Meslek Hastalıklarına İlişkin Bilgi ve Tutumları

Knowledge and Attitudes of Medical Students towards Occupational Diseases

Nejdiye GÜNGÖRDÜ, Seher KURTUL

Sayfa: 198-207.

35- Derin Ven Trombozu Olan Hastalarda Vitamin B12 ve Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Vitamin B12 And Vitamin D Levels in Patients With Deep Vein Thrombosis

Serhat ÇALIŞKAN , Mehmet ATAY , Ferit BÖYÜK , Fatih GÜNGÖREN

Sayfa: 208-214.

36- Rinojenik Baş Ağrısı Olan Hastalarda Paranasal Sinüs Hacimlerinin ve Anatomik Varyasyonların Değerlendirilmesi

Evaluation of Paranasal Sinus Volumes and Anatomic Variations in Patients With Rhinogenic Headache

Alper DİLCİ , Faruk Kadri BAKKAL , Necat ALATAŞ , Hakan YILMAZ

Sayfa: 215-220.

Farklı Meme Kanseri Hücre Hatlarında Karnitin Metabolizmasının İncelenmesi

Investigation of Carnitine Metabolism in Different Breast Cancer Cell Lines

Şükrü AKMEŞE¹, Ebru TEMİZ², İsmail KOYUNCU³, Hüseyin TAŞKIRAN⁴, Mehmed Zahid TÜYSÜZ⁵

¹Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, Şanlıurfa, Türkiye

²Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Tanıtım ve Pazarlama Programı, Şanlıurfa, Türkiye

³Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

⁴Medikal Park Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁵Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.

Öz.

Amaç: Meme kanseri (MK), iyi prognozlu tedavi edilebilir bir hastalıktan tedavi edilemeyen kötü prognozlu metastatik hastalığa kadar değişkenlik gösteren heterojen bir hastalıktır. Günümüzde meme kanseri tanısı çoğunlukla görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılmakta ve değişen faktörlerin etkisi (meme dokusunun yoğunluğu, yaş vs.) bu yöntemi sınırlamaktadır. Ayrıca serum ve doku belirteçleri ile tanı konularak hastalığın seyri takip edilmektedir. Meme kanserinin tanısının konulmasında ve patolojisinin belirlenmesinde başarılı, hızlı, güvenilir ve erken saptamada kullanılabilecek biyo-belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Standart tanı yöntemlerinin sahip olduğu sınırlamaların üstesinden gelebilmek için metabolomikler yeni bir yaklaşım olmuştur. Metabolomik yaklaşımı doku, serum veya idrar gibi biyolojik numunelerde çok düşük ağırlıklı (<1kDa) metabolitlerin teşhisini olanak sağlamaktadır. Bu metabolitlerden biri olan serbest karnitin ve açıl karnitinler hem bir biyo-belirteç olarak hem de meme kanserinin metabolizmasının, gelişiminin ve ilerlemesinin anlaşılmasında önemli hale gelmiştir. Bu çalışmada meme kanseri patolojisinde değişen karnitinlerin tespit edilmesi ve erken tanısında kullanılabilecek biyo-belirteçlerin saptanması hedeflenmiştir.

Materyal ve metod: Farklı meme kanseri hücre hatları olan MCF-7 (ER+/PR+), MDA-MB 231(ER-/PR-/HER2-) ve CRL-4010 (normal) hücreleri çoğaltılarak homojenize edildi ve elde edilen hücre lizatları gutria kağıdına damlatılarak kurutuldu. Uygun prosedürde LC-MS/MS cihazı kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar SPSS 25.0 ve metaboanalyst programları değerlendirildi.

Bulgular: Serbest karnitin ve karnitin esterleri kanser hücre hatlarında (MCF-7 ve MDA-MB-231) kontrol hücreye (CRL-4010) göre yüksek bulundu. MCF-7 hücrelerinde CRL-4010 ve MDA-MB-231 hücrelerine göre C5-OH, C12, C3, C5:1, C14:1, C10, C0, C6 ve C14:2 karnitinleri belirgin olarak artmış; MDA-MB-231 hücrelerinde MCF-7 ve CRL-4010 hücrelerine göre C14, C16, C5, C8:1 ve C18 karnitinlerinin arttığı ve C10DC, C4 ve C10:1 karnitinlerinin ise kanser hücrelerinde kontrol hücrelerine göre artış gösterdiği bulunmuştur. Kanser biyo-belirteç adayları olabilecek karnitinler ise MCF-7 ve MDA-MB-231 kanser hücrelerini CRL-4010 kontrol hücrelerinden ayırmada C0; MDA-MB-231 ve MCF-7 kanser hücrelerini birbirinden ayırmada ise C5-OH biyo-belirteç adayları olarak tespit edildi.

Sonuç: Bu sonuçlara göre karnitinler, kontrol grubunu kanserli gruptan ayırmada başarılı olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: MCF-7, MDA-MB-231, CRL-4010, Karnitin Metabolizması

Abstract

Background: Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease that ranges from a treatable disease with a good prognosis to metastatic disease with an incurable poor prognosis. Today, the diagnosis of breast cancer is mostly made using imaging techniques and the effect of changing factors (density of breast tissue, age, etc.) limits this method. In addition, the course of the disease is followed by diagnosis with serum and tissue markers. There is a need for successful, rapid, reliable and early detection biomarkers that can be used in the diagnosis and pathology of breast cancer. Metabolomics has been a new approach to overcome the limitations of standard diagnostic methods. Its metabolomics approach enables the diagnosis of very low weight (<1kDa) metabolites in biological samples such as tissue, serum or urine. Free carnitine and acyl carnitines, one of these metabolites, have become important both as a biomarker and in understanding the metabolism, development and progression of breast cancer. In this study, it was aimed to detect the changing carnitines in the pathology of breast cancer and to determine the biomarkers that can be used in the early diagnosis.

Materials and Methods: Different breast cancer cell lines MCF-7 (ER+/PR+), MDA-MB 231(ER-/PR-/HER2-) and CRL-4010 (normal) cells were multiplied and homogenized, and the obtained cell lysates were dried by dripping on gutria paper. It was studied using the LC-MS/MS device in the appropriate procedure. Results SPSS 25.0 and metaboanalyst programs were evaluated.

Results: Free carnitine and carnitine esters were found to be higher in cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MB-231) compared to control cells (CRL-4010). C5-OH, C12, C3, C5:1, C14:1, C10, C0, C6 and C14:2 carnitines were significantly increased in MCF-7 cells compared to CRL-4010 and MDA-MB-231 cells; It was found that C14, C16, C5, C8:1 and C18 carnitines increased in MDA-MB-231 cells compared to MCF-7 and CRL-4010 cells, and C10DC, C4 and C10:1 carnitines increased in cancer cells compared to control cells. Carnitines, which can be cancer biomarker candidates, are C0 in differentiating MCF-7 and MDA-MB-231 cancer cells from CRL-4010 control cells; C5-OH was identified as a candidate for biomarker in distinguishing between MDA-MB-231 and MCF-7 cancer cells.

Conclusions: According to these results, carnitines were found to be successful in separating the control group from the cancerous group.

Keywords: MCF-7, MDA-MB-231, CRL-4010, Carnitine Metabolism

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ebru TEMİZ

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D. Osmanbey kampüsü, Şanlıurfa-Mardin Karayolu Üzeri 18.Km Şanlıurfa/Türkiye

E-mail: ebrutemiz90@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 10.03.2021

Kabul tarihi / Accepted: 06.04.2021

DOI: 10.35440/hutfd.1085974

Giriş

Meme kanseri (MK), iyi prognozlu tedavi edilebilir bir hastalıktan tedavi edilemeyen kötü prognozlu metastatik hastalığa kadar değişkenlik gösteren heterojen bir hastalıktır (1). MK günümüzde hem gelişmiş hem de az gelişmiş ülkelerde görülebilen yüksek insidans ve mortaliteye sahip bir kanser türüdür (2). Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) ve Ki67 ekspresyonuna bağlı olarak meme kanseri dört ana alt tipte sınıflandırılmaktadır (3). Bu sınıflandırma yöntemi ile kişiye özel terapötik strateji belirlenerek hastalığın klinik seyri iyileştirilebilir ama ilerlemiş meme kanserinin prognozu kötüdür. Bu yüzden erken tanı ve tedavi iyileşmeyi, yaşam kalitesini ve sağkalım oranı önemli bir şekilde artırılabilir (2, 4). Meme kanserinde günümüzde kullanılan tanı yöntemleri arasında mamografi, manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi ve tek foto emisyon bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme teknikleri bulunmaktadır. Ancak bu görüntüleme tekniklerinin yoğun meme dokusunda duyarsızlık, uygulayıcının yeteneği, zaman ve maliyet gibi yaş farklılıkları için uygunluk gibi sınırlamaları ve dezavantajları bulunmaktadır (4, 5). Ek olarak CA 15.3, karsinoembriyonik antijen (CEA), CA 549-MUC-1 ailesi, BR 27.29, MCA ve sitokeratinler gibi serum belirteçleri, BRCA1 ve BRCA2 gibi genetik belirteçler ve ER, PR, HER2, ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ve katepsin D gibi doku belirteçleri tanı ve tedaviyi belirlemede kullanılan moleküler yöntemlerdir (6). Moleküler yöntemlerde kanserin erken tanısında başarısızdır ve tedaviden veya hastalık durumundan etkilenebilirler. Bu nedenlerle meme kanserinin alt tiplerini ayırmada başarılı, hızlı, güvenilir ve erken saptamada kullanılabilecek biyo-belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (5). Kanser tanısında kullanılan standart tanı yöntemlerinin var olan sınırlamaların ve dezavantajların üstesinden gelebilmek için metabolomik yeni bir yaklaşım olarak hızlı bir şekilde bilim dünyasında yerini almıştır (7). Son yıllarda kolorektal, böbrek, akciğer, beyin ve meme gibi birçok kanser türünde metabolomik çalışmalar başarılı bir şekilde devam etmektedir (8). Metabolomik yaklaşımı doku, serum veya idrar gibi biyolojik numunelerde çok düşük ağırlıklı (<1kDa) metabolitlerin teşhisini sağlamaktadır. Bu metabolitlerden biri olan serbest karnitin ve açilkarnitinler hem bir biyobelirteç olarak hem de meme kanserinin metabolizmasının, gelişiminin ve ilerlemesinin anlaşılmasında önemli hale gelmiştir (9, 10). Karnitin karaciğer, beyin ve böbrekte sentezlenebilen bir aminoasit türevidir. Karnitin uzun zincirli yağ asitlerini mitokondri matriksine ve kısa zincirli yağ asitlerini mitokondriden sitozole taşıyarak enerji üretiminde görev yapmaktadır. Ayrıca karnitin mitokondrideki Koenzim A ve Asetil-CoA oranını stabilize etmek, membran bütünlüğünü korumak ve laktat üretimini azaltmak gibi fonksiyonları da bulunmaktadır (11, 12).

Tümörlerin gelişmesinde ve büyümesinde uyarıcı rolleri

bulunan ATP, NADH, FADH₂ ve NADPH gibi faktörlerin karnitin kaynaklı yağ asidi oksidasyonu ile üretimlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Karnitin palmitoiltransferaz'ın çeşitli tümör dokularında up-regüle olduğunu ve tümör vazkularizasyonunda rol oynadığı bildirmiştir (12). Bu çalışmada meme kanseri patolojisinde değişen karnitinlerin tespit edilmesi ve erken tanısında kullanılabilecek biyo-belirteçlerin hızlı ve güvenilir bir yöntem olan LCMS/MS cihazı kullanılarak saptanması hedeflenmiştir.

Materyal ve Metod

Hücre Kültürü

Çalışmada ATCC den temin edilip, sıvı azotta stokladığımız kanser ve normal hücre hatları kullanıldı. MCF-7 (meme kanseri hücresi), MDA-MB-231 (meme kanseri hücresi) ve CRL-4010 (meme normal hücresi) %10 Fetal Bovine Serum (FBS), 100 µg/mL streptomisin/ 100IU/ mL penisilin eklenmiş DMEM: F-12 /RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, ABD) besiyerinde nemli atmosferde, %5 CO₂, %95 hava içeren inkübatörde 37 °C'de kültüre edildi.

Hücre Homojenizasyonu ve Karnitin Profillemesi

Hücreler 75 cm²lik kaplarda %80-90 çoğaldıktan sonra besiyeri uzaklaştırılarak tripsinizasyon yöntemi ile kaldırıldı. Kaldırılan hücreler 1000 rpm 5 dk santrifüj edildi ve oluşan pellet üzerine soğuk lizis buffer eklendi. Tissuelyser kullanılarak homojenize edilen hücreler sonra 1000 rpm'de santrifüj edilerek süpernatant elde edildi. 5 µl gutria kağıdına damlatılarak 25°C'de gece boyunca kurutulduktan sonra kesilerek temiz tüplere alındı ve karnitin tarama kiti kullanıldı. Kısaca kit prosedürüne göre, gutria kâğıdı üzerine 200 µl internal standart eklenerek 30 dk azot gazı altında kurutuldu. Kuruduktan sonra 60 µl DRVT eklenerek 60 °C de 30 dk inkübasyona bırakılarak türevlendirildi ve 30 dk azot gazı altında 30 dk kurutuldu. Üzerine 100 µl mobil faz (asetonitril: metanol: formik asit) solüsyonu eklenerek LC-MS/MS (Shimadzu 8040, Japan) cihazında 3 tekrarlı çalışıldı ve veriler değerlendirildi.

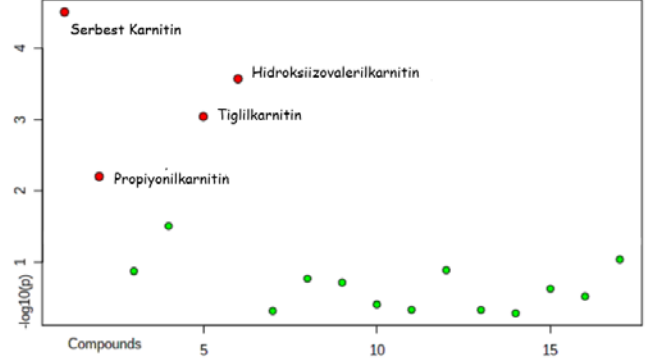
İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 22.0 (SPSS Inc.) kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı ve ortalama ± standart sapma (Sd) olarak sonuçlar verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile ardından Tamhane testi kullanılarak analiz edildi ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Çok değişkenli istatistiksel analiz için MetaboAnalyst 5.0 (<https://www.metaboanalyst.ca/>) kullanıldı. Principal Component Analysis (PCA) ile gruplar arasındaki ayrışma ve kümeleşme belirlendi. Bu ayrışma ve kümeleşmeye katkısı olan karnitinleri tespit etmek için Variable Importance in Projection (VIP) skorları bulundu. Ayrıca gruplar arasında değişim gösteren karnitinlerin yoğunluklarını görselleştirmek amacıyla ısı haritası oluşturuldu.

Bulgular

Serbest karnitin ve karnitin esterleri kanser hücre hatlarında (MCF-7 ve MDA-MB-231) kontrol hücreye (CRL-4010) göre yüksek bulundu (Tablo 1). Ancak bunlardan C0, C3, C5:1 ve C5-OH gruplar arasında anlamlı bir değişim gösterdi ($p < 0.05$). C0'daki yükseliş kanser hücre hatlarında kontrol hücre hatlarına göre ve MCF-7 hücre hatlarında MDA-MB-231 hücre hattına göre anlamlı bulundu. C3, C5:1 ve C5-OH karnitin esterlerindeki yükseliş CRL-4010 ve MDA-MB-231 hücre hatlarına göre MCF-7 hücre hattında anlamlı bulundu.

Gruplar arasında Kruskal Wallis test analizine göre anlamlı ve anlamsız değişen karnitinler Şekil 1'de gösterilmiştir. Kırmızı küreler anlamlı şekilde değişim gösteren karnitinleri yeşil renkli küreler ise anlamlı değişim göstermeyen karnitinleri temsil etmektedir.



Şekil 1. Kruskal Wallis Test analizi.

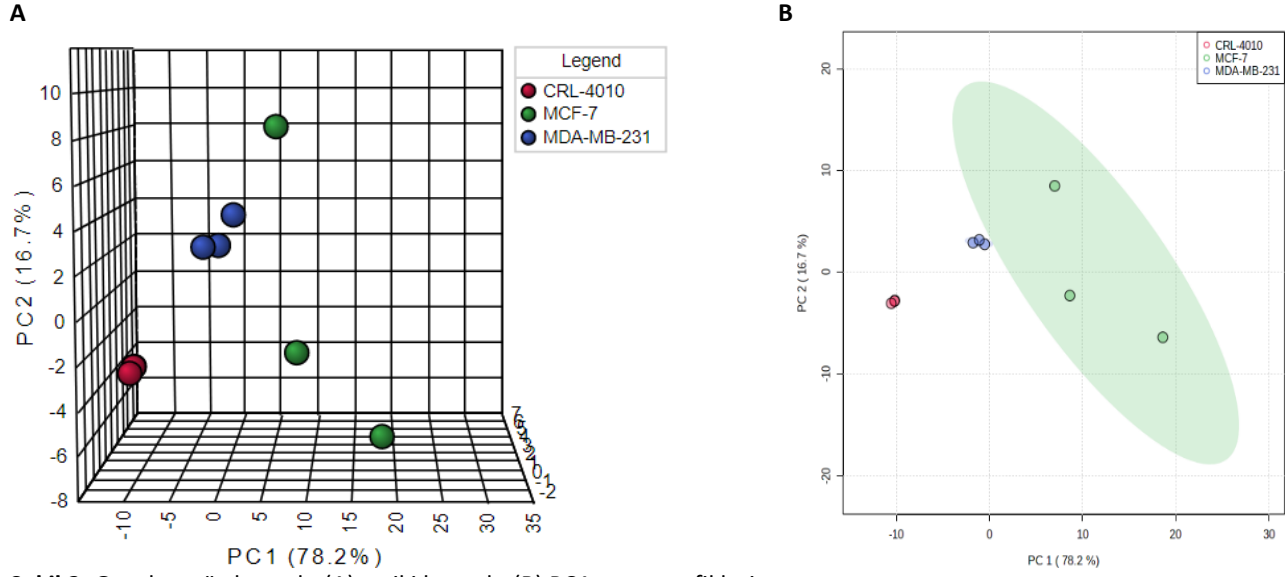
Tablo 1. Karnitin kompozisyonunun kantitatif analizi.

Yaygın isim	Kısaltma	Gruplar (Ort±Sd)			Post-Hoc
		CRL-4010	MCF-7	MDA-MB-231	
Serbest Karnitin	C0	2,520±0,247	21,761±2,963	13,199±0,458	MCF-7-CRL-4010; MDA-MB-231-CRL-4010; MDA-MB-231-MCF-7
Propiyonilkarnitin	C3	0,168±0,008	4,009±1,708	0,726±0,043	MCF-7-CRL-4010; MDA-MB-231-MCF-7
Butirilkarbitin	C4	0,153±0,007	0,580±0,388	0,571±0,184	
İzovalerilkarnitin	C5	0,118±0,073	0,387±0,290	0,632±0,032	
Tiglikarnitin	C5:1	0,0091±0,0034	0,087±0,022	0,022±0,008	MCF-7-CRL-4010; MDA-MB-231-MCF-7
Hidroksiizovalerilkarnitin	C5-OH	0,0086±0,0040	0,139±0,032	0,019±0,004	MCF-7-CRL-4010; MDA-MB-231-MCF-7
Heksanoilkarnitin	C6	0,011±0,003	0,303±0,044	0,156±0,018	
Oktenoilkarnitin	C8:1	0,0027±0,0021	0,112±0,095	0,285±0,257	
Dekanoilkarnitin	C10	0,0078±0,0038	0,653±0,615	0,222±0,200	
Dekenoilkarnitin	C10:1	0,0019±0,0015	0,205±0,195	0,198±0,163	
Sebakoilkarnitin	C10DC	0,0013±0,0005	0,016±0,014	0,016±0,010	
Dodekanoilkarnitin	C12	0,0209±0,0144	0,970±0,940	0,593±0,482	
Miristoilkarnitin	C14	0,072±0,050	0,243±0,171	0,646±0,645	
Miristoleilkarnitin	C14:1	0,0007±0,0005	0,080±0,031	0,055±0,052	
Tetradekadienilkarnitin	C14:2	0,0007±0,0001	0,023±0,022	0,010±0,010	
Palmitoilkarnitin	C16	0,282±0,152	0,800±0,497	3,206±3,041	
Stearoilkarnitin	C18	0,105±0,090	0,174±0,066	0,257±0,040	

Temel Bileşen Analizi ile grupların ayrılması

Gruplardaki örneklerin dağılımlarını görselleştirmek amacıyla temel bileşen analizi (Principal Component Analysis (PCA)) testi yapıldı ve sonuçlar iki ve üç boyutlu görseller olarak verildi (Şekil 2). PCA'ya göre gruplar arasında belirgin bir ayrışma ve kümeleşme görüldü.

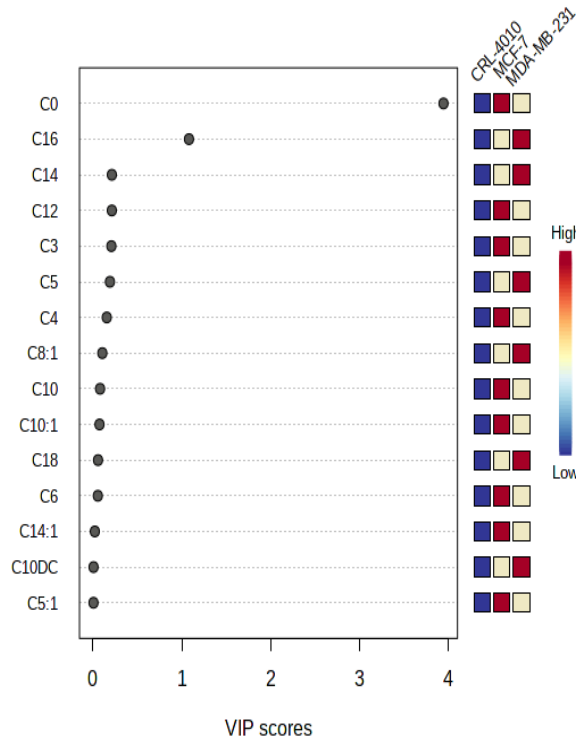
Bu sonuçlara göre karnitinler kontrol grubunu kanserli gruptan ayırmada başarılı bulundu. Ek olarak kanser hücre hatlarını ise birbirinden ayırmada kısmi başarı gösterdi.



Şekil 2. Grupların üç boyutlu (A) ve iki boyutlu (B) PCA puan grafikleri.

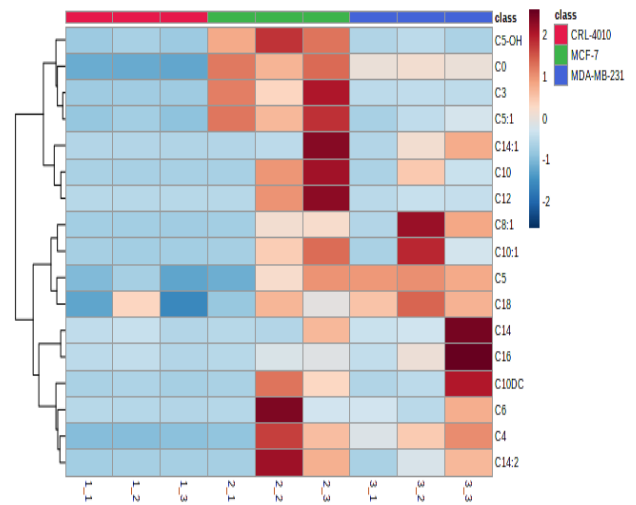
Diferansiyel Karnitinlerin Taranması

Gruplardaki ayrışmaya katkıları olan karnitinleri sıralayan değişken önem grafiği (variable importance in the projection (VIP)) çizildi (Şekil 3). VIP skoru en yüksek 15 karnitin sıralandığı grafikte en yüksek skora sahip olan serbest karnitin (C0) oldu. VIP skoru ne kadar yükselirse ayrışmaya olan katkıları da o kadar yüksek olmaktadır. Grafikteki mavi ve kırmızı kutucuklar beyaz kutucuklara sırasıyla aşağı ve yukarı regülasyonu göstermektedir.



Şekil 3. Karnitinleri önem sırasına göre sıralayan VIP grafiği.

Kanser hücrelerinde ve kontrol hücrelerindeki 17 karnitin yoğunlukları ısı haritası ile gösterildi (Şekil 4). Isı haritasındaki sütunlar hücreleri satırlar ise karnitinleri göstermektedir. Karnitinin yukarı regülasyonu artıkça kahverengi tonunda koyulaşma aşağı regülasyonu artıkça mavi tonundan koyulaşma olmaktadır. Isı haritasına bakıldığında kanser hücrelerinde karnitinler kontrol hücrelerine göre artış göstermektedir. C5-OH, C12, C3, C5:1, C14:1, C10, C0, C6 ve C14:2 MCF-7 hücrelerinde CRL-4010 ve MDA-MB-231 hücrelerine göre belirgin olarak artış görülmektedir. C10DC, C4 ve C10:1 kanser hücrelerinde kontrol hücrelerine göre artış göstermiştir. C14, C16, C5, C8:1 ve C18 MDA-MB-231 hücrelerinde MCF-7 ve CRL-4010 hücrelerine göre belirgin artış olmuştur.



Şekil 4. Hücrelerdeki karnitin yoğunluklarını gösteren ısı haritası.

Kanser Tanısı için Biyo-belirteç Adayları

Karnitinlerin kanser hücrelerindeki değişimi kanser hastalığında erken tanıda kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürdü. Bu amaçla alıcı işlem karakteristikleri eğrisi (receiver operating characteristic (ROC)) analizi ile potansiyel biyobelirteçler tanımlandı.

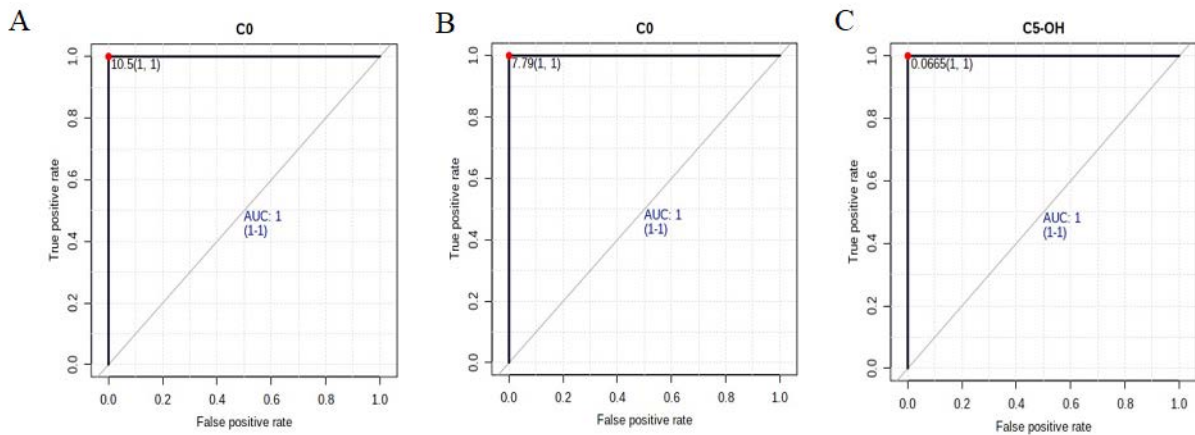
Analiz sonuçlarına göre AUC değeri (ROC eğrisi altındaki alan) en yüksek olan 5 karnitin Cut-off Value, AUC, Sensitivity, Specificity, p-Value, Positive ve Negative Likelihood oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. ROC analizine göre potansiyel biyobelirteçlerin özellikleri.

Karşılaştırmalar	Karnitinler	Cut-off Value	AUC	Sensitivity	Specificity	Positive Likelihood Ratio	Negative Likelihood Ratio	p-Value
CRL-4010 Vs. MCF-7	C0	10.5	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	<0.001
	C3	1.24	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	0.017
	C4	0.168	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	0.130
	C5:1	0.0392	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	0.003
	C5-OH	0.0606	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	0.002
CRL-4010 Vs. MDA-MB-231	C0	7.79	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	<0.001
	C3	0.437	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	<0.001
	C4	0.275	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	0.017
	C5:1	0.396	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	<0.001
	C5-OH	0.0146	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	0.056
MDA-MB-231 Vs. MCF-7	C0	16.1	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	0.007
	C3	1.54	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	0.029
	C5:1	0.048	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	0.008
	C5-OH	0.0665	1.0	1.0	1.0	Infinity	0.0	0.003
	C18	0.2	0.888	1.0	0.66	3.0	0.0	0.134

AUC değeri en yüksek, Positive Likelihood oranı en yüksek, Negative Likelihood oranı ve p değeri en düşük olan biyo-belirteç potansiyel olarak yüksek biyo-belirteç adayı olmaktadır. Grup karşılaştırmalarında biyo-belirteç potansiyeli yüksek olan karnitinlerin ROC eğrileri Şekil 5'te

verilmiştir. MCF-7 ve MDA-MB-231 kanser hücrelerini CRL-4010 kontrol hücrelerinden ayırmada C0 potansiyel biyo-belirteç olabilir. Ayrıca MDA-MB-231 ve MCF-7 kanser hücrelerini birbirinden ayırmada ise biyo-belirteç adayı C5-OH'dir.



Şekil 5. Gruplar arası karşılaştırmalarda biyobelirteç olabilecek karnitinlerin ROC eğrileri. A.MCF-7 ve CRL-4010 karşılaştırması. B.MDA-MB-231 ve CRL-4010 karşılaştırması. C.MDA-MB-231 ve MCF-7 karşılaştırması.

Tartışma

Kanser hücreleri gelişmesi ve ilerlemesi için apoptozdan kaçınma, doku invazyonu ve metastaz, büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterlilik, sınırsız çoğalma potansiyeli büyüme karşıtı sinyallere karşı duyarsızlık ve enerji metabolizmasında değişim gibi normal hücrelerden ayıran özellikler kazanmaktadır. Hücre proliferasyonunun kanserdeki artışı ATP, NADH ve NADPH'a büyük oranda talepleri artmaktadır. Bu da metabolik yolların yeniden düzenlenmesini gerektirmektedir (10, 13). Karnitinler kanser hücrelerinin artan bu enerji ve biyosentetik taleplerini sağlayan anahtar yolları ve metabolitleri birbirine bağlayan çok önemli bir aracı rolü üstlenmektedir (14). Karnitinlerin kanserdeki değişimleri birçok deneysel ve klinik modellerde incelenmiştir ve farklı kanser türlerinde modülasyonunda ve ekspresyonunda değişimler olduğu bildirilmiştir (15). Karnitinin yağ asitlerini mitokondrinin iç zarı boyunca taşınmasını kolaylaştırmak temel biyolojik rolüdür. Hücrenel ve mitokondriyal açıl Koenzim A oranı, fazla açıl gruplarını vücuttan uzaklaştırma ve kısa ve orta zincirli açıl gruplarının mitokondriye geçişini sağlamak gibi başka rolleri de bulunmaktadır. Karnitin diyet yoluyla alınan besinlerden, aminoasitlerinden endojen sentez ve glomerüler filtrasyondan sonra reabsorpsiyon yoluyla vücut içerisinde homeostazisi sürdürülmektedir. Homeostazinin bozulması çeşitli hastalıklar ve kanserler ilişkilendirilmiştir (16). Kanser hastalarında metabolik değişiklikler ve biyobelirteçleri tespit etmek metabolomik önemli bir yaklaşım olmaktadır. Meme kanserinin metabolomik profillerinin araştırılması erken tanı için çeşitli biyobelirteç araştırılmaktadır (4). Günümüzde CA 15-3 meme kanseri tanısında yaygın olarak kullanılmasına rağmen tanısız özgüllüğü ve duyarlılığından dolayı kullanımı sınırlıdır. Yeni biyobelirteçlerin keşfi ile meme kanserinde erken tanı, erken tedavi ve sağkalımın artırılması olası hale gelecektir (4). Serbest karnitin ve 16 açıl karnitin araştırılmıştır. Tüm karnitin seviyelerinin kanser hücre hatlarında kontrol hücre hattına göre yükseldiği bulundu. Bu karnitinlerden C0, C3, C5:1 ve C5-OH seviyelerindeki yükseliş ise anlamlıydı. MDA-MB-231 kanser hücre hattında MCF-7'ye göre C10DC, C8:1, C5, C18, C14 ve C16 karnitinleri yüksek C4, C0, C3, C14:1, C6, C14:2, C5:1, C10:1, C12, C5-OH ve C10 karnitinleri ise düşük bulunmuştur. C0, C3, C5:1 ve C5-OH'daki değişimler anlamlı bulundu. 2021 yılında yürütülen ve sedef hastalığının erken tanısında kullanılabilecek biyo-belirteçlerin araştırıldığı bir çalışmada, C16'nın belirgin bir şekilde azaldığı ve C6'nın ise aşırı arttığını bulmuşlar ve bu iki karnitinin hem tanı hem de tedavide kullanılabileceği önermesinde bulunmuşlardır (17). Karnitinler, kanser başta olmak üzere otoimmün, kardiyovasküler hastalıkların tanısında kullanılabilecek potansiyeli yüksek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(18).

Bu çalışma ile meme kanseri patofizyolojisine göre karnitin seviyelerinin değiştiği tespit edilmiştir. Hasta meme doku örnekleri ile yapılacak çalışmalarla, hastalığın erken tanısında kullanılabilecek yeni biyo-belirteçlerin keşfine ve kişisel tedavi yöntemlerinin gelişmesine olanak sağlayacaktır.

Etik onam: İnsan ve hayvan deneklerle herhangi bir çalışma içermemektedir. Çalışma hücre kültürü ortamında yapılmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: Ş.A., İ.K., E.T., H.T., M.Z.T.

Literatür Tarama: Ş.A., İ.K., H.T., M.Z.T.

Tasarım: Ş.A., İ.K., E.T.

Veri toplama: Ş.A., İ.K., E.T.

Analiz ve yorum: Ş.A., İ.K.

Makale yazımı: Ş.A., İ.K., E.T.

Eleştirel incelenmesi: Ş.A., İ.K.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecekleri herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Madssen TS, Cao MD, Pladsen AV, Ottestad L, Sahlberg KK, Bathen TF, et al. Historical biobanks in breast cancer metabolomics—challenges and opportunities. 2019;9(11):278.
2. Díaz-Beltrán L, González-Olmedo C, Luque-Caro N, Díaz C, Martín-Blázquez A, Fernández-Navarro M, et al. Human plasma metabolomics for biomarker discovery: Targeting the molecular subtypes in breast cancer. 2021;13(1):147.
3. Vignoli A, Muraro E, Miolo G, Tenori L, Turano P, Di Gregorio E, et al. Effect of estrogen receptor status on circulatory immune and metabolomics profiles of HER2-positive breast cancer patients enrolled for neoadjuvant targeted chemotherapy. 2020;12(2):314.
4. Park J, Shin Y, Kim TH, Kim D-H, Lee AJPO. Plasma metabolites as possible biomarkers for diagnosis of breast cancer. 2019;14(12):e0225129.
5. Fan S, Shahid M, Jin P, Asher A, Kim JJM. Identification of metabolic alterations in breast cancer using mass spectrometry-based metabolomic analysis. 2020;10(4):170.
6. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkateshan PJJocr, therapeutics. Breast cancer statistics and markers. 2014;10(3):506.
7. Hirschey MD, DeBerardinis RJ, Diehl AME, Drew JE, Frezza C, Green MF, et al., editors. Dysregulated metabolism contributes to oncogenesis. Seminars in cancer biology; 2015: Elsevier.
8. Jayavelu ND, Bar NSJWJoGW. Metabolomic studies of human gastric cancer. 2014;20(25):8092.
9. Sun C, Wang F, Zhang Y, Yu J, Wang XJT. Mass spectrometry imaging-based metabolomics to visualize the spatially resolved reprogramming of carnitine metabolism in breast cancer. 2020;10(16):7070.
10. Cheng Y, Yang X, Deng X, Zhang X, Li P, Tao J, et al. Metabolomics in bladder cancer: a systematic review. 2015;8(7):11052.
11. Khalil RM, El-Bahrawy H, El-Ashmawy NE, Darwish HJI-J. I-carnitine decreases Her-2/neu in breast cancer patients

- treated with tamoxifen. 2013;5(2):91-8.
12. Zhang J, Wu G, Zhu H, Yang F, Yang S, Vuong AM, et al. Circulating Carnitine Levels and Breast Cancer: A Matched Case-Control Study. 2021.
 13. Hanahan D, Weinberg RAJc. The hallmarks of cancer. 2000;100(1):57-70.
 14. Melone MAB, Valentino A, Margarucci S, Galderisi U, Giordano A, Peluso GJc, et al. The carnitine system and cancer metabolic plasticity. 2018;9(2):1-12.
 15. Vinci E, Rampello E, Zanolì L, Oreste G, Pistone G, Malaguarnera MJEjoim. Serum carnitine levels in patients with tumoral cachexia. 2005;16(6):419-23.
 16. Rogalidou M, Evangelidou A, Stiakaki E, Giahnakis E, Kalmanti MJJoPHO. Serum carnitine levels in childhood leukemia. 2010;32(2):e61-e9.
 17. Chen C, Hou G, Zeng C, Ren Y, Chen X, Peng C. Metabolomic profiling reveals amino acid and carnitine alterations as metabolic signatures in psoriasis. *Theranostics*. 2021;11(2):754.
 18. Console L, Scalise M, Mazza T, Pochini L, Galluccio M, Giangregorio N, et al. Carnitine traffic in cells. Link with cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020:981.

Comparison of Acute Kidney Injury and Mortality in Variant B.1.1.7 Positive and Negative SARS-CoV-2 Infection

Varyant B.1.1.7 Pozitif ve Negatif SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Akut Böbrek Yetmezliği ve Mortalitenin Karşılaştırılması

Çağatay Erman ÖZTÜRK¹ , Demet YAVUZ² 

¹ Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesia, Samsun, TÜRKİYE

² Samsun Training and Research Hospital, Division of Nephrology, Samsun, TÜRKİYE

Abstract

Background: This study aimed to compare the acute kidney injury (AKI) development and mortality rates in patients with variant B.1.1.7 positive and negative SARS-CoV-2 infection.

Materials and Methods: Variant B.1.1.7 negative (group I, n:92) and 57 variant B.1.1.7 positive (group II) SARS-CoV-2 patients were included in the study. Demographic data, comorbidities, the number of intensive care unit hospitalization days, the need for an invasive mechanical ventilator, number of mechanical ventilator days, whether acute renal failure developed, the day of acute renal failure development, and treatment outcome were recorded for each patient.

Results: Group I patients (31/92 -33.7%) developed acute kidney injury at a higher rate than group II patients (17/57 -29.8%) ($p=0.04$). 46/92 (50%) patients in group I and 38/57 (66.7%) patients in group II received invasive mechanical ventilation support ($p<0.05$). The mortality rate of patients without AKI development was higher in group II [22/40 (55%)] than group I [19/61 (31.2%)] ($p<0.05$).

Conclusions: It was determined that the development of acute kidney injury in patients with critical illness and variant B.1.1.7 infection followed was less than in the other patients. This result suggested that the increase in mortality in variant B.1.1.7 infection occurred independently of the development of acute kidney injury.

Key Words: COVID-19, Variant B.1.1.7, Acute kidney injury, Mortality

Öz.

Amaç: Bu çalışmada varyant B.1.1.7 pozitif ve negatif SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda akut böbrek hasarı gelişimi ve mortalite oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya varyant B.1.1.7 negatif 92 (grup I) ve 57 varyant B.1.1.7 pozitif 57 (grup II) SARS-CoV-2 hastası dahil edildi. Her hastanın demografik verileri, komorbiditeleri, yoğun bakım yatış gün sayıları, invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı, mekanik ventilatör gün sayısı, akut böbrek yetmezliği gelişip gelişmediği, gelişti ise kaçınıcı günde akut böbrek yetmezliği geliştiği ve tedavinin sonlanım şekilleri kaydedildi.

Bulgular: Grup I hastalarda 31/92 (33.7%) Grup I hastalara 17/57 (29.8%) göre daha fazla oranda akut böbrek hasarı gelişti ($p=0.04$). Grup I'de 46/92 (50%) grup II'de 38/57 (66.7%) hasta hasta invaziv mekanik ventilasyon desteğine alındı ($p<0.05$). Akut böbrek hasarı gelişmeyen hastaların mortalite oranı grup II'de 22/40 (55%) grup I'e 19/61 (31.2%) göre daha yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: varyant B.1.1.7 enfeksiyonu olan hastalarda akut böbrek hasarı gelişiminin diğer grup hastalara göre daha az olduğu saptanmıştır. Varyant B.1.1.7 enfeksiyonundaki mortalite artışının akut böbrek hasarı gelişiminden bağımsız olarak gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Varyant B.1.1.7, Akut böbrek hasarı, Mortalite

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Demet YAVUZ

Kışla Street, Barış Blv. No:199, 55090
İlkadım, Samsun/TÜRKİYE

E-mail: demet.yavuz@saglik.gov.tr

Received / Geliş tarihi: 29.01.2022

Accepted / Kabul tarihi: 01.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1064849

Introduction

COVID-19 disease remains a significant health problem. The clinical course of this disease may range in a broad spectrum from asymptomatic infection to multiple organ failure and death (1-3). Since there is a high rate of lung involvement in COVID-19 disease, patients developing acute hypoxic respiratory failure (AHRF) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) have been the subject of most scientific studies (1,2,4). In Covid-19 disease, apart from the lungs kidney, heart, central nervous system and gastrointestinal system are also affected (1- 5).

The pathophysiology of acute kidney injury (AKI) due to COVID-19 disease has not been fully understood. Therewithal causes such as nephrotoxic drugs, renal hypoperfusion, viral cytopathic activity, cytokine storm, and microvascular thrombosis are emphasized (5).

AKI is considered the second most common cause of death in critically ill patients after ARDS (4,6). Although there are studies on the AKI development due to SARS-CoV-2, no study has been found in the literature on the AKI development in variant B.1.1.7 infection. This study aimed to compare the AKI development and mortality rates in patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 positive and negative.

Materials and Methods

This study was performed as a single-center, cross-sectional and retrospective study in the privatized intensive care unit of Samsun Training and Research Hospital for Covid-19 treatment between February 1, 2021, and March 31, 2021. The study was conducted following the approval of the Ministry of Health Scientific Committee (Local Ethics Committee dated 01.05.2021 and numbered Non-Interventional Clinical Research/2021/9/3).

Study population and procedure

Data were obtained from four separate privatized intensive care units for COVID-19 patient follow-up. Patients with chronic kidney failure, a history of renal transplantation, a creatinine value above 4 mg/dl at admission to the intensive care unit, less than 48 hours of hospitalization in the intensive care unit, patients who used radio contrast agent and patients younger than 18 years of age were excluded from the study.

Variant B.1.1.7 negative (group I, n: 92) and 57 variant B.1.1.7 positive (group II) SARS-CoV-2 patients with positive polymerase chain reaction test and hospitalized in intensive care unit were included in the study. In addition to the demographic data of each patient, comorbidities, the number of intensive care unit hospitalization days, the need for an invasive mechanical ventilator (IMV) support, number of days spent on a mechanical ventilator, daily creatinine values, and treatment outcome (exitus or transfer to service) were recorded.

Besides, whether AKI developed during the hospitalization, its level, and on which day it developed were recorded in the case of AKI development.

Diagnosis of coronavirus disease 2019

Bio-Speedy, SARS COV-2 Double Gene RT-qPCR kit was used to diagnose COVID-19. This kit was studied with the BioRad CFX96 RT-PCR device. "Bio-Speedy® SARS-CoV-2 + VOC202012/01 RT-qPCR/TURKEY" kit was used for COVID-19 variant detection.

Definitions

The AKI diagnosis was made by the Kidney Disease Improving Global Organization (KDIGO) criteria (7). According to these criteria; 1.5-1.9 times increase in serum creatinine level compared to basal value or 0.3 mg/dl increase in creatinine value was considered as stage 1, 2-2.9 times as stage 2, and at least 3-fold increase or serum creatinine level ≥ 4 mg/dl or the need for renal replacement therapy was considered as stage 3 (7).

Statistical analysis

The data collected in the study were analyzed using the statistical software package SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®). Descriptive statistics of independent variables depending on distribution were presented as numbers and percentages for categorical variables, mean, standard deviation, and median for numerical variables. The conformity to the normal distribution of continuous variables was evaluated with the Kolmogorov-Smirnow test and continuous variables with the Shapiro-Wilk test.

In comparing numerical variables between groups, the Mann-Whitney U test was used for two independent groups and the One Way Anova test or Kruskal- Wallis Method for more than two groups. While distribution correlation between categorical variables was examined by Chi-Square test, t-Test for Two Independent Group was used to compare the numerical data. Also, ROC Analysis was applied to determine the cut-off points for numerical variables. Results were evaluated by accepting the $p < 0.05$ value as significant at a 95% confidence interval.

Results

Fifty of the ninety-two patients (50/92) (54.4%) in group I and 33/57 (57.9%) of the patients in group II were male, and there was no significant difference between the groups in terms of gender ($p > 0.05$) (Table 1). Drug therapy and fluid replacement were similar for all patients. The mean age of the patients in both groups was similar (68.40 ± 14.37 years, 66.89 ± 13.60 years). The mean age of male patients (65.26 ± 14.15 years, 66.15 ± 13.48 years) and female patients (72.14 ± 13.88 years, 67.83 ± 14.18 years) in both groups were similar ($p > 0.05$) (Table 1).

Table 1. Data on Gender and Age Averages of the Groups in the Study

		Group I (n:92)				Group II (n:57)				t-test	P value
		n	%	Mean±Std	Min-max	n	%	Mean±Std	Min-max		
Age (years)	Female	42	45.6	72.14±13.88	45-91	24	42.1	67.83±14.18	39-96	1,301	0,061
	Male	50	54.4	65.26±14.15	32-92	33	57.9	66.15±13.48	22-85		
	Total	92	100	68.40±14.37	32-92	57	100	66.89±13.6	22-96		

The comorbid disease was present in group I patients with 70/92 (76.1%) and 48/57 (84.2%) of group II patients. The most common comorbidities in group I patients was 34/92 (37%) hypertension and 24/92 (26.1%) diabe

tes mellitus, while 22/57 (38.6%) diabetes mellitus and 16/52 (28.1%) hypertension in group II patients. There was no statistically significant difference in the presence of comorbid disease in both groups ($p>0.05$) (Table 2).

Table 2. Data on Comorbid Diseases of the Groups in the Study

		Group I (n:92)		Group II (n:57)		t-test	P value
		n	%	n	%		
Comorbid disease	Present	70	76.1	48	84.2	1,701	0.095
	Absent	22	23.9	9	15.8		
DM*	Present	24	26.1	22	38.6	1,104	0.834
	Absent	68	73.9	35	61.4		
Hypertension	Present	34	37.0	16	28.1	-0,745	0.460
	Absent	58	63.0	41	71.9		
COPD*	Present	7	7.6	7	12.3	1,170	0.866
	Absent	86	92.4	50	87.7		
CAD*	Present	21	22.8	7	12.3	0,565	0.574
	Absent	71	77.2	50	87.7		
Liver Cirrhosis	Present	2	2.2	1	1.8	0,270	0.788
	Absent	90	97.8	56	98.2		
CANCER	Present	5	5.4	5	8.8	0,634	0.529
	Absent	87	94.6	52	91.2		
Ischemic CVD*	Present	6	6.5	4	7.0	0,481	0.632
	Absent	86	93.5	53	93		
Alzheimer's	Present	7	7.6	9	15.8	0,846	0.401
	Absent	85	92.4	48	84.2		

*CAD, coronary artery disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, Cerebrovascular disease; DM, diabetes mellitus

When the groups included in the study were compared in the development of AKI and duration of AKI development, it was found that 31/92 (33.7%) of group I patients and 17/57 (29.8%) of group II patients developed AKI ($p=0.04$). While there was no significant difference in AKI levels for stage 1 [13/92 (14.1%) and 9/57 (12%) ($p>0.05$)], a significant difference was determined for stage 2 [11/92 (12%), 6/57 (respectively) 10.5% ($p=0.03$)] and stage 3 [7/92 (7.6%), 2/57 (3.5%) ($p=0.01$)] (Table 3). Durations of AKI development were similar in both groups [4.61±2.59 days, 4.41±2.58 days, respectively, ($p>0.05$)]. Hemodialysis need of patients in both groups was similar 7,6% (7/92) and 3,5% (2/57) ($p>0,05$).

While invasive mechanical ventilation (IMV) support was 46/92 (50%) in group I patients during intensive care unit

hospitalization, it was 38/57 (66.7%) ($p<0.05$) in group II patients. In addition, the duration of IMV was 11.39±11.35 (1-56) days in group I, while 9.44±6.15 (1-29) days in group II ($p>0.05$). Furthermore, the number of hospitalization days in the intensive care unit was similar in both groups [13.80±11.0 (4-57) days, 12.93±7.70 (4-32) days, respectively ($p>0.05$)].

When considering all patients included in the study, the mortality rates were 48.9% (45/92) in Group I and 63.2% (36/51) in Group II ($p=0.348$) (Table 3). In patients developing AKI, the mortality rate was similar in both groups [83.9% (26/31), 82.4% (14/17) ($p>0.05$), respectively], but the mortality rate in patients not developing AKI was 31.2% (19/61) in group I while 55% (22/40) in group II ($p<0.05$).

Table 3. Mortality and Acute Kidney Injury Development Status of the Groups in the Study

		Group I (n:92)		Group II (n:57)		P value
		n	%	n	%	
Mortality	Present	45	48.9	36	63.2	0.348
	Absent	47	51.1	21	36.8	
AKI	Present	31	33.7	17	29.8	0.043*
	Absent	61	66.3	40	70.2	
S1	Present	13	14.1	9	15.8	0.418
	Absent	79	85.9	48	84.2	
S2	Present	11	12	6	10.5	0.031*
	Absent	81	88	51	89.5	
S3	Present	7	7.6	2	3.5	0.014*
	Absent	85	92.4	55	96.5	

AKI: Acute Kidney Injury, S1: stage 1, S2: stage 2, S3: stage 3

Discussion

This study determined that AKI development in critically ill patients with variant B.1.1.7 infection followed in the intensive care unit was less than in other patients. In addition, it was determined that the need for IMV in variant B.1.1.7 patients and the mortality rates in variant B.1.1.7 patients not developing AKI were both higher. This suggested that the increase in mortality due to the longer duration of variant B.1.1.7 infection in the respiratory tract occurred independently of the AKI development.

In December 2019, a viral origin diffuse respiratory disease outbreak occurred in Wuhan, China (8). After the causative agent of this disease was identified as SARS-CoV-2, the World Health Organization (WHO) named this disease as 'Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (2,9). While the whole world is struggling with this disease, it has also had to struggle with newly emerged mutant infections. Variant B.1.1.7 infection of SARS-CoV-2 was first identified in England in December 2020 and spread worldwide (10).

It has been determined that the first step in SARS-CoV-2 infection is the entry of the virus into the cell by binding the host cell receptor. At the same time, it has also been determined that this virus has a spike protein binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor located on the cell membrane. In publications, it has been indicated that lung type II alveolar epithelial cells, renal tubular epithelial cells, intestinal epithelial cells, and myocardial cells rich in ACE2 receptors are target cells of the virus (11-13).

The pathophysiology of AKI formation in SARS-CoV-2 infection has not been clarified (5). The viral cytopathic effect, cytokine storm, some nephrotoxic drugs, renal micro-thrombosis, hypoperfusion due to ischemia, and some comorbidities (diabetes mellitus, hypertension) are assumed in the etiology (3,5,14). Although it has been reported that COVID-19 infection did not result in AKI in the first published studies in the literature (2,15,16), varying ratios of AKI development have been reported in subsequent studies. In a meta-analysis, it has been reported

that the AKI incidence was approximately 15% in COVID-19 patients during their hospital stay and 50% in critically ill patients (3). In a study by Gabarre et al., it has been reported that AKI developed in 42 (42.9%) of 99 critically ill patients (5). In our study, similar to the studies in the literature, the AKI development ratios in SARS-CoV-2 infection with and without variant B.1.1.7 were found to be 33.7% and 29.8%, respectively.

There are a limited number of studies in the literature on the development time of AKI. Li et al. (6) reported the development time of AKI as seven days after admission to the hospital and in another study 9 days after the onset of the disease (17). In our study, the development times of AKI were 4.61 ± 2.59 and 4.41 ± 2.58 days, respectively. Since our study population consisted of intensive care patients, some part from emergency service applications, and some part from patients developing the need for intensive care during their follow-up, the development time of AKI may be expected to be short compared to other studies.

Although the AKI development (5,18), an indicator of poor prognosis and a reason for increased mortality in COVID-19 patients, was significantly higher in patients without variant B.1.1.7 in our study, the mortality rates did not significantly differ between the two groups. Many studies have investigated the AKI development in intensive care patients with COVID-19 infection, but as far as we know, no study is investigating the AKI development and its affecting factors in SARS-CoV-2 patients with and without B.1.1.7 variant infection. We think that this study will contribute to a better understanding of SARS-CoV-2 infection.

In our study, the AKI development (especially stage 2 and 3) was lower in variant B.1.1.7 infection than SARS-CoV-2 infection. This may be due to a longer stay of variant B.1.1.7 infection in the respiratory tract.

A meta-analysis reported that the mortality risk in mutant infections was significantly higher than in regular SARS-CoV-2 infections (19). Studies have reported that the reason for this increase in mortality in mutant infections is the high viral load and longer stay in the respiratory tract

(20-21). Another study conducted in London reported that more severe hypoxia was observed in patients with B.1.1.7 variant, and this status has increased mortality together with increased virulence (22). In our study, the higher need for IMV in patients with variant B.1.1.7 supports the fact that this variant stays in the respiratory tract longer. In addition, in our study, the duration of IMV was similar in both groups, and there was no difference between the two groups in terms of mortality rate. This situation may be due to extensive organ involvement of SARS-CoV-2 infection such as kidneys, heart, central nervous system, and gastrointestinal system other than lungs, causing multiorgan failure.

Limitations

There are some limitations to our study. First, our study was conducted in a limited time and with a limited number of patients. The reason for this was that while the B.1.1.7 mutation, which started to be seen in our country at the beginning of February, was routinely studied in suspected PCR samples, it was not routinely studied after March. The second limitation is that the data used in our study were obtained from four different intensive care units. Therefore, a complete homogeneity may not have been achieved in the patients' treatment, fluid support management, and ventilator strategies.

Conclusion

For the first time in the literature, our study showed that AKI development in patients with B.1.1.7 mutation was less than in patients without it. The higher mortality and need for IMV in variant B.1.1.7 infection suggests that this variant increases mortality due to respiratory causes rather than AKI development. We think that close follow-up of renal functions and successful treatment of respiratory complications that may develop in SARS-CoV-2 infection may reduce mortality. In addition, we believe that further studies with a large number of cases on this subject in the broader period will be needed.

Ethical Approval: The study was approved by Samsun Training and Research Hospital Ethics Committee dated 01.05.2021 and numbered Non-Interventional Clinical Research/2021/9/3

Author Contributions:

Concept: Ç.E.Ö

Literature Review: D.Y.

Design : D.Y. , Ç.E.Ö

Data acquisition: Ç.E.Ö.

Analysis and interpretation: D.Y, Ç.E.Ö

Writing manuscript: D.Y, Ç.E.Ö

Critical revision of manuscript: .D.Y

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.





References

1. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Wei-Jie Guan, Zheng-Yi Ni, Yu Hu, Wen-Hua Liang, Chun-Quan Ou, Jian-Xing He, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Fabrizio Fabrizi, Carlo M Alfieri, Roberta Cerutti, Giovanna Lunghi, Piergiorgio Messa COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis *Pathogens*. 2020 Dec 15;9(12):1052. doi: 10.3390/pathogens9121052.
4. Xiaobo Yang, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu, Jia'an Xia, Hong Liu, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
5. Paul Gabarre, Guillaume Dumas, Thibault Dupont, Michael Darmon, Elie Azoulay, Lara Zafrani. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Jul;46(7):1339-1348. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9.
6. Zhen Li, Ming Wu, Jiwei Yao, Jie Guo, Xi-ang Liao, Siji Song, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>, medRxiv.
7. Khwaja A. KDIGO Clinical practice guidelines for acute kidney injury. *NephronClinPract*. 2012; 120(4):c179-84.
8. Ziyang Lei, Huijuan Cao, Yusheng Jie, Zhanlian Huang, Xiaoyan Guo, Junfeng Chen et al. A cross-sectional comparison of epidemiological and clinical features of patients with coronavirus disease (COVID-19) in Wuhan and outside Wuhan, China *Travel Med Infect Dis*. May-Jun 2020;35:101664. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101664. Epub 2020 Apr 9.
9. Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
10. Mark S Graham, Carole H Sudre, Anna May, Michela Antonelli, Benjamin Murray, Thomas Varsavsky, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *Lancet Public Health*. 2021 May;6(5):e335-e345. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00055-4.
11. Victor M Corman, Doreen Muth, Daniela Niemeyer, Christian Drosten. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018;100:163-188. doi: 10.1016/bs.aivir.2018.01.001.
12. Peng Zhou, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, Wei Zhang, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
13. Xin Zou, Ke Chen, Jiawei Zou, Peiyi Han, Jie Hao, Zeguog Han. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor

- ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 Apr;14(2):185-192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
14. Woon H Chong, Biplab K Saha. Relationship Between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Etiology of Acute Kidney Injury (AKI). *Am J Med Sci.* 2021 Mar;361(3):287-296. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.025.
 15. Luwen Wang, Xun Li, Hui Chen, Shaonan Yan, Dong Li, Yan Li, et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):343-348. doi: 10.1159/000507471.
 16. Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
 17. Fei Zhou Ting Yu, Ronghui Du Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 18. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:209-217.
 19. Kow CS, Merchant HA, Hasan SS. Mortality risk in patients infected with SARS-CoV-2 of the lineage B.1.1.7 in the UK. *J Infect.* doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.008.
 20. Calistri P, Amato L, Puglia I. Infection sustained by lineage B.1.1.7 of SARS-CoV-2 is characterised by longer persistence and high viral RNA loads in nasopharyngeal swabs. *Int J Infect Dis.* 2021;105: 753-5.
 21. Liu Y, Yan LM, Wan L. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-657.
 22. Snell LB, Wang W, Alcolea-Medina A, Charalampous, T., Nebbia, G., Batra, R et al. First and second SARS-CoV-2 waves in inner London: A comparison of admission characteristics and the impact of the B.1.1.7 variant. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.16.21253377>.

Polinöropatinin Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastaların Alt Ekstremitte Kas Gücü, Yürüme Performansı ve Günlük Yaşam Aktiviteleri Üzerinde Etkileri Var Mıdır? Prospektif Kontrollü Bir Çalışma

Does Polyneuropathy Have Effects On Lower Extremity Muscle Strength, Walking Performance And Activities Of Daily Living Of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus? A Prospective Controlled Study

Gülseren DOST SÜRÜCÜ¹ , Ayşe ATILGAN ÇELİK¹ , Adem YILDIRIM² , Dilay EKEN GEDİK¹ 

¹ Adıyaman University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Adıyaman, TURKEY

² Aksaray University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Aksaray, TURKEY

Öz.

Amaç: Çalışmamızın amacı, polinöropatisi (PNP) olan ve olmayan Tip 2 Diyabetes mellitus (DM) hastalarının alt ekstremitte kas güçlerinin izokinetik yöntemlerle değerlendirilmesi ve olası kas gücü kayıplarının hastaların günlük yaşamlarına ve yaşam kalitelerine etkisini belirlemektir.

Materyal ve metod: Bu prospektif kontrollü çalışmamıza, 40-70 yaş arası 60 Tip 2 DM'li ve 30 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Tip 2 DM'li 60 hastadan PNP'si olan 30 hasta Grup 1, PNP'si olmayan 30 hasta Grup 2, 30 sağlıklı birey de Grup 3 olarak adlandırıldı. Tüm katılımcılara yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Kısa Form-36 (SF 36) kullanıldı. Fonksiyonel değerlendirme için merdiven inip çıkma testi (Stair Climb test=SCT) ve zamanlı kalk yürü testi (The Timed Up & Go=TUG) yapıldı. Ayrıca tüm katılımcıların kas gücü Biodex marka izokinetik cihaz yardımıyla ölçüldü.

Bulgular: DM'li hastaların yaşam kalitesini ölçen SF-36 parametreleri ve kas gücü kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Ek olarak, DM'li hastaların TUG ve SCT testleri de kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzundu. PNP'si olan ve olmayan DM grupları arasında kas gücü, SF-36 parametreleri, TUG ve SCT testleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Bu çalışma, DM'nin polinöropati varlığından bağımsız olarak kas gücünde azalmaya neden olarak hastaların yaşam kalitesini etkilediğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Polinöropati, Kas Gücü

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate the lower extremity muscle strength of type 2 Diabetes mellitus (DM) patients with and without polyneuropathy (PNP) using isokinetic methods and to determine the effect of possible losses of muscle strength on patients' daily lives and quality of life.

Materials and Methods: 60 patients with type 2 DM patients and 30 healthy individuals aged 40-70 years were included in this prospective controlled study. Of the 30 DM patients with PNP were defined as Group 1, 30 DM patients without PNP as Group 2 and 30 healthy individuals were defined as Group 3. Short Form-36 (SF 36) was used to evaluate the quality of life for all participants. Stair climb test (SCT) and timed up and go test (TUG) were performed for functional evaluation. The muscle strength of all participants was measured with the aid of a Biodex isokinetic device.

Results: SF-36 parameters measuring quality of life and muscle strength were significantly lower in DM patients compared to the control group. Also, TUG and SCT tests of patients with DM were significantly longer than the control group. There was no significant difference between DM groups with and without PNP in terms of muscle strength, SF-36 parameters, TUG and SCT tests.

Conclusions: This study showed that DM affects the quality of life of patients by causing a decrease in muscle strength independent from the presence of polyneuropathy.

Keywords: Diabetes Mellitus, Polyneuropathy, Muscle Strength

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Gülseren DOST SÜRÜCÜ

Adıyaman University Faculty of Medicine Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Altınşehir Mah., 3005. Sok., No:13, 02040, Adıyaman, TURKEY

E-mail: gulserendost@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 07.06.2021

Kabul tarihi / Accepted: 25.01.2022

DOI: 10.35440/hutfd.949013

Bu çalışma Dr. Ayşe Çelik Atılğan'ın "Tip2 Diyabetes Mellituslu Hastaların Alt Ekstremitte Kas Kuvvetlerinin İzokinetik Testlerle Değerlendirilmesi ve Alt Ekstremitte Kas Kuvvetlerinin Yürüme ve Günlük Yaşam Üzerine Olan Etkileri" isimli tezinden türetilmiştir.

Giriş

Diyabetes mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize geniş spektrumlu bir metabolik bozukluğun genel adıdır. DM, uzun vadede kronik hiperglisemi ile ilişkili olarak gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar üzerinde çeşitli hasarlar bırakır (1).

DM tedavisinin birincil amacı, sıklıkla diyabetin vasküler komplikasyonlarını azaltmak olmuştur. Ancak diyabete bağlı oluşan fiziksel engellilik, bilişsel bozukluklar ve depresyon gibi daha az bilinen komplikasyonlar da tedavi hedefleri arasında yer almalıdır (2). DM nedeniyle hastalarda oluşan fiziksel ve zihinsel bozukluklar hastaların sosyal işlevselliğini ve yaşam kalitesini azaltmaktadır (3). Yaşam kalitesi fiziksel, zihinsel ve sosyal olarak algılanan iyilik halidir. DM'li hastalar, sıklıkla genel popülasyona kıyasla daha düşük yaşam kalitesi skorlarına sahiptir (4).

Birçok çalışmada, DM'li bireylerin normal sağlıklı kişilere göre günlük yaşamda daha az aktif olduğu, temel günlük aktivitelerini yapmakta zorlandığı gösterilmiştir (5, 6). Mobilitedeki kayıpların, hastaların fiziksel bağımsızlığı ve yaşam kalitesi üzerine olan negatif etkisi bilinmektedir (2, 6-9). DM'li hastaların alt ekstremitelerindeki olası kuvvet kayıpları, mobilite kaybında önemli bir faktördür. Çünkü kas kuvveti diyabetik hastalarda fiziksel aktivite düzeyinin önemli belirleyicilerinden biridir (7). Diyabetik hastaların kas kuvvetinin azalmasından diyabetik kastaki intrinsik anormallikler, periferik arter hastalıkları, zayıflamış kapiller akım ve diyabetik nöropati gibi pek çok faktör sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda; Tip 2 diyabetik hastaların iskelet kasında, düşük oksidatif enzim aktivitesi ve bozuk kılcal akım olduğu gösterilmiştir (8-12).

Diyabetik polinöropati (DPN), diyabetin oldukça sık görülen, uzun dönem komplikasyonlarından biridir. En sık görülen formu distal simetrik polinöropatidir (DSP). Tip 2 DM'li hastalardaki DSP prevalansı %50'ye varan oranlarda bildirilmektedir (13). DSP klinik olarak daha çok ağrı, yanma, batma gibi duysal problemlerle karşımıza çıkar (14). Klinik değerlendirmede motor sistemin tutulumu nadirdir. Fakat kantitatif tekniklerin uygulanmasıyla (izokinetik dinamometre) Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarının alt ekstremitelerde kaslarında zayıflıklar tespit edilmiştir (15). Daha önceki yapılan çoğu çalışmada, polinöropati (PNP) düzeyine bağlı olarak, hastaların alt ekstremitelerde kaslarında kas gücü kayıpları olduğu gösterilmiştir (8, 16). Bununla birlikte PNP'si olmayan diyabetik hastaların sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığı birkaç çalışmada, hastaların kas gücünde kayıplar olduğu gösterilmiştir (7, 8). Genel anlamda PNP'nin kas kuvveti kaybına olan etkileri teorik olarak bilirse de mevcut kas kuvvet kaybının ne düzeyde PNP'ye bağlı olduğu halen tartışmalıdır.

Bu çalışmanın amacı; PNP'si olan ve olmayan Tip 2 DM'li hastaların alt ekstremitelerde kas güçlerinin izokinetik yöntemlerle değerlendirilmesi ve hastalardaki olası kas gücü kayıplarının, hastaların günlük yaşamlarını ve yaşam kalitelerini ne düzeyde etkilediğini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak saptamaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız; Eylül 2018 - Haziran 2019 tarihleri arasında, Üniversitemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapıldı. Bu çalışmamız için üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/05/2018 tarih ve 2018/4-9 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uygun olarak yapıldı. Ayrıca çalışmamıza katılacak tüm bireyler bilgilendirildi ve onam formunun imzalı sureti alındı.

Bu prospektif kontrollü çalışmaya, klinik ve laboratuvar parametrelerine göre Tip 2 DM tanısı alan 60 hasta ve 40-70 yaş arası 30 sağlıklı birey dahil edildi.

Çalışmaya alınan tüm bireylerin cinsiyeti, yaşı, vücut ağırlığı, boyu ve dominant ekstremitesi kaydedildi. Tüm hastaların ayrıntılı olarak duyu, motor ve refleks muayeneleri yapıldı. Polinöropati tanısı aynı nörolog tarafından yapılan elektromiyografi (EMG) incelemesi ile konuldu. Bu uygulama sırasında her iki alt ekstremitede peroneal, tibial, sural sinir ve sağ üst ekstremitede median ve ulnar sinirlerinin duysal ve motor iletileri incelendi. Ayrıca alt ekstremitede tibialis anterior kasının iğne EMG'si ile motor ünite potansiyelleri (MUP) değerlendirildi. Tip 2 DM'li 60 hastadan elektrofizyolog tarafından elektromiyografi (EMG) sonuçlarına göre; distal simetrik diyabetik PNP olarak bildirilen 30 hasta Grup 1, PNP'si olmayan ve nörolojik muayenede duyu defisiti olmayan, pinprick ve vibrasyon duysusu normal olan 30 hasta Grup 2 olarak gruplandırıldı. İzokinetik test yapılmasını engelleyecek herhangi bir kas-iskelet sistemi hastalığı olanlar, herhangi bir kas hastalığı olanlar, eklem instabilitesi olanlar, şiddetli periferik damar problemi olanlar, ileri derecede kalp ve böbrek yetmezliği olanlar, kronik akciğer hastalığı olanlar, ileri derece gonartroz, koksartroz ve osteoporozu olanlar, malignitesi olanlar, diz, kalça ve belden cerrahi operasyon geçirmiş olanlar, gebeler, ölçüm yapılacak eklem ve çevresinde artrit, bursit ve tendiniti olanlar, herhangi bir inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Fonksiyonel Değerlendirme

Tüm katılımcılara yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe versiyonu kullanıldı. SF-36, en sık kullanılan yaşam kalitesi değerlendirme ölçeklerinden biridir ve herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Anket genel sağlık kavramlarını değerlendirir ve toplam 36 maddeden oluşan sekiz alt ölçekten oluşur. Alt ölçekler; fiziksel işlevsellik (10 madde), fiziksel rol sınırlaması (4 madde), duysal rol sınırlaması (3 madde), bedensel ağrı (2 madde), sosyal işlevsellik (2 madde), ruh sağlığı (5 madde), zindelik (4 madde) şeklindedir. Puanlar 0 (kötü) ile 100 (iyi) arasında değişmektedir. SF-36'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır (17).

Fonksiyonel değerlendirme için merdiven inip çıkma testi (Stair Climb test=SCT) ve zamanlı kalk yürü testi (The Timed Up & Go=TUG) yapıldı. SCT, hastanın merdiven inip

çıkma aktivitesini ifade eder. Alt ekstremitte gücünü ve dinamik dengeyi değerlendiren geçerli ve güvenilir bir test ve fonksiyonel performans testidir. SCT, kolay erişilebilir, kullanışlı ve ucuz bir testtir (18). TUG testi; hastanın yerinden kalkıp 3 metre ileri yürümesi ve koltuğuna geri gelmesi için gereken süre ölçülerek yapılır (normal <12 saniye) (19).

İzokinetik Test

Katılımcıların dominant taraf alt ekstremitte kalça ve diz fleksör ve ekstansör grup kaslarının kas gücü, izokinetik cihaz (BiodEkstM System Pro 4 Dinamometre) ile ölçüldü. İzokinetik cihazın her açılışında kalibrasyonu yapıldı. İzokinetik ölçüm öncesi tüm katılımcılara 250 m orta tempoda yürüyüş yaptırıldı. İzokinetik cihaz ile katılımcıların 60°/saniye (sn) ve 180°/sn hızda kalça ve diz fleksiyon-ekstansiyon pik tork değeri (Nm), total work değeri (J), pik tork/vücut ağırlığı oranı (%) ölçümleri yapıldı.

Ölçüme alınan kişilere test öncesi cihaz tanıtıldı, cihazla yapılacak ölçüm hakkında bilgiler verildi, ölçüm esnasında ne yapması gerektiği net olarak anlatıldı. Kişilere cihazın kolunun nasıl itilip çekildiği gösterildi. Tüm katılımcılara sözel cesaretlendirme yapıldı. Ölçüm esnasında da mümkün olan en kuvvetli şekilde itip çekmesi gerektiği anlatıldı.

Diz için yapılan ölçümler oturur pozisyonda yapıldı. Ölçüme alınan kişi test koltuğuna oturtuldu. Katılımcı ve dinamometrenin pozisyonu ayarlandı. Bu pozisyonda kişinin aktif olarak yapabildiği eklem hareket açıklığı tespit edildi ve test bu aralıkta yapıldı. Test 60°/sn açılma hızda 5 tekrar ve 180°/sn hızda 20 tekrar olacak şekilde kişilere yaptırıldı. Her iki açılma hızda test öncesi katılımcılara deneme amaçlı 4 tekrarlı test yaptırıldı. Setler arasında katılımcıların dinlenmesi için 20 sn beklenildi. Test sırasında kişilerin güç grafikleri ekranda gösterilerek görsel geri bildirim etkisi standardize edildi.

İzokinetik kalça testi sırtüstü yatar pozisyonda yapıldı. Koltuğun arkası tamamen arkaya yatırıldı. Dinamometrenin eğimi 0 dereceye ayarlandı. Kişiden dizini bükerek çekebildiği ölçüde dizini karnına doğru çekmesi ve sonrasında düz bir şekilde uzatması istendi. Böylece kişinin aktif olarak yapabildiği eklem hareket açıklığı tespit edildi. Kalça için yapılan test 60°/sn açılma hızda 3 tekrar, 180°/sn açılma hızda 10 tekrar olacak şekilde gerçekleştirildi. Her iki açılma hızda test öncesi katılımcılara deneme amaçlı 4 tekrarlı test yaptırıldı. Açılma hızları arasında 20 sn dinlenme süresi verildi.

İstatistiksel Analiz

Örneklem sayısı hesaplanırken gerekli etki büyüklüğü ve istatistiksel güç düzeyi çalışmanın başında yapılmıştır. 6 PNP'li ve 6 PNP'siz 12 hasta ve 6 gönüllü, anlamlılık düzeyi %5 (%0.05) olarak kabul edildiğinde 0.80'lik bir istatistiksel güce sahip olmak için yeterli olsa da; 30 PNP'li DM'li hasta, 30 PNP'siz DM'li hasta ve 30 sağlıklı kişi alındığında istatistiksel güç: 1 ve anlamlılık düzeyi %5 (%0.05) idi. Toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS Windows versiyon 18 programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım testi, Manny Whitney U testi,

ANOVA testi, Kruskal Wallis Analiz kapsamında H testi ve korelasyon analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar ortalamaya ± standart sapma olarak sunuldu. Grupların demografik verileri Shapiro-Wilk testine göre homojen dağıldığı için ikili gruplar arasındaki değişkenlerin karşılaştırılmasında t testi, üç grup arasındaki değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ANOVA testleri ile analiz edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için Ki-kare testi kullanıldı. Diğer parametreler homojen dağılmadığı için sürekli değişkenlerin ikili gruplar için karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Ayrıca izokinetik ve klinik parametreler arasındaki potansiyel ilişkiyi ve yönünü değerlendirmek için korelasyon analizleri kullanıldı. Sonuçlar % 95 Güven Aralığı (CI) ile değerlendirildi ve tüm testlerde p <0,05 istatistiksel anlamlılık için kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamızda hasta grupları (Grup 1 ve Grup 2) ve kontrol grubu (Grup 3) arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) verileri açısından anlamlı fark yoktu. Tablo 1'de çalışmaya alınan grupların demografik verileri görülmektedir.

Tablo 1. Hasta ve Kontrol gruplarının demografik verileri.

	Grup 1 PNP +	Grup 2 PNP -	Grup 3 Kontrol	p
Hasta sayısı (n)	30	30	30	
Cinsiyet (E/K)	13/17	10/20	14/16	0,551
Yaş (ort±SS)	55,07±6,09	52,30±7,03	52,60±7,05	0,224
Boy (cm) (ort±SS)	164,40±10,44	164,53±8,50	164,80±7,90	0,985
Kilo (kg) (ort±SS)	80,90±9,77	80,70±12,58	76,73±12,10	0,294
VKİ kg/m ²) (ort±SS)	30,09±3,96	29,79±3,91	28,23±3,87	0,149

PNP: Polinöropati, SD: Standart Sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, E: Erkek, K: Kadın

Çalışmaya katılan tüm DM'li hastalar ile sağlıklı gönüllülerin izokinetik test sonuçları karşılaştırıldığında; tüm parametrelerde (60 ve 180°/sn hızda kalça ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı parametreleri hariç) diyabetli grubun sağlıklı gönüllülere göre daha düşük kas gücü gösterdiği tespit edildi. Benzer şekilde, çalışmaya katılan tüm DM'li hastaların SF-S6 alt parametrelerinin sağlıklı gönüllülere göre önemli ölçüde daha düşük olduğu, TUG ve SCT test sürelerinin ise önemli ölçüde daha uzun olduğu görüldü (Tablo 2).

Polinöropati olan (Grup 1), olmayan (Grup 2) DM'li hastaların kendi aralarında karşılaştırılmasında izokinetik ve klinik parametrelerde (SF-36 alt parametreleri ve TUG ve SCT testleri) anlamlı fark gözlenmedi. Diğer taraftan polinöropati olan ve olmayan gruplar ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grubun klinik parametrelerinde de anlamlı farkların olduğu, izokinetik parametrelerde ise polinöropatili grubun daha fazla alt testte anlamlılık kazandığı

görüldü. Gruplar arası karşılaştırmalara ait detaylı veriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

DM'li hastaların klinik ve izokinetik parametrelerinin korelasyon analizleri değerlendirildiğinde, özet olarak SF-36 alt parametreleri birçok izokinetik parametre ile pozitif yönde

hafif/orta düzeylerde korele iken, fonksiyonel testler tüm izokinetik parametreler ile negatif yönde orta düzeyde korele idi. Korelasyon analiz sonuçlarına ait detaylar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Diabetes Mellitus ve Kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Diabetes Mellitus	Kontrol	p
İzokinetik parametreler			
D60FleksPT/BW(%)	63.88±24.27	78.38±25.25	0,030
D60EkstPT/BW(%)	99.132±44.37	121.68±34.83	0,015
D180FleksPT/BW(%)	69.54±25.20	80.65±24.55	0,042
D180EkstPT/BW (%)	61.96±29.10	73.69±23.59	0,022
K60FleksPT/BW (%)	49.29±23.30	68.92±28.27	0,002
K60EkstPT/BW(%)	63.707±32.10	73.06±32.02	0,205
K180FleksPT/BW(%)	63.15±31.07	82.80±32.89	0,009
K180EkstPT/BW (%)	53.88±27.27	53.25±23.57	0,966
SF-36 test parametreleri			
Fiziksel fonksiyon	64.25±20.98	82.33±17.75	<0,001
Rol sınırlamaları			
Fiziksel sağlık	38.33±46.82	68.33±36.51	0,002
Emosyonel sorunlar	36.67±46.21	73.33±36.67	<0,001
Enerji/canlilik	37.75±18.51	56.83±17.09	<0,001
Emotional well-being	45.67±17.38	60.67±11.51	<0,001
Sosyal Fonksiyon	56.45±22.60	77.66±16.08	<0,001
Ağrı	56.45±25.12	76.58±18.60	<0,001
Genel sağlık	33.92±17.15	60.33±16.39	<0,001
Fonksiyonel testler			
TUG (sn)	10.66±2.46	7.53±1.28	<0,001
SCT (sn)	13.58±5.08	8.74±1.97	<0,001

SS: Standart sapma, D60FleksPTBW: diz fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn D60EkstPTBW: diz ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn, D180FleksPTBW: diz fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn, D180EkstPTBW: diz ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn K60FleksPTBW: kalça fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn, K60EkstPTBW: kalça ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn, K180FleksPTBW: kalça fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn, K180EkstPTBW: kalça ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn, TUG: Timed up and go test, SCT: Stair climb test; Koyu font: Mann Whitney U test ile istatistiksel anlamlılığı gösterir.

Tablo 3. Gruplar arası karşılaştırmalar

	Grup 1 PNP +	Grup 2 PNP -	Grup 3 Kontrol	p ¹	p ²	p ³
İzokinetik parametreler						
D60FleksPT/BW(%)	63.25±26.88	64.51±21.79	78.38±25.25	0,077	0,047	0,947
D60EkstPT/BW(%)	92.83±41.85	105.43±46.60	121.68±34.83	0,010	0,109	0,549
D180FleksPT/BW(%)	67.59±24.65	71.49±26.02	80.65±24.55	0,059	0,104	0,756
D180EkstPT/BW (%)	57.27±24.22	66.65±33.02	73.69±23.59	0,012	0,141	0,433
K60FleksPT/BW (%)	48.53±22.60	50.05±24.35	68.92±28.27	0,003	0,016	0,673
K60EkstPT/BW(%)	62.28±29.04	65.13±35.35	73.06±32.02	0,174	0,408	0,684
K180FleksPT/BW(%)	58.61±28.78	67.69±33.06	82.80±32.89	0,003	0,122	0,329
K180EkstPT/BW (%)	49.88±27.44	57.88±26.97	53.25±23.57	0,383	0,344	0,089
SF-36 test parametreleri						
Fiziksel fonksiyon	62.83±22.03	65.67±20.16	82.33±17.75	0,001	0,001	0,568
Rol sınırlamaları						
Fiziksel sağlık	37.50±48.57	39.17±45.80	68.33±36.51	0,010	0,009	0,880
Emosyonel sorunlar	37.78±48.52	35.56±44.58	73.33±36.67	0,004	0,001	0,906
Enerji/canlilik	37.33±18.08	38.17±19.23	56.83±17.09	<0,001	<0,001	0,876
Emotional well-being	44.27±18.04	47.07±16.89	60.67±11.51	0,001	0,001	0,568
Sosyal Fonksiyon	57.50±23.58	55.41±21.94	77.66±16.08	0,001	<0,001	0,857
Ağrı	53.75±26.12	59.16±24.21	76.58±18.60	0,001	0,007	0,370
Genel sağlık	34.33±17.79	33.50±16.77	60.33±16.39	<0,001	<0,001	0,800
Fonksiyonel testler						
TUG (sn)	10.84±2.55	10.48±2.39	7.53±1.28	<0,001	<0,001	0,429
SCT (sn)	14.90±5.84	12.25±3.84	8.74±1.97	<0,001	<0,001	0,095

SS: Standart sapma, D60FleksPTBW: diz fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn D60EkstPTBW: diz ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn, D180FleksPTBW: diz fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn, D180EkstPTBW: diz ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn K60FleksPTBW: kalça fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn, K60EkstPTBW: kalça ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn, K180FleksPTBW: kalça fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn, K180EkstPTBW: kalça ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn, TUG: Timed up and go test, SCT: Stair climb test; Koyu font: Mann Whitney U test ile istatistiksel anlamlılığı gösterir. p1: Grup 1 vs Grup 3; p2: Grup 2 vs Grup 3; p3: Grup 1 vs Grup 2

Tablo 4. Diyabetes mellituslu hastalarda klinik ve izokinetik parametrelerin korelasyon analiz sonuçları

	D60FlexPTBW		D60ExtPTBW		D180FlexPTBW		D180ExtPTBW		K60FlexPTBW		K60ExtPTBW		K180FlexPTBW		K180ExtPTBW	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
SF-36 test parametreleri																
Fiziksel fonksiyon	0.514 ^b	<0.001	0.541 ^b	<0.001	0.492 ^b	<0.001	0.551 ^b	<0.001	0.532 ^b	<0.001	0.370 ^b	0.004	0.485 ^b	<0.001	0.315 ^a	0.014
Rol sınırlamaları																
Fiziksel sağlık	0.241	0.064	0.306 ^a	0.017	0.290 ^a	0.025	0.387 ^b	0.002	0.376 ^b	0.003	0.246	0.058	0.375 ^b	0.003	0.150	0.253
Emosyonel sorunlar	0.275 ^a	0.033	0.355 ^b	0.005	0.370 ^b	0.004	0.442 ^b	<0.001	0.296 ^a	0.021	0.277 ^a	0.032	0.358 ^b	0.005	0.199	0.128
Enerji/canlilik	0.221	0.089	0.328 ^a	0.011	0.228	0.079	0.390 ^b	0.002	0.256 ^a	0.049	0.203	0.121	0.264 ^a	0.041	0.156	0.233
Emotional well-being	0.144	0.272	0.279 ^a	0.031	0.154	0.241	0.347 ^b	0.007	0.229	0.079	0.192	0.142	0.243	0.061	0.093	0.481
Sosyal Fonksiyon	0.256 ^a	0.049	0.331 ^b	0.01	0.178	0.174	0.325 ^a	0.011	0.376 ^b	0.003	0.334 ^b	0.009	0.422 ^b	0.001	0.128	0.328
Ağrı	0.440 ^b	<0.001	0.459 ^b	<0.001	0.386 ^b	0.002	0.433 ^b	0.001	0.410 ^b	0.001	0.415 ^b	0.001	0.422 ^b	0.001	0.352 ^b	0.006
Genel sağlık	0.204	0.117	0.239	0.066	0.097	0.459	0.280 ^a	0.03	0.288 ^a	0.026	0.258 ^a	0.046	0.204	0.119	0.180	0.168
Fonksiyonel testler																
TUG (sn)	-	0.001	-	<0.001	-	0.001	-	0.002	-	<0.001	-	0.002	-	0.001	-	0.012
SCT (sn)	0.411 ^b	<0.001	0.457 ^b	<0.001	0.406 ^b	<0.001	0.388 ^b	<0.001	0.443 ^b	<0.001	0.385 ^b	<0.001	0.435 ^b	<0.001	0.324 ^a	<0.001
	0.626 ^b	1	0.704 ^b	1	0.606 ^b	1	0.639 ^b	1	0.597 ^b	1	0.542 ^b	1	0.608 ^b	1	0.487 ^b	1

^a:Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı; ^b: Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı; D60FlexPTBW: diz fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn D60ExtPTBW: diz ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn, D180FlexPTBW: diz fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn, D180ExtPTBW: diz ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn K60FlexPTBW: kalça fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn, K60ExtPTBW: kalça ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 60°/sn, K180FlexPTBW: kalça fleksiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn, K180ExtPTBW: kalça ekstansiyon pik tork/vücut ağırlığı 180°/sn, TUG: Timed up and go test, SCT: Stair climb test; Koyu font: istatistiksel anlamlılığı gösterir.

Tartışma

Diyabetes Mellitus; artan prevalansı ve ortaya çıkan komplikasyonlarına bağlı olarak büyük bir sağlık problemi haline gelmiştir (2). Bu artış özellikle yaşlı popülasyonu daha fazla etkileyip diyabetli bireylerde engelliliğin artışına katkıda bulunur. Engelli yaşlı diyabet hastalarının sağlık yükünün daha yüksek olması sebebiyle diyabetli bireylerdeki engelliliğe neden olan faktörlerin bilinmesi klinik açıdan faydalıdır (6, 18, 19).

Çeşitli çalışmalarda DM'nin mobilite kaybı ve fiziksel engellilik için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5, 6). Mobilitedeki kayıplara bağlı olarak hastalar temel günlük yaşam aktivitelerinde (sandalyeye oturup kalkma, merdiven inip çıkma, bakkal-market alışverişleri yapma vb.) birtakım zorluklarla karşılaşır. Hastalardaki mevcut kas gücü kayıpları mobilite kaybında önemli bir faktördür (4).

Kas fonksiyonunun kantitatif olarak değerlendirildiği çalışmalarda; diyabetli erişkinlerde diyabetik olmayanlara göre iskelet kas kuvvetinin daha düşük olduğu görülmüştür (8, 20). Andersen ve ark. 36 DM'li hasta ve 36 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada; diyabetin, ayak bileği ve diz eklemi çevresindeki kaslarda kuvvet kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Diyabetli hastalarda kas kuvvetindeki kayıpların sebeplerine bakıldığında; kaslardaki intrinsek anormallikler, periferik arter hastalıkları, zayıflamış kapiller akım ve DPN gibi pek çok faktör sorumlu tutulmaktadır (8, 9, 12). PNP, DM'nin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Gerek DM gerekse de PNP, hastaların mobilite düzeylerinde kısıtlanmalara sebep olarak hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir (7). PNP'nin erken evrelerinde duysal bozukluklar, ileri evrelerinde ise kas gücündeki kayıplar iyi bilinmektedir (21). Oysa bazı çalışmalarda PNP'den bağımsız olarak erken dönemlerde de kas gücü kayıpları olabileceği ve bu hastalarda PNP'nin varlığının kas kuvveti kaybına ilave bir etki yaratabileceği bildirilmiştir (8). Benzer sonuçlar bildiren başka bir çalışmada da; PNP'si olmayan diyabetik hastalar ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırılmış ve diyabetik grupta kas güçlerinin azaldığı görülmüştür

(7).

Genel anlamda PNP'nin kas kuvveti kaybına olan etkileri teorik olarak bilinsede, mevcut kas kuvvet kaybının ne düzeyde PNP'ye bağlı olduğu halen tartışmalıdır. Literatürdeki DM ve kas gücü ilişkisini araştıran makaleler incelendiğinde; diyabet süresi, zayıf glisemik kontrol ile kas gücü kayıpları ve kötü fiziksel performans ilişkisi gösterilmiştir. Kötü glisemik kontrol sonucu ortaya çıkan inflamatuvar sitokinlerin iskelet kasında oluşturduğu katabolizma, sarkopeni, yetersiz enerji kullanımı potansiyel olarak kas gücünü azaltan sebeplerdir (22, 23). Cesari ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yüksek inflamatuvar sitokin düzeyi ile düşük el kavrama gücü ilişkisi gösterilmiştir (24).

Hastalarda gelişen PNP'nin alt ekstremitte kas gücüne olan etkisi literatürde bilinen bir gerçektir ve çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13, 20). Hastalardaki PNP'nin düzeyine bağlı olarak gelişen duysal bozukluklar ve motor sistemdeki bozukluklar sonucu hastaların hareketliliği azalır, fonksiyonel kapasitelerinde düşümlere sebep olur (25). Ancak biz yaptığımız çalışmada daha önce yapılan çalışmaların aksine PNP'nin kas gücü kaybına, kişilerin yaşam kalitesine ve günlük yaşamlarına olan ekstra bir etkisini gözlemlenemedik.

Andersen ve ark.'nın 36 DM'li hasta ile 36 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran çalışmasında, diyabetli gruptan şiddetli semptomatik nöropatisi olan hastalarda alt ekstremitte kas gücünde kayıp gözlenmiştir (8). Andersen ve ark.'nın yaptığı bir takip çalışmasında ise, semptomatik nöropatili diyabetik hastaların ayak bileğinde progresif bir kas kuvveti azalması görülürken, asemptomatik olan veya nöropatisi olmayan diyabetik hastaların kas kuvvetini koruduğu görülmüştür (15). Motor disfonksiyona bağlı olarak yıllık %3 oranında kas gücü kaybı görülmüştür. Bu durum şiddetli PNP'nin ileri dönem etkisi olarak yorumlanmıştır. Her iki çalışmada da diyabet hastalarındaki bozuk kas gücünün sebebi hastalardaki şiddetli PNP ile ilişkilendirilmiştir.

Kas kuvveti, diyabetik hastalarda fiziksel aktivite düzeyinin önemli belirleyicilerinden biridir. Daha önce yapılan bir çalışmada, DM'li hastalardaki kas kuvveti azalması nöropatiden bağımsız olarak fonksiyonel kapasite ve günlük yaşam aktivitelerinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (7, 26). Sağlıklı yaşlanma ve vücut Kompozisyonu çalışmasının analizlerine göre; yaşlı diyabetik hastaların diyabet olmayanlara göre daha düşük kas gücüne ve kalitesine sahip olduğu görülmüştür (27, 28). Aynı zamanda diyabeti olan yaşlı erişkinlerin, daha düşük olan yürüme hızının kas gücündeki azalmayla ilişkisi gösterilmiştir (29).

Bizim mevcut verilerimiz sonucunda da; diyabetli grubun kontrol grubuna göre alt ekstremitte kas performansının daha düşük olması, fonksiyonel testlerde geride kalmaları kas gücündeki kayıplarla fonksiyonellik arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmüştür.

DM gibi kronik hastalığı olan kişiler, hastalığın vücut üzerindeki yıkıcı komplikasyonları ve bu komplikasyonların önlenmesinden ziyade yaşam kalitesi ve fonksiyonellikleri üzerine olan etkisiyle ilgilenirler. Bu yüzden klinisyenler tarafından yaşam kalitesine olan ilgi son yıllarda belirgin şekilde artmıştır. Özellikle diyabetli kişilerde yapılan çalışmalarda; hasta ve sağlıklılar arasındaki karşılaştırmalarda SF-36 sık kullanılmaktadır (4, 30). Biz de çalışmamızda Tip 2 DM ve PNP'nin hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini SF-36 ile değerlendirdik. Çeşitli çalışmalarda da gösterildiği gibi DM'li hastalar sağlıklı kontrollere göre daha düşük yaşam kalitesi skorlarına sahipti. Benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da, diyabetli hastalarda kas gücündeki kayıpların yaşam kalitesi üzerine olan negatif etkisi yapılan korelasyon analizi sonucu görülmüştür (5,7,30). Fakat diğer çalışmaların aksine, PNP'si olan ve olmayan grubun yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı farklar yoktu (9, 31). Yapılan çalışmalarda, PNP'de hastaların yaşam kalitesini düşüren, özellikle geceleri artış gösteren nöropatik ağrılardır (32,33). Bizim çalışmamızda ise hastaların çoğunda ağrısız nöropati olması ve SF-36 ağrı alt skorunda iki grup arasında anlamlı farklılık olmaması sebebiyle PNP'nin yaşam kalitesi üzerine olan negatif etkisi gözlenmemiş olabilir.

Diyabetik PNP ve motor fonksiyon arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda, motor muayene; topuklarda durma yeteneği, manuel kas testi ve motor sinirlerin nörofizyolojik muayeneleri gibi basit klinik testlerle değerlendirilmiştir. DM'li hastaların kas gücünü ve PNP şiddeti ile ilişkisini ölçmek için kantitatif izokinetik teknikler kullanılarak yapılan çalışma sayısı azdır. Diyabetik PNP de duysal bozuklukların aksine motor bozuklukların nadiren olduğu düşünülmüştür. Duyusal bozuklukların değerlendirilmesi ve tanınması kolaydır fakat motor bozuklukların değerlendirilmesi kas gücünü tahmin etmedeki güçlükler nedeniyle zordur. Diyabetik PNP ile ilişkili kas güçsüzlüğünün erken evrelerinde manuel kas testi yöntemiyle güç kayıpları tespit edilemeyebilir. İzokinetik dinamometrelerin kullanımı ile PNP'nin erken evrelerinde bile

kas gücünün kantitatif değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir (34, 35). Biz de yaptığımız çalışmada; kas gücü kayıplarını kantitatif olarak tespit etmek için izokinetik dinamometre kullandık. Alt ekstremiteden kalça ve diz çevresi kasların ölçümünü yaptık. Biz çalışmamızda, diz ve kalça için yapılan ölçümlerin daha çok fleksiyon parametresinde anlamlı farklılık tespit ettik. Bu durum fleksiyon hareketinin ekstansiyona göre hastalarda daha çok ağrıya sebep olması sebebiyle olabilir. Andersen ve ark., Diyabetik PNP'nin kas gücüne olan etkisini kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla 36 diyabetik hasta ile yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde daha çok fleksiyon parametrelerinde kas gücü kayıpları saptamışlardır. Ayrıca onlar yaptıkları çalışmada periferik arter hastalığının da kas gücü kayıplarına olası etkisini dışlamak için kontrol grubuna da aynı sayıda aralıklı kladikasyonu olan hasta dahil etmişlerdir (8). Fakat biz yaptığımız çalışmada sadece şiddetli periferik vasküler hastalığı olanları dışladık. Aralıklı kladikasyon yönünden hastaları ve kontrol grubunu sorgulamadık. Diyabetik hastalarda nöropatiyle birlikte alt ekstremitteyi etkileyen periferik arter hastalığı olması kas güçsüzlüğünü ve atrofisini şiddetlendirebilir (36). Volpato ve ark.'nin DM'li hastaların kas gücü ve kalitesinin yürüyüşle ilişkisini ölçen çalışmalarında, diyabetli hastalardaki kas gücü ve kalitesindeki farklılıkların, periferik motor nöropati ve alt ekstremitte periferik arter hastalığından bağımsız olarak, diyabetin kendisinin kas üzerine olan doğrudan etkisinden kaynaklandığını bildirmişlerdir (29). Bizim çalışmamızda da DM'li hastalardaki düşük kas gücünün; aşırı kilo ve obezite sonucu iskelet kasında artmış yağ infiltrasyonunun kasların oksidatif kapasitesini azaltması, kas gücünü düşürmesi sebebiyle olduğu düşünülmüştür.

Çalışmanın tek merkezde yapılmış olması, hastalık süresinin göz önünde bulundurulmamış olması ve benzer şekilde hastaların nöropati şiddetine göre gruplanmamış olması, diyabetli gruptaki hastaların glisemik kontrol düzeyleri ve HbA1c değerlerine bakılmamış olması, olası mikrovasküler komplikasyonlar yönünden hastalara detaylı inceleme yapılmamış olması, kontrol grubundaki hastalarda EMG ile PNP tanısının dışlanmamış olması, hasta sayısının az olması çalışmamızın önemli sayılabilecek limitasyonları idi.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda, diyabetli grubun sağlıklı gönüllülere kıyasla hastalardaki nöropati düzeyinden bağımsız olarak, diyabetin kalça eklemi ve diz eklemi çevresi kaslarda maksimum kas kuvvetinde azalmaya neden olduğunu belirledik. Diyabetli gruptaki hastalar TUG ve SCT testlerini daha uzun sürede tamamladıkları için, bu hastaların fonksiyonel açıdan daha zayıf olduklarını tespit ettik. Ayrıca diyabetli grubun SF-36 ölçeğinin bütün parametrelerinde daha düşük puan alarak, hastalıklarının yaşam kalitesini belirgin olarak düşürdüğünü gözlemledik. PNP

olan diyabetli grup ile olmayan diyabetli grup arasında belirgin fark gözlenmemesi hastaların tanı anından itibaren mobilite kaybı yönünden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Etik onam: Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan **22/05/2018** tarih ve **2018/4-9** sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uygun olarak yapıldı. Ayrıca çalışmamıza katılacak tüm bireyler bilgilendirildi ve onam formunun imzalı sureti alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.Y., A.A.Ç.

Literatür Tarama: A.A.Ç., G.D.S.

Tasarım: A.Y., A.A.Ç., G.D.S.

Veri toplama: A.A.Ç.

Analiz ve yorum: A.Y., A.A.Ç.

Makale yazımı: G.D.S.

Eleştirel incelenmesi: G.D.S., D.E.G.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.





Kaynaklar

- Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: 102 A joint meta-analysis of prospective study. *The Lancet* 2010; 375 (9733): 2215-222.
- Orr R, Tsang T, Lam P, Comino E, Singh MT. Mobility impairment in type 2 diabetes: association with muscle power and effect of Tai Chi intervention. *Diabetes Care* 2006; 9(9): 2120-2122.
- Loerbroks A, Herr RM, Icks A, Bosch JA. The association of self-reported diabetes with impaired social functioning in low-, middle- and high-income countries: findings from the World Health Survey. *Diabet Med* 2018; 35(3): 332-338.
- Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15(3): 205-218.
- Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, Leveille SG, Langlois JA, Engelgau MM, et al. Diabetes and physical disability among older US adults. *Diabetes Care* 2000; 23(9):1272-1277.
- Volpato S, Blaum C, Resnick H, Ferrucci L, Fried LP Comorbidities and impairments explaining the association between diabetes and lower Ekstremité disability: The Women's Health and Aging Study. *Diabetes Care* 2002; 25(4): 678-683.
- Ijzerman TH, Schaper NC, Melai T, Meijer K, Willems PJB, Savelberg HHCM. Lower Ekstremité muscle strength is reduced in people with type 2 diabetes, with and without polyneuropathy, and is associated with impaired mobility and reduced quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 95(3):345-351.
- Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(6):1543-1548.
- Van Schie CH. Neuropathy: mobility and quality of life. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24:45-51.
- Oberbach A, Bossenz Y, Lehmann S, Niebauer J, Adams V, Paschke R, et al. Altered fiber distribution and fiber-specific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(4):895-900.
- Womack L, Peters D, Barrett EJ, Kaul S, Price W, Lindner JR. Abnormal skeletal muscle capillary recruitment during exercise in patients with type 2 diabetes mellitus and microvascular complications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(23): 2175-2183.
- Vinik AI, Strotmeyer ES, Nakave AA, Patel CV. Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008; 24(3):407-435.
- Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Mathys K, Raemen H, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009; 35(3): 206-213.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11(6): 521-534.
- Andreassen CS, Jakobsen J, Andersen H. Muscle weakness: a progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Diabetes* 2006; 55(3): 806-812.
- Andersen H, Poulsen PL, Mogensen CE, Jakobsen J Isokinetic muscle strength in long-term IDDM patients in relation to diabetic complications. *Diabetes* 1996; 45(4): 440-445.
- McHorney CA, Ware Jr JE, & Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical care* 1993; 247-263.
- Nightingale EJ, Pourkazemi F, Hiller CE. Systematic review of timed stair tests. *J Rehabil Res Dev*. 2014; 51(3): 335-50.
- Pangilinan J, Quanstrom K, Bridge M, Walter LC, Finlayson E, Suskind AM. The Timed Up and Go Test as a Measure of Frailty in Urologic Practice. *Urology* 2017; 106: 32-8
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23(9): 1278-1283.
- Bruce DG, Davis WA, Davis TME. Longitudinal predictors of reduced mobility and physical disability in patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2005; 28(10):2 441-2447.
- Park Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes* 2006; 55(6): 1813-1818.
- Andersen H, Stalberg E, Gjerstad MD, Jakobsen J Association of muscle strength and electrophysiological measures of reinnervation in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1998; 21(12): 1647-1654.
- De Rekeneire N, Resnick HE, Schwartz AV, Shorr RI, Kuller LH, Simonsick EM, et al. Diabetes is associated with sub-clinical functional limitation in nondisabled older individuals: the Health, Aging, and Body Composition study. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3257-3263.
- Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Williams GR, et al. Inflammatory markers and physical

- performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(3): 242-248.
26. Allen MD, Doherty TJ, Rice CL, Kimpinski K. Physiology in Medicine: neuromuscular consequences of diabetic neuropathy. *J Appl Physiol* 2016; 121(1): 1-6.
 27. Van Sloten TT, Savelberg HH, Duimel-Peeters IG, Meijer K, Henry RM, Stehouwer CD, et al. Peripheral neuropathy, decreased muscle strength and obesity are strongly associated with walking in persons with type 2 diabetes without manifest mobility limitations. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91(1): 32-39.
 28. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95(5): 1851-1860.
 29. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1507-1512.
 30. Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, Lauretani F, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. *Diabetes Care* 2012; 35(8): 1672-1679.
 31. Norris SL, McNally TK, Zhang X, Burda B, Chan B, Chowdhury FM, et al. Published norms underestimate the health-related quality of life among persons with type 2 diabetes. *J Clin Epidemiol* 2011 64(4): 358-365.
 32. Benbow SJ, Wallymahmed ME, MacFarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *QJM* 1998; 91(11): 733-737.
 33. Currie CJ, Poole CD, Woehl A et al. The health-related utility and health-related quality of life of hospital-treated subjects with type 1 or type 2 diabetes with particular reference to differing severity of peripheral neuropathy. *Diabetologia* 2006; 49(10): 2272-2280.
 34. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47(2): 123-128.
 35. Haris AH, Hammoud H, Abdul-Hakieim S, Gad HK, Al-Alfy M Isokinetic muscle strength assessment of lower limbs in diabetic neuropathy. *Egypt Rheumatol Rehab* 2007; 34(2): 239-249.
 36. Andersen H, Gjerstad MD, Jakobsen. Atrophy of foot muscles: a measure of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2382-2385.
 37. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care* 2002; 25(1): 113-120.

Metoprolol's Potential Beneficial Effects On Covid-19 Patients

Metoprolol'ün Covid-19 Hastalarındaki Potansiyel Yararları

Mustafa Ahmet HUYUT¹ , Gersi ALISHA² , Betül CETINTULUM HUYUT³ , Alida ALIYEVA⁴ ¹ Yeni Yuzyil University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Istanbul, TURKEY² BHT Clinic Istanbul Tema Hospital, Department of Pulmonary Medicine, Istanbul, TURKEY³ Arel University, Institute of Social Sciences Clinical Psychology Doctorate Program, Istanbul, TURKEY⁴ Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, TURKEY

Abstract

Background: We aimed to find the potential beneficial effects of metoprolol, which was added to the treatment of COVID-19 patients with drug-induced long corrected QT (di-LQTc) interval.**Materials and Methods:** This study was a retrospective study. Hospitalized patient files were scanned, and the data of 160 Covid-19 positive patients who were confirmed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) between April 1 and June 1, 2020, were analyzed. A total of 52 patients' data with CoVID-19 patients with di-LQTc were scanned and collected in the metoprolol group, and a total of 108 patients' data with CoVID-19 with normal QTc levels were collected in the non-metoprolol group.**Results:** The mean age was 48.58±16.52 (48.75% male). The in-hospital mortality rate was 3.125% (n=5). We did not see any malignant arrhythmias in the groups during follow-up. In the metoprolol group, the peak Qtc was 466.50 (458.75-477.50) msec in patients before metoprolol treatment, whereas it decreased to 443 (428.75-453) msec at discharge. Forward conditional logistic regression analysis demonstrated that basal C-reactive protein (CRP) (OR=1.031, 95%CI: 1.001-1.062, p=0.043) was the independent predictor of di-LQTc in Covid-19 patients.**Conclusions:** COVID-19 patients with di-LQTc could be treated and we thought we could reverse the QT prolongation by adding metoprolol to the treatment protocol.**Key Words:** COVID-19, Drug-induced prolonged QTc, Hydroxychloroquine, Metoprolol tartrate

Öz.

Amaç: Bu çalışmada, ilaca bağlı uzun QT (di-LQTc) aralığı saptanmış olan COVID-19 hastalarında aldıkları tedavilere eklenen metoprololün potansiyel yararlı etkilerini bulmayı amaçladık.**Materyal ve Metod:** Bu çalışma geriye dönük yapılmış bir çalışmadır. Bu çalışmadaki veriler, 1 Nisan ile 1 Haziran 2020 tarihleri arasında serviste yatırılmış, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile hastalığı doğrulanan 160 adet Covid-19 pozitif hastanın dosyaları taranarak elde edildi. Di-LQTc'li toplam 52 hastanın dosyaları taranıp metoprolol grubuna dahil edildi ve normal QTc düzeyleri olan toplam 108 hasta da metoprolol tedavisi almayan grup olarak belirlendi.**Bulgular:** Ortalama yaş 48.58±16.52 (% 48.75 erkek) olarak saptandı. Hastane içi ölüm oranı %3.125 (n = 5) olarak bulundu. Takip sırasında çalışmaya alınan hastalarda herhangi ölümcül aritmi görülmedi. Metoprolol grubunda, metoprolol tedavisi öncesi hastalarda pik Qtc 466.50 (458.75-477.50) msn iken, taburculukta 443 (428.75-453) msn'ye düştü. İleri koşullu lojistik regresyon analizi ile, Covid-19 hastalarında bazal C-reaktif protein'in (CRP) (OR = 1.031,% 95 CI: 1.001-1.062, p = 0.043) di-LQTc'nin bağımsız prediktörü olduğunu saptadık.**Sonuç:** Di-LQTc'li COVID-19 hastalarının tedavi protokolüne metoprolol eklenerek uzun Qt durumunun geriye döndürülebilir olduğunu düşünmekteyiz.**Anahtar kelimeler:** COVID-19, Hidroksiklorokin, ilaca bağlı uzamış QTc, Metoprolol tartarat

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Mustafa Ahmet HUYUT

Yeni Yuzyil University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Merkez Mah. Cukurcesme Caddesi No:51 Gazi-osmanpasa Istanbul/TURKEY

E-mail:

mustafaahmet.huyut@yeniyuzyil.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 06.05.2021**Accepted / Kabul tarihi:** 31.12.2021**DOI:** 10.35440/hutfd.933801

Introduction

In December of 2019, a pneumonia cluster was discovered for the first time, in China, Wuhan, Hubei (1). The pathogen has been identified as a coronavirus which is liable for the disease and it's now known as Severe Acute Coronavirus Syndrome-2 (SARS-CoV-2) (2). The disease caused by SARS-CoV-2 is known as COVID-19, and it has since spread around the world. COVID-19 lethality cannot be accurately measured since figures are rising all over the world. When compared to seasonal influenza, lethality appears to be higher in older patients (3). The gold standard for COVID-19 diagnosis was previously claimed to be the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) (4). There is currently no reliable, accepted treatment for COVID-19, just palliative treatment of the symptoms, and supportive care. Some studies reported the antiviral properties of hydroxychloroquine against COVID-19 (5-7). Following the encouraging findings of these clinical trials, physicians all over the world were taking notice of using hydroxychloroquine for some of the selected COVID-19 patients. On the other hand, hydroxychloroquine is well known for its serious complications and side effects. In comparison to non-users, patients who have been treated with hydroxychloroquine have a higher chance of developing a drug-induced long corrected QT interval (di-LQTc). That is especially true when hydroxychloroquine is used in high doses or when used in conjunction with macrolide antibiotics. Until the whole world is vaccinated, existing drugs may be used worldwide to help COVID-19 patients, besides their side effects. Nevertheless, some drugs can avoid changes in the electrocardiography (ECG) that could happen in patients using hydroxychloroquine. Metoprolol tartrate ((±)-1-(Isopropylamino)-3-[p-(2-methoxyethyl)phenoxy]-2-propanol L-(+)-tartrate (2:1) salt) is a member of the selective β_1 -blocker drug and class II antiarrhythmic agent (8). Metoprolol is used in the treatment of acquired long QT syndrome (9). The protective effect of metoprolol is associated with its selective β_1 -receptor and adrenergic blockade, and it lowers the risk of arrhythmias in the heart and may treat di-LQTc (9). This study aimed to investigate the conceivable beneficial effects of metoprolol on di-LQTc in CoVID-19 patients.

Materials and Methods

For this retrospective conducted a single-center study, we scanned 206 Covid-19 patients data, who were diagnosed with confirmed RT-PCR Covid-19 from a nasal and throat swab and hospitalized within 48 hours of the onset of symptoms because of severe fever ($>38^\circ\text{C}$) or hypoxia ($\text{SaO}_2 \leq 92\%$) between April 1st and June 1st, 2020, in a private hospital.

Electrocardiogram:

12-lead electrocardiograms (ECG) were obtained at the time of admission to the outpatient clinic or emergency department and HR was noted in all study patients.

All ECGs were obtained with the same device (General Electric MAC 2000, GE Healthcare Technologies, Milwaukee, WI, USA). Long QTc is defined as basal QTc >460 msec for women and basal QTc >440 msec for men (10). Every day after taking HCQ treatment, we obtained 12-lead ECG, till the patient was discharged or died. We recorded the ventricular rate, QRS duration, QT interval which was starting from the beginning of the Q wave to the end of the T wave, then the corrected QT interval (QTc) was calculated via the Bazett formula ($\text{QTc} = \text{QT-interval} / \sqrt{\text{RR-interval}}$) (10). We calculated consecutive 3 QTc intervals on every day's ECG records from DII lead and averaged QTc was noted. The findings were assessed by a blinded second investigator for quality control.

Data collection

Hospitalized patient files were retrospectively scanned, and the data of 160 Covid-19 positive patients were analyzed. A total of 52 patients' data with CoVID-19 patients with di-LQTc were scanned and collected in the metoprolol group, and a total of 108 patients' data with CoVID-19 with normal QTc levels were collected in the non-metoprolol group. Patients data with coronary artery bypass graft (CABG), basal ECG other than sinus rhythm, electrolyte abnormalities, basal QTc >460 msec for women and basal QTc >440 msec for men, heart rate <55 bpm, blood pressure (BP) $<90/60$ mmHg, already taking QT-prolonging medications, permanent pacemaker, type II or III Av block, Covid-19 patients with QTc prolongation on the 3rd day or later, pulmonary edema, sign of acute left ventricular dysfunction, acute or chronic neoplastic disease, chronic infective disease, moderate-severe chronic kidney disease, type I Brugada syndrome or arrhythmogenic right ventricular dysplasia, chronic liver disease, and already on beta-blocker therapy were not collected to this study (n=46). On the second day of hospitalization, metoprolol tartrate 50 mg tablet once a day was started in patients whose surface ECG was consistent with QT prolongation. Patient data with Covid-19, who had di-LQTc on the 2nd day (n=52) were collected in the metoprolol group, and a total of 108 patients data with CoVID-19 with normal QTc levels during hospitalization were collected in the non-metoprolol group. In the metoprolol group, we added 50 mg metoprolol tablet to each patient and continued hydroxychloroquine and/or macrolide treatments. The patients have well tolerated the drug and we did not change the dosage during the hospital stay or discharge. After discharge, we continued 50 mg metoprolol once a day for 30 days. We did not see any beta-blocker intolerance or bradycardia. When the hospitalized Covid-19 patient had QTc prolongation on the 3rd day or later, we also gave them once a day 50 mg metoprolol for one month, but we did not collect them in this study.

The condition records of patients who develop di-LQTc and malignant arrhythmias were obtained from hospital records and death certificates. The study was approved by the

Istanbul Yeni Yuzyil University Science, Social and Non-Interventional Health Sciences Research Ethics Committee (Number:2020/06-447), and The Republic of Turkey Ministry of Health scientific research platform (Number:2020-05-14T14_03_43). Furthermore, written informed consent to participate in the study was obtained from participants, and the study was conducted under the provisions of the Declaration of Helsinki.

Venous blood samples from the antecubital vein were taken immediately after admission to the hospital. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation was used to compute each patient's estimated glomerular filtration rate (eGFR). The formula (kg/m^2) was used for calculating body mass index (BMI). A standard auto-analyzer was used to determine the routine blood chemistry results. A Sysmex K-1000 auto-analyzer (Block Scientific, Bohemia, NY, USA) was used to measure blood counts. Samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 min, and the supernatant and serum were separated from the samples. Latex-enhanced nephelometry was used to measure c-reactive protein (CRP) levels with high sensitivity. Following detailed examinations, the medical history of each patient was collected by the same investigators. Risk factors were identified for risk factors including diabetes mellitus (DM), age, hyperlipidemia (HPL), hypertension (HT), gender, and smoking status. Patients with prior antihypertensive medication or BP measured at least twice about 140/90 mmHg, were deemed to be hypertensive (11). Patients previously treated with oral antidiabetic and/or insulin or whose fasting blood glucose was measured at least twice ≥ 125 mg/dL were considered diabetic (12). HPL was considered if total cholesterol >200 mg/dL or low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) >100 mg/dL was measured, or when the patient took a lipid-lowering drug as prescribed by the guideline (13). We considered patients as a smoker if the patients continued to use tobacco products on admission to the emergency service and those who had ex-smokers in the past month. During the follow-up, we gave the treatment according to the recommendations in the COVID-19 Diagnosis and Treatment Guide published by the scientific advisory board of The Republic of Turkey Ministry of Health scientific research platform (14). As treatment regimen, we gave hydroxychloroquine sulfate (200mg/tablet, for the first day 400 mg/tablet b.i.d., and during ongoing for 5-days 200mg/tablet b.i.d.), corticosteroid (methylprednisolone, 40mg intravenous o.i.d. for 5-days), macrolide (azithromycin for the first day 500mg/tablet, and during ongoing for 4-days 250mg/tablet, o.i.d.), favipiravir (200mg/tablet, for the first day 1600mg/tablet b.i.d., then 600mg/tablet, b.i.d. for 4-days), in the metoprolol group (n=52) we gave metoprolol tartrate (50mg/tablet o.i.d. for 5-days) which were described in Table 1. For the discharge of the patients, the condition was sought that their oxygen saturation

should be above 95% in room air and fever should not exceed 37.5 degrees in the last 24 hours.

Statistical analysis:

The statistics software package SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used to analyze the data. The normal distribution of a continuous variable was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. The T-test or the Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables. Normally distributed continuous variables were expressed as mean and standard deviation. If continuous variables did not satisfy the normal assumption, they were expressed as medians and 25th and 75th percentiles. Categorical variables were expressed as numbers (percentage). Categorical variables were compared with the chi-square test or Fisher's exact test. The correlation between variables was performed using Spearman's rank-order correlation analysis. A single-variable logistic regression analysis was carried out, and the variables with a p-value below 0.1, analyzed with multivariate logistic regression analysis. The odds ratio and 95% confidence interval were calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the basal-CRP's predictive value for di-LQTC. A p-value of <0.05 was considered significant.

Results

This study was conducted with data from 160 Covid-19 patients (48.75% male (n=78); mean age: 48.58 ± 16.52 years) who were confirmed by RT-PCR. The percentage of the in-hospital mortality rate was 3.125% (n=5) of the study population. The rate of mortality had no statistically significant difference among groups (1 (1.92%) vs. 4 (3.70%), $p=0.474$). Demographic and laboratory findings are described in Table 1. Regarding cardiovascular risk factors, hypertensive patients were significantly higher in the metoprolol group than in the non-metoprolol group (28 (53.84%) vs. 32 (29.62%), $p=0.036$). In the metoprolol group, the peak Qtc was 466.50 (458.75-477.50) msec in patients before metoprolol treatment, whereas it decreased to 443 (428.75-453) msec at discharge (Table 1). There was no significant difference among the groups in terms of other demographic and clinical findings. When we compare the basal-CRP level, among groups, the basal-CRP level was significantly higher in the metoprolol group than in the non-metoprolol group (85.35 (27.05-163.50) vs. 34.60 (16.60-120.50), $p=0.020$). Moreover, age, BMI, length of hospital stay, WBC, AST, glucose, urea, and eGFR parameters were significantly associated with basal-CRP ($p<0.05$) (Table 2). Forward conditional logistic regression analysis demonstrated that basal-CRP (OR=1.031, 95%CI: 1.00.1-1.062, $p=0.043$) was the independent predictor of di-LQTC in Covid-19 patients (Table 3).

Table 1: Baseline demographic and laboratory characteristics of the patients.

Variable, n (%)	Metoprolol Group, n=52 (32.5)	Non-Metoprolol Group, n=108 (67.5)	p-value
Age, y	52.73±16.66	46.59±16.23	0.161
Male gender, n (%)	20 (38.46)	58 (53.70)	0.201
BMI (kg/m ²)	29.42 (26.58-31.54)	27.70 (25.18-31.31)	0.322
HT, n (%)	28 (53.84)	32 (29.62)	0.036
DM, n (%)	12 (23.07)	24 (22.22)	0.932
HL, n (%)	4 (7.69)	14 (12.96)	0.485
Smoker, n (%)	2 (3.84)	22 (20.37)	0.059
COPD, n (%)	2 (3.84)	10 (9.25)	0.389
Mortality, n (%)	1 (1.92)	4 (3.70)	0.474*
Length of hospital stay, days	9.15±3.83	9.67±4.26	0.305
Medications			
Ace inh, n (%)	8 (15.38)	10 (9.25)	0.417
ARB, n (%)	8 (15.38)	14 (12.96)	0.768
Hydroxychloroquine, n (%)	52 (100)	108 (100)	1
CCB, n (%)	18 (34.61)	18 (16.66)	0.072
Statin, n (%)	2 (3.84)	12 (11.11)	0.281
LMWH, n (%)	52 (100)	108 (100)	1
OAD, n (%)	12 (23.07)	24 (22.22)	0.932
Favipiravir, n (%)	52 (100)	108 (100)	1
Macrolide, n (%)	44 (84.61)	76 (70.37)	0.168
Tocilizumab, n (%)	4 (7.69)	10 (9.25)	0.816
Methylprednisolone, n (%)	20 (38.46)	34 (31.48)	0.536
Convalescent plasma, n (%)	2 (3.84)	2 (1.85)	0.593
Laboratory characteristics			
Glucose, mg/dl	103.50 (93.75-120.25)	100.50 (94-113)	1
eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	100.30 (86.02-111.35)	102.80 (90.32-111.02)	0.456
Neutrophil 10 ³ /uL	3.95 (2.30-4.80)	3.78 (2.76-4.94)	0.586
Lymphocyte 10 ³ /uL	1.30 (0.75-1.80)	1.20 (0.90-1.60)	0.861
WBC 10 ³ /uL	5.98 (4.56-7.85)	5.85 (4.82-7.14)	0.821
HTC %	37.20 (32.90-39.82)	39.75 (35.97-42.07)	0.017
Basal-CRP, mg/L	85.35 (27.05-163.50)	34.60 (16.60-72.50)	0.020
Systolic BP, mmHg	126.85±15.26	124.46±10.64	0.166
Diastolic BP, mmHg	77.58±6.78	75.74±6.62	0.201
Sodium, mmol/L	135 (133-138.50)	136.50 (135-140)	0.076
Potassium, mmol/L	4.00 (3.80-4.26)	4.01 (3.83-4.30)	0.731
TSH, uIU/mL	1.25 (0.90-1.65)	1.38 (1.10-1.85)	0.290
Total Calcium, mg/dL	9.15 (8.80-9.66)	9.31 (9.10-9.70)	0.171
Heart Rate (bpm)	78.54±11.75	79.78±11.07	0.647
Basal QTc, msec	434.50 (425.75-442)	425 (415.75-434)	0.005
Peak QTc, msec	466.50 (458.75-477.50)	425 (410-440)	<0.001
Discharge QTc, msec	443 (428.75-453)	420 (404.25-425)	<0.001

The p-value for categorical data from Chi-square or *Fisher's Exact Test. The p-value for independent samples t-test or the Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables. Values are mean±SD or numbers and percentages. Abbreviations: ACE inh, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ALT, Alanine Aminotransferase; ARB, angiotensin receptor blockers; AST, Aspartate Aminotransferase; BMI, Body Mass Index; Bpm, beat per minute; CCB, calcium channel blockers; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C-reactive protein; mmHg, millimeter of mercury; DM, diabetes mellitus type 2; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HB, hemoglobin; HL, hyperlipidemia; HT, hypertension; HTC, hematocrit; LMWH, low molecular weight heparin; MPV, Mean Platelet Volume; OAD, oral antihyperglycemic drugs; QTc, corrected QT, TSH, thyroid-stimulating; WBC, White blood cell; Y, year.

In ROC analysis, the basal-CRP above 50.65 mg/L predicted the high risk of di-LQTc with 80% of sensitivity and 81.30% of specificity in Covid-19 patients, the area under the curve was 0.891 (95%CI: 0.806–0.976, p=0.004) shown in Figure1.

Besides, mortality was observed due to respiratory failure in all dead Covid-19 patients.

Table 2. Baseline characteristics significantly associated with basal CRP.

Variable	r	p-value
Age	0.434	<0.001
BMI	0.390	<0.001
Length of hospital stay	0.509	<0.001
WBC	0.329	0.003
AST	0.384	<0.001
Glucose	0.335	0.002
Urea	0.391	<0.001
eGFR	-0.415	<0.001

Abbreviations: AST, Aspartate Aminotransferase; BMI, Body Mass Index; CRP, C-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; r, Spearman's rank correlation coefficient; WBC, White blood cell.

Table 3. Basal-CRP; Multivariate logistic regression analysis showing an independent predictor of di-LQTc in Covid-19 patients.

Variable	B	S.E.	Wald	d	p	OR	95% CI	
							Lower	Upper
Basal-CRP	0.031	0.015	4.081	1	0.043	1.031	1.001	1.062
BMI	0.010	0.007	1.874	1	0.171	1.010	0.996	1.023
Length of hospital stay	0.017	0.011	2.321	1	0.128	0.984	0.963	1.005
HT	0.245	0.756	2.712	1	0.100	0.288	0.065	1.267
DM	0.001	0.022	0.003	1	0.956	1.001	0.960	1.044
Age	0.540	0.784	0.474	1	0.491	1.715	0.369	7.973

Abbreviations: BMI, Body Mass Index; CI, confidence interval, CRP, C-reactive protein; di-LQTc, Drug-induced long corrected QT; DM, diabetes mellitus type 2; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HT, hypertension; OR, odds ratio; SE, Standart Error.

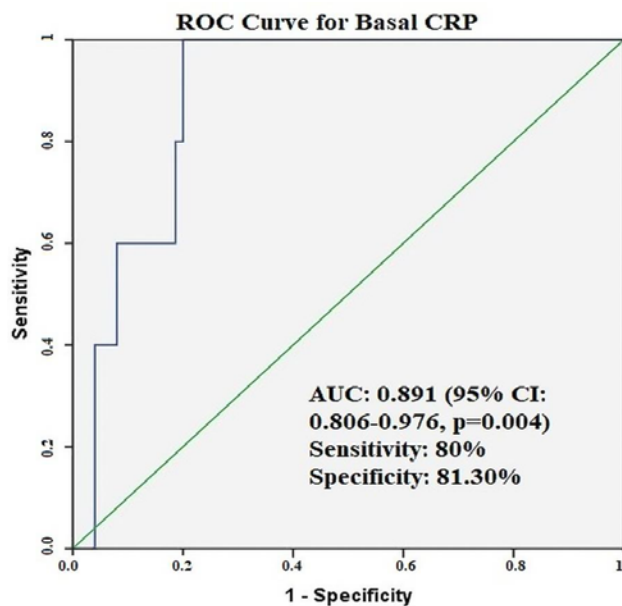


Figure 1. ROC curve for the specificity and sensitivity of basal-CRP. Abbreviations: AUC: area under the curve; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; ROC, receiver operating characteristic curve.

Discussion

The main finding of this study was that COVID-19 patients with di-LQTc could be treated by adding metoprolol to the treatment protocol. Additionally, in our study, the high basal-CRP level was the independent predictor of di-LQTc in

Covid-19 patients. We have shown that basal-CRP above 50.65 mg/L suggests the high risk of di-LQTc with 80% of sensitivity and 81.30% of specificity in Covid-19 patients. According to the current literature reported in China, the overall mortality rates ranged from 1-15% due to Covid-19 (15). A recent study involving 5,700 patients in New York, USA, reported a 21% mortality rate in intensive care units (16). In this study, the in-hospital mortality rate was 3.125% (n=5). In our study in the metoprolol group, we have seen 1.92 fold lower mortality rates, but this finding was not statistically significant.

CRP is a positive acute-phase reactant that increases in all inflammatory processes especially in infections (4). We measured CRP to assess patients' response to Covid-19 infection. In the literature, there is evidence that increased age and high D-Dimer levels are the factors related to the mortality rates (17, 18). For instance, Ocak et al. found that age, CRP, and frontal QRS-T angle are independent predictors of Covid-19 disease severity (17). Our study also showed that a high basal-CRP level is an independent risk factor for di-LQTc rates. On admission, the values of basal CRP above 50.65 mg/L suggest a high risk of acquired di-LQTc. However, we did not find a relationship between di-LQTc and mortality.

Beta-blockers are currently used for the treatment of coronary artery disease and chronic heart failure (19). Metoprolol is one of the selective beta-1 blocker drugs and a lipophilic drug that reduces the heart rate, and it can be used to treat ventricular (VT) and supraventricular tachycardias. According to our current knowledge, in the early phase of the infection, patients typically show features as impaired myocardial functions, decreased vascular tone, and high cardiac output symptoms feature like tachycardia (20). With this situation, the diastolic functions begin to deteriorate in the later stages of the infection due to increased adrenergic drive detrimental over the myocardium (21-24). Also, in acute sepsis and septic shock, diastolic dysfunction is a good predictor for mortality as identified in recent meta-analyses (25,26). It is of vital importance in terms of protection of systolic and diastolic functions, regulation of cardiac output, and prevention of myocardial damage caused by the infective process. For that reason, we thought that we could benefit from beta-blockers, which commonly we have been using before. According to our knowledge, beta-1 blockade also showed improvements in patients with heart failure in diastolic functions (26). Additionally, beta 1-blockers reduce the workload on the heart by reducing the heart rate and decreasing the effects of sympathetic activity on the heart. A decrease in HR allows for improvement in ventricular filling during diastole, increase coronary perfusion, and increase cardiac output. Morelli et al. proposed that in septic patients, HR can be safely decreased without affecting organ perfusion (27). In patients with myocarditis and Takotsubo cardiomyopathy, successful use of beta-1 blockers has also been identified (28,29). In this study, we could control the heart rate, and

treat the di-LQTc by adding metoprolol tartrate to the treatment protocol in the metoprolol group.

A huge cascade of pro-and anti-inflammatory cytokines is caused by sepsis (4,30). Poor outcomes are associated with elevated levels of pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) or their persistence in the serum (31). For example, TNF- α and IL-1 β synergistically depress myocardial functions, and TNF- α induces insulin resistance (32,33). Interestingly, there appears to be a contrast between the activity of beta1 and beta2 receptors in modulating the cytokine storm. For instance, by modulating the cytokine profile, beta1-blockade and beta2-receptor activation may suppress the pro-inflammatory response (34). In previous studies proposed that beta1-blocker esmolol decreases TNF-a levels in the blood and intraperitoneal fluid in septic rats and preserves the function of the intestinal lymph node barrier (35,36) Also, landiolol, which is a beta1-blocker, decreases lung and serum levels of pro-inflammatory cytokines (37). Similarly, Ackland et al. proposed that metoprolol administration prior to the onset of endotoxemia, may reduce IL-6 and myocardial expression of cytokines that mediate cardiac dysfunction (38). In contrast to these findings, Calzavacca et al. found that atenolol infusion did not alter TNF-alpha and IL-6 levels (39). According to our knowledge so far, the blockade of beta2- receptors would increase TNF- α and IL-6, enhance inflammation, augment splenocyte apoptotic rate, decrease splenocyte proliferation, and augment granulocytes and pro-inflammatory monocytes (40). For that reason, non-selective blockers may disturb anti-inflammatory mechanisms. Also, the anti-inflammatory pathways are positively modulated in opposite directions by beta1- blockers. For example, by adding a selective beta1-blocker, we may increase IL-10 production which acts as an anti-inflammatory marker (39,41). Moreover, selective beta-1 blockers may decrease TNF- α and IL-6 levels (38-40). We thought that Covid-19 sepsis-associated myocardial instability may be favorably modulated by beta-1 blockers. More investigations are needed to understand whether selective beta1-blockers may provide benefits over the immune system is concerned.

Hydroxychloroquine and macrolides are shown to be associated with VT and TdP in various researches (22,23). Di-LQTc is associated with VT, which could be one of the causes of sudden cardiac death (21). In our study, we did not see any malignant arrhythmia in di-LQTc patients during Covid-19 treatment. According to our results, we believed that we could treat the di-LQTc by adding metoprolol. While a prophylactic metoprolol treatment for every patient who receives hydroxychloroquine is not required, but prophylactic therapy for high-risk patients with di-LQTc (>65 years Covid-19 patients with long QTc and who have comorbid risk factors such as diabetes, dyslipidemia, and arterial hypertension) may be lifesaving. The physicians should carefully assess the risks of hydroxychloroquine and other QT-prolonging drugs in the clinical evaluation of

Covid-19 patients.

There are some limitations to our study. First, the main limitation of the present study is that the study was conducted with fairly small sample size. Although a multivariate model was conducted to adjust confounding variables, a bias was inevitable, since this was a single-center study. Multicenter trials with more patients could have better results and more data. Second, to assess long-term clinical results, a follow-up period of the in-hospital period may not be adequate. Third, whether this beneficial effect on di-LQTc is a general class effect of beta-1 selective group drugs or a special effect of metoprolol, we do not know. To generalize the results, we need to make studies with other beta-blocker drugs too. Fourth, hydroxychloroquine treatment was removed from the current guidelines. These factors are limiting our study.

Conclusion

In conclusion, this study demonstrated the beneficial effects of metoprolol tartrate in the treatment of di-LQTc in Covid-19 patients. Metoprolol tartrate may be considered in the therapy of di-LQTc, but to generalize these results large multi-center clinical trials are needed.

Ethical Approval: The study was approved by the Istanbul Yeni Yuzuil University Science, Social and Non-Interventional Health Sciences Research Ethics Committee (Number:2020/06-447), and The Republic of Turkey Ministry of Health scientific research platform (Number:2020-05-14T14_03_43).

Author Contributions:

Concept: MH, GA, BH, AA

Literature Review: MH, GA, BH, AA

Design : MH, GA, BH, AA

Data acquisition: MH, GA, AA

Analysis and interpretation: MH, BH

Writing manuscript: MH, BH

Critical revision of manuscript: MH, GA, BH, AA

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24.
2. Huyut MA. Novel Coronavirus Pneumonia and Cardiomyopathy: A Case Report. *Nova Pneumonia por Coronavirus e Miocardiopatia: Relato de Caso. Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):843-845. doi:10.36660/abc.20200268.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
4. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019

- (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26;200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
5. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Apr;55(4):105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
 6. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020 Mar 18;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
 7. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
 8. de Paiva MRB, Arribada RG, da Silva CN, Ribeiro MCS, Jorge R, Fialho SL, et al. Assessment of the safety of intravitreal injection of metoprolol tartrate in rabbits. *Doc Ophthalmol*. 2020 Jul 4. doi: 10.1007/s10633-020-09781-0. Epub ahead of print. PMID: 32623534.
 9. Harvey RA, Champe PA and Finkel R. Antiarrhythmic drugs. In: Lippincott's Illustrated Review: Pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 201.
 10. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 2003 Apr 23-30;289(16):2120-7. doi: 10.1001/jama.289.16.2120.
 11. Armstrong C, Joint National Committee. JNC 8 Guidelines for the Management of Hypertension in Adults, *Am Fam Physician* 2014 Oct 1;90(7):503-504.
 12. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(Suppl 1): S5-20.
 13. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
 14. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19-rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf> Access date:05/05/2021
 15. Du RH, Liu LM, Yin W, Wang W, Guan LL, Yuan ML, et al. Hospitalization and Critical Care of 109 Decedents with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Jul;17(7):839-846. doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-225OC.
 16. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
 17. Ocak M, Tascanov MB, Şimşek Yurt N, Yurt YC. A new predictor for indicating clinical severity and prognosis in COVID-19 patients: Frontal QRS-T angle. *American Journal of Emergency Medicine* 50 (2021) 631-635. doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.046.
 18. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Version 2. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1032-1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
 19. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434-506. doi:10.1161/CIR.0b013e31821daaf6.
 20. Furian T, Aguiar C, Prado K, Ribeiro RV, Becker L, Martinelli N, et al. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality. *J Crit Care*. 2012;27(3):319.e9-15.
 21. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, Toft E, Taylor D, Meyer JM. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs*. 2011;25(6):473-90.
 22. Wu TC, Sacilotto L, Darrieux FCDC, Pisani CF, Melo SL, Hachul DT, et al. QT Interval Control to Prevent Torsades de Pointes during Use of Hydroxychloroquine and/or Azithromycin in Patients with COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(6):1061-1066. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20200389.
 23. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for drug interactions on QTc interval in exploratory COVID-19 treatment. *Heart Rhythm*. 2020;17(7):e231-e232. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.04.016. Epub 2020 Apr 14.
 24. Yazar U, Hızıroğlu S, Karahan S, Ercin ME, Güvercin AR, Ozer Yaman S. Effects of Metoprolol on Experimental Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2021; 11(1): 33-38.
 25. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, Cecconi M. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Jun;41(6):1004-13.
 26. Bergstrom A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlstrom U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 2004;6(4):453-61.
 27. Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Kampmeier T, Orecchioni A, et al. Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. *Critical care medicine* 2013 Sep; 41(9):2162-8.
 28. Wang JF, Meissner A, Malek S, Chen Y, Ke Q, Zhang J, et al. Propranolol ameliorates and epinephrine exacerbates progression of acute and chronic viral myocarditis. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2005;289(4): H1577-83.
 29. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *The New England journal of medicine* 2005; 352(6):539-48.
 30. O'Dwyer MJ, Mankan AK, Stordeur P, O'Connell B, Duggan E, White M, et al. The occurrence of severe sepsis and septic shock are related to distinct patterns of cytokine gene expression. *Shock (Augusta, Ga)* 2006 Dec; 26(6):544-50.
 31. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2003; 35(9):535-44.
 32. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Joo KS, Banerjee A, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Critical care medicine* 1999; 27(7):1309-18.
 33. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of pe-

- roxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology* 2003; 92(4A):3J-9J.
34. de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis. *Critical care (London, England)* 2009;13(5):230.
 35. Suzuki T, Morisaki H, Serita R, Yamamoto M, Kotake Y, Ishizaka A, *et al.* Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Critical care medicine* 2005; 33(10):2294-301.
 36. Mori K, Morisaki H, Yajima S, Suzuki T, Ishikawa A, Nakamura N, *et al.* Beta-1 blocker improves survival of septic rats through preservation of gut barrier function. *Intensive care medicine* 2011;37(11):1849-56.
 37. Hagiwara S, Iwasaka H, Maeda H, Noguchi T. Landiolol, an ultrashort-acting beta1-adrenoceptor antagonist, has protective effects in an LPS-induced systemic inflammation model. *Shock (Augusta, Ga)* 2009;31(5):515-20.
 38. Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, Dyson A, Stidwill R, Poputnikov D, *et al.* Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Critical care medicine* 2010;38(2):388-94.
 39. Calzavacca P, Lankadeva YR, Bailey SR, Bailey M, Bellomo R, May CN. Effects of selectives1-adrenoceptor blockade on cardiovascular and renal function and circulating cytokines in ovine hyperdynamic sepsis. *Critical care (London, England)* 2014;18(6):610.
 40. Schmitz D, Wilsenack K, Lendemanns S, Schedlowski M, Oberbeck R. beta-Adrenergic blockade during systemic inflammation: impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis. *Resuscitation* 2007; 72(2):286-94.
 41. Muthu K, Deng J, Gamelli R, Shankar R, Jones SB. Adrenergic modulation of cytokine release in bone marrow progenitor-derived macrophage following polymicrobial sepsis. *Journal of neuroimmunology* 2005; 158(1-2):50-7.

Morphometric Evaluation of Rarely Seen Supratrochlear Foramen and Supracondylar Process in the Humerus in Turkish Population

Türk Populasyonunda Humerus'da Nadir Görülen Foramen supratrochleare ve Processus supracondylaris'in Morfometrik Değerlendirilmesi

Duygu AKIN SAYGIN¹ , Fatma Nur TÜRKOĞLU² , Adem TOKPINAR³ , Sümeyye UÇAR⁴ 
Seher YILMAZ³ , Anıl Didem AYDIN KABAKÇI¹ , Şerife ALPA² 

¹Department of Anatomy, Meram Faculty of Medicine, University of Necmettin Erbakan, Konya, TURKEY

²Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of KTO Karatay, Konya, TURKEY

³Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Yozgat Bozok, Yozgat, TURKEY

⁴Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Erciyes, Kayseri, TURKEY

Abstract

Background: Sometimes seen distal to humerus foramen supratrochleare and supracondylar process are rare variations. Supracondylar process is a variations observed on the distal side of humerus. The supracondylar process is a variant located 1/3 distal side of the humerus. The supratrochlear foramen may appear between the coronoid fossa and olecranon fossa. Since the foramen may appear in a semi-transparent form, it may be misdiagnosed as an osteolytic lesion. The aim of the present study was to identify the prevalence and morphology of supratrochlear foramen and the supracondylar process of the humerus in Turkish population. Furthermore, we believe considering these variations by looking at this variation in the previously taken radiological images of the people, help identification of that person in any forensic case.

Materials and Methods: The present study was conducted on 460 humerus samples (237 right; 223 left) with unclear age and gender in the Anatomy Laboratories of Necmettin Erbakan Meram, KTO Karatay, Yozgat Bozok, Kayseri Erciyes Faculties of Medicine. Morphometric measurements of such formations on the humerus were performed through a digital calliper and osteometric board. Furthermore, along with supratrochlear typing, the prevalence in the process and humerus was also detected.

Results: In the present study, the supracondylar process was detected in 11 (2.4%) individuals (4 right; 7 left); however, it was not detected in 449 (97.6%) humerus samples. The supratrochlear foramen was detected in 63 (13.7%) of 460 humeri. The foramen supratrochlear was seen in 10.8% of the humerus on the right side in 16.5% (29) and in 16.5% of the left humerus. The prevalence of both process and foramen on the humerus was 0.7% (3). The average lengths of right supracondylar process and left supracondylar process were 9.47±1.94 mm and 16.24±14.06 mm, respectively. The vertical diameter was 3.45±1.07 mm on the right supratrochlear foramen, and 3.57±1.17 mm on the left supratrochlear foramen; mean transverse diameter of the right foramen was 4.73±2.81 mm, and mean transverse diameter was detected 4.41± 2.49 mm on the left.

Conclusions: The prevalence of supratrochlear foramen and the supracondylar process was higher on the left side; however, both are detected on the right side. We believe that the data obtained would be helpful for an orthopaedic surgeon during intramedullary nailing, and for differential diagnosis of some osteolytic lesions for a radiologist. In addition, these variations can be an important indicator in the differentiation of different races.

Key Words: Humerus, Supracondylar process, Supratrochlear foramen, Morphometry, Variation

Öz.

Amaç: Humerus'un distalinde bazen görülen foramen supratrochleare ve processus supracondylaris nadir görülen varyasyonlardır. Foramen supratrochlearis; fossa coronoid ve fossa olecranon arasında görülebilir. Bazen de foramen yarı saydam olarak görüldüğü için osteolitik bir lezyon olarak tanımlanır ve yanlış teşhise neden olabilir. Bu çalışmanın amacı humerus'taki foramen supratrochlearis ve processus supracondylaris'in Türk populasyonuna ait prevalansını ve morfolojisini tanımlamaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmamız KTO Karatay, Yozgat Bozok, Kayseri Erciyes Ünierversitesi Tıp Fakülteleri ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anatomi Laboratuvar'ında bulunan kemik koleksiyonlarındaki yaşı ve cinsiyetti belli olmayan 460 humerus (237 sol, 223 sağ) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Humerus'ta bu oluşumların morfometrik ölçümleri digital kumpas ve osteometrik tahta ile gerçekleştirildi. Ayrıca çalışmamızda foramen supratrochlearis'in tiplendirmesi yani sıra hem foramen hem de processus humerus'da görülme yüzdesi belirlendi.

Bulgular: Çalışmamızda processus supracondylaris 11 bireyde %2.4 oranında (sağ 4, sol 7) görülürken 446 humerus'da (%97.6) görülmedi. 460 humerus'un 63 tanesinde (%13.7) de foramen supratrochlearis görüldü. Humerus'un %10.8'inde sağ tarafta %16.5 (29), sol humerus'ların ise %16.5'inde foramen supratrochlearis görüldü. Humerus'da hem processus hemde foramen görülme sıklığı %0.7 (3) olarak belirlenmiştir. Sağ processus supracondylaris uzunluğu ortalama 9.47±1.94 mm, sol tarafta ise ortalama 16.24±14.06 mm olarak belirlenmiştir. Sağ foramen supratrochlearis vertikal çapı ortalama 3.45±1.07 mm, sol taraf çapı ise 3.57±1.17 mm; sağ foramen supratrochlearis tranvers çapı ortalama 4.73±2.81 mm sol taraf çapı ise 4.41± 2.49 mm olarak tespit edildi.

Sonuç: Elde edilen verilerin ortopedik cerrahlar için intramedüller çivileme yaparken ve radyolog için o bölgedeki bazı osteolitik lezyonların ayırıcı tanısından yardımcı olacağı kanısındayız. Ayrıca bu varyasyonlar farklı ırkların ayırımında önemli bir gösterge olabilir.

Anahtar kelimeler: Humerus, Processus supracondylaris, Foramen supratrochlearis, Morfometrik, Varyasyon

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Duygu AKIN SAYGIN

Department of Anatomy, Meram Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya, TURKEY.

E-mail: d.akin42@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 11.02.2022

Accepted / Kabul tarihi: 29.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1071985

Introduction

The supracondylar process (SCP) is a bony protuberance located at 5 cm above the medial epicondyle on the antero-medial surface of the distal humerus (1-3). Since such bony protuberance may cause compression neuropathies or vascular obstructive diseases through compression by a tunnel covering important formations (the median nerve, the ulnar artery, the ulnar nerve) by ossification or by attaching onto the medial epicondyle of humerus through Struther's ligament, the existence of SCP should be considered (1,4,5) stated that the brachial artery may cause neural compression as well as involve associated muscles and formations (3).

The supratrochlear foramen (STF) is located on the trochlea on the distal humerus; therefore, it is a variation identified under different names by some researchers (6). Important vessels and nerves extend inside the foramen formation located on the bones. Although any anatomic formation extending inside STF is usually mentioned, Roaf (7) reported that the median nerve extends inside the STF and causes pain and decrease in the muscle strength. STF has different incidences depending on the race. Some researchers such as DE Wilde et al.(8) suggest that individuals with such variation have excessively longer elbow joint however, Hirsh (9) reported that the septum on the distal humerus is open until seven years of age. STF may have a septal formation with an incidence between 82.14% and 6.36%. It may appear as a completely opaque formation; the incidence of opaque ST varies between 68.7% and 6%.

Supracondylar fracture is the most common fracture type detected in children (10); therefore, rare anatomic formations (SCP and STF) detected on this region may guide the surgeons for possible surgical procedures (12).

In consideration of all clinical and surgical approaches the importance of the anatomical condition of SCP and STF has been revealed. This study was planned to provide detailed information about morphometric structure of both SCP and STF, and to reveal possible anatomic variations in the Central Anatolia population.

Materials and Methods

The present study was conducted on 460 dried humerus samples (237right; 223left) with unclear age and gender in Anatomy Departments of Necmettin Erbakan Meram, KTO Karatay, Yozgat Bozok and Kayseri Erciyes Faculties of Medicine. Humerus samples without intact trochlear area due to trauma or surgical procedure were not included in the study. Approvals were obtained from the Board of Ethics for Pharmaceuticals and Non-Medical Devices Research of Karatay University (2019/0039). Digital calliper was used for humerus measurements. Bone measurements were performed on 2 parts including SCP and STF. Furthermore, the existence of SCP and STF was evaluated (Figure 1).

Samples were classified according to the existence of STF and opaque or translucent septum formation in case of absence (Figure 2). However, STF form was categorized into 4 types including type 1, round; type 2, oval; type 3, rough, and type 4, kidney-shaped (Figure 3). All bones were photographed from same distance through micrometre scale of STF for typing; measurements were performed both on the bone and image by a single researcher.

SCP measurements (Figure 1);

SCPL: SCP length (Figure 1x)

SCPW:SCP width (Figure 1y)

SCPE: The distance between SCP and medial epicondyle (Figure 1z)

SCPFor: The distance between SCP and closest nutrient foramen (Figure 1l).

PSY: The location of SCP on the humerus was detected as the posterior face, anteromedial and anterolateral sides.

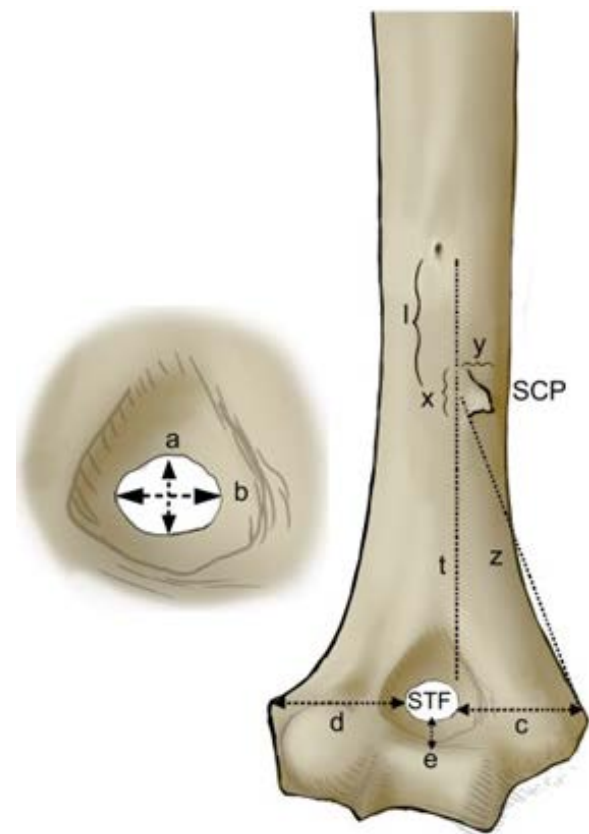


Figure 1. Photograph representing the various measurements in relation to the supratrochlear foramen (STF) and supracondylar process (SCP) in the lower end of humerus (a-vertical diameter of STF, b-horizontal diameter of STF, c- distance between the medial epicondyle of STF, d-distance between the lateralis epicondyle of STF, e- distance between the trochlea humeri, x- SCP length, y- SCP width, z- distance between the medial edge of SCP, t- distance between the STF of SCP, l- distance between the nutrient foramen of SCP).

SFT measurements (Figure 1);**STFV:** Vertical diameter of STF (Figure 1a)**STFT:** Transverse diameter of STF (Figure 1b)**STFE:** The distance between STF and medial epicondyle (Figure 1d)**STFL:** The distance between STF and lateral epicondyle (Figure 1c)**STFTH:** The distance between STF and lateral epicondyle (Figure 1e)**Existence of both STF and SCP;****t:** The distance of SCP to STF was measured.

All data were evaluated by SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Science; IBM, Chicago, IL, USA). Mean values, standard deviations, maximum and minimum values, and percentages were detected for descriptive analysis. Furthermore, the independent student t-test was used for comparison of right and left ($p < 0.05$).

Results

A total of 460 dried humeri (223 right sides and 237 left sides) were examined to determine the presence of SCP and STF in the middle Anatolia belonging to Turkish population (Table 1).

The SCP (Figure 1) was detected on 11 (2.4%); it was observed in 1.8% cases on right side in 1.8% of the cases, and on the left side in 3% of the cases. SCP was detected more commonly on (81.8%) the anteromedial face (Table 1). Among 460 bones studied for presence of STF, was detected on 63 (13.7%) bones only. The prevalence of STF was higher on the right side (24 bones; 10.8%) when compared to the left side (39 bones; 16.5%) (Table 1). In bones where the foramen was absent, there was translucent septum 12 (2.6%) to opaque variety 358 (83.7%) of the septum (Table 1, Figure 2). The highest was seen on the left by 16.5% (39). Both SCP and STF are more common on the left side (Table 1). The incidence of both SCP and STF on the same humerus was found 0.7% (3), mostly on the right humerus.

After identification of STF, the mean vertical and the horizontal diameter were measured. The mean vertical and transverse diameter was 4.73 ± 2.81 mm and 3.45 ± 1.72 mm, respectively on the right side; and 4.41 ± 2.49 mm and 3.57 ± 1.71 mm, respectively on the left side. Differences between the diameters of the right and left sides were not statistically significant (Table 2, Figure 1).

The mean distance between the medial epicondyle and medial edge of the STF (MB) was 25.01 ± 3.91 mm (range; 15.87–31.84 mm) on the right side, and 23.94 ± 4.67 mm (range; 2.55–79 mm) on the left side. The mean distance between lateral epicondyle and lateral border of the STF (LB) was 27.58 ± 2.66 mm (range; 22.55–32.49 mm) on the right, and 27.5 ± 1.5 mm (range; 23.23–31.96 mm) on the left side. We observed the position of the STF located adjacent to the medial epicondyle.

The mean value for trochlea of humerus (TH) was 4.34 ± 1.25

mm (range; 3.17–8.61 mm) on the right, and 4.32 ± 1.19 mm (range; 2.45–6.98 mm) on the left side (Table 2, Figure 1). A significant and positive correlation was found between both SCP and STF measurement parameters.

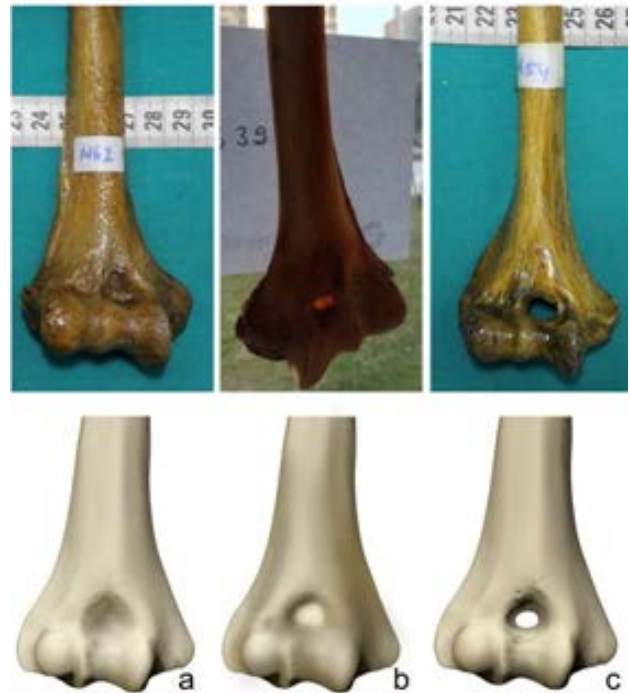


Figure 2. The distal end of the humerus showing different types of the septum on dry bone and illustration (a: opaque septum, b: translucent septum, c: foramen)

The STF was round, oval, irregular, and kidney-shaped in 16 (25.4%), 19 (30.2%), 24 (38.1%), and 4 (6.3%) bones, respectively; the round shape was common on the right side, and the irregular shape was common on the left side (Table 1, Figure 3).



Figure 3. Different shapes of the supratrochlear foramen on dry bone and illustration (Type 1: round-shaped, Type 2: oval-shaped, Type 3: irregular, Type 4: kidney-shaped)

Table 1. Incidence of both supratrochlear foramen and supracondylaris procces of 460 humerus

		Total		Right Side		Left Side		
		n	%	n	%	n	%	
FORAMEN	Supracondylaris procces	11	2.4	4	1.8	7	3	
	Supratrochlear foramen & supracondylaris procces	3	0.7	2	0.9	1	0.4	
	Supratrochlear foramen	63	13.7	24	10.8	39	16.5	
	Round	16	25.4	9	37.5	7	17.9	
	Oval	19	30.2	7	29.2	12	30.8	
	Irregular	24	38.1	7	29.2	17	43.6	
	Kidney	4	6.3	1	4.2	3	7.7	
	SEPTUM	No Translucency	385	97	192	96.5	193	97.5
		Transluceny	12	3	7	3.5	5	2.5
		Foramen	63	13.7	24	10.8	39	16.5
Translucent septum		12	2.6	7	3.1	5	2.1	
Opaque septum		358	83.7	192	86.1	193	81.4	
Total		460	100	223	100	237	100	

(n: Number of individuals, %: Incidence rate)

Table 2. The different measurements in supracondylaris procces and supratrochlear foramen (mm).

Measurements	Total				Right side				Left side				p
	n	Min.	Max.	Mean±SD	n	Min.	Max.	Mean±SD	n	Min.	Max.	Mean±SD	
SCPL	11	2.24	45.72	13.78±11.46	4	7.09	11.85	9.47±1.94	7	2.24	45.72	16.24±14.06	0.254
SCPW	11	0.92	16.25	3.44±4.34	4	.97	2.87	2.07±0.79	7	.92	16.25	4.23±5.4	0.336
SCPE	11	26.96	99.15	57.3±18.5	4	50.80	59.89	54.37±4.16	7	26.96	99.15	58.97±23.52	0.630
STFT	62	0.77	10.96	4.53±2.60	24	1.08	10.96	4.73±2.81	38	0.77	9.76	4.41±2.49	0.657
STFV	62	0.86	7.24	3.52±1.7	24	1.38	7.17	3.45±1.72	38	.86	7.24	3.57±1.71	0.785
STFE	62	2.55	31.84	24.35±4.39	24	15.87	31.84	25.01±3.91	38	2.55	31.79	23.94±4.67	0.335
STFL	62	22.52	32.49	27.29±2.52	24	22.52	32.49	27.58±2.66	38	23.23	31.96	27.1±2.44	0.478
SCPFor	44	2.45	8.61	4.33±1.25	20	3.17	8.61	4.34±1.34	24	2.45	6.98	4.32±1.19	0.951
PSFSU	3	31.65	52.96	42.83±10.69	2	43.87	52.96	48.42±6.43	1	31.65	31.65	31.65	0.279

(n: Number of individuals, Min.: Minimum, Max.: Maximum, SD: Standard deviation, SCP: Supracondylar procces, STF: Supratrochlear foramen, SCPL: SCP length, SCPW: SCP width, SCPE: The distance between SCP and medial epicondyle, SCPFor: The distance between SCP and closest foramen nutrium, PSY: The location of SCP on the humerus was detected as the posterior face, anteromedial and anterolateral sides, STFV: Vertical diameter of STF, STFT: Transverse diameter of STF, STFE: The distance between STF and medial epicondyle, STFL: The distance between STF and lateral epicondyle, STFTH: The distance between STF and lateral epicondyle)

Table 3. Evaluation of the diameters of the supratrochlear foramen and comparison with the literature (mm)

Researchers	No of humerus	Population	Incidence	Length	Widht	Distance from ME	Distance from NF
Oluşyemi et al., (33)	40 Kadavra	Nigeria	2.5	16	-	55	53
Kumar and Mehta (34)	380	Indians (Gujrat)	2.6	3	11	65	
Prabahita et al., (35)	80	Indians (Assam)	1.24	11	15	44	65
Vandana & Patil, (36)	133 dry	Indian (South)	0.75	8	12	53	38
Shivaleela et al., (3)	240	Indians (Karnataka)	0.41	10	10	60	47
Hema & Tanuja, (37)	125	India (Nellore)	0.65	10	-	-	-
Present study	460 dry	Turkey	2.4	13.77±11.45	3.44±4.34	57.3±18.50	46.02±17.20

(ME: Medial epicondyle, NF: Nutrient foramen)

Discussion

SCP is an abnormal bone variant located on the anteromedial surface on one-third of distal humerus (3). SCP extends to the towards medial epicondyle in some cases and forms the Struther ligament. This ligament may exist asymptotically; however, it may be diagnosed randomly (12). SCP and Struther ligament may together cause neurovascular compression (14). It was reported that SCP may be sufficient for compression of neurovascular structures (14). Some studies are indicating that existence of SCP may cause compression of the median nerve (4), brachial artery (14), ulnar artery (3), and ulnar nerve (5). Symptoms that occur on the forearm become different by compression of each structure. For example, vascular compression (in association with the brachial artery) causes ischemic pain, hematoma and cyanosis on the forearm. Pain, muscle loss and numbness may occur in the nerve compression. Such symptoms may increase through heavy manual operation. Recurrent heavy manual operations may become worse by existence of SCP at flexion and pronation (4,5,14). Symptoms similar to those of the carpal tunnel cause the presence of SCP and Struther ligament pain in the correct diagnosis Recognition of this variation is important for clinical presentation. Kumar et al. (13) stated about existence of the median nerve extending beneath the Struther ligament is 2 of 5 individuals who have referred due to pain on the distal humerus. It has caused paraesthesia on the forearm without any motor weakness. These patients were treated surgically through excision of the ligament and protuberance. Detection of SCP is essential for final diagnosis and treatment.

Incidence percentages for SCP presented in were results of studies on different races. The incidence of SCP varies between 0.4% and 3.6% (Table 3). Although a researcher suggests that the difference in incidence is dependent to hereditary formation of SCP (11), some researchers associate this existence with Theory of Evolution by Darwin. Peeters (11) reported in his study that SCP is transported by an autosomal recessive gene in Cornelia de Lange syndrome which may be observed on unilateral humerus in one of 10.000 live births. The incidence of SCP was detected as 2.4% in this study. Although there is not any incidence value for SCP in Turkish population, different values were obtained for SCP by different researches Bilge et al. (15) and Aydinlioglu et al. (16). Bilge et al. (15) reported that SCP was more prevalent on the left side whereas. Aydinlioglu et al. (16) reported bilateral existence of SCP. Martin-Schitz et al. (17) concluded in their meta-analysis that the prevalence for SCP existence was 0.68% in studies conducted up to date. They indicated that SCP is dominantly on the left side. In the present study, SCP prevalence was 2.4% (11) on all humerus samples (460); it was commonly detected on the left side by 3%. The study conducted by Martin-Schitz et al. (17) was also supported with abovementioned study.

Studies indicate a SCPL between 24 and 3 mm (Table 2). In our study, such length was 7.09-11.83 mm on the right side, and 2.24-45.72 mm on the left side. SCPW varied between 1 mm and 15 mm in previous studies whereas it was measured between 0.92 mm and 16.25 mm in our study. SCPE varies between 44 mm and 70.5 mm. Such value varied between 26.96 mm and 99.15 mm in our study. SCPF distance varies between 38 mm and 65 mm. Such value varied between 3.686 mm and 66.06 mm in our study. In our study, SCPL, SCPW, SCPE and SCPF were longer on the left side.

STF is a variant formation in the form of an opaque or thin bone plate or a hole, separating the coronoid fossa and olecranon fossa on trochlea humerus (18). Many hypotheses were suggested about STF. Some studies suggest SFT as an indicator for evolution (19,32); some indicated that it is detected more in primates when compared with human (17,18); however, Kaur (21) reported that SFT causes an excessive mechanic effect through hyperextension movements whereas there are studies on different incidence level of SFT on different races, and more existence on the left. The prevalence of SFT was detected by 13.7% (63) in our study. Furthermore, the incidence in studies conducted on Turkish population varies between 7.9% and 20.37% (Table 4). Previous studies detected significantly higher levels on semi-transparency characteristics than our study. The septal (translucent) aperture was found larger than our studies. Similar to other races, the septal aperture was detected on the left with a higher prevalence in our study (Table 4).

Supracondylar fractures consist of 75% of all paediatric injuries. Majority of these fractures locate on posterior side of the distal part (95%). Therefore, recognition of incidence of SFT is very important for surgical procedures to be performed on that region. Because, different procedures may be needed for nailing during supracondylar treatment Akpınar et al. (13), The existence of STF should be checked radiologically on the area before the procedure in order to plan the surgery. The nailing procedure of intramedullary humerus may cause a secondary supracondylar fracture when SFT exists. Antegrade medullary nailing technique may be preferred rather than retrograde technique in the presence of SFT.

SFT form was classified in single Ozturk (22) ; two Joshi and Wabale (23) , Naqshi et al. (24), Kumarasamy et al. (25) three Shivaleela et al. (3); Singhal and Rao (32) ; Arunkumar et al. (26) and Nayak et al., (27) four Bahşi (28), Kumar et al. (29), Erdogmus et al. (30) ; Veerappan et al. (31). We classified in 4 groups including round, oval, rough and kidney-shaped. The most common STF type detected in previous studies was rough (38.1%) followed by oval type (30.2%). The shape was round on the right side and rough on the left side. Detection of the STF type would prevent inaccurate interpretation by the radiologist, and help the surgeon to select the nail to be used in the surgical procedure on distal side of humerus (Table 4).

Table 4. Incidence of supratrochlear foramen and comparison with the literature

Researchers	Total						Right						Left						
	Translucent		Opaque		Foramen		Translucent		Opaque		Foramen		Translucent		Opaque		Foramen		
Total	n	%	n	%	n	%	Total	n	%	n	%	n	%	Total	n	%	n	%	
Öztürk et al. (22)	114				9	7.9	54					4	7.41	60			5	8.33	
Singhal and Rao (32)	150	99	66	9	6	42	28	78	51	65.38	5	6.41	22	28.21	72	48	66.67	4	5.56
Nayak et al. (27)	384	143	37.24	89	23.18	132	34.38	164	54	32.93	37	22.56	73	44.51	220	89	40.45	52	23.64
Kumarasamy et al.(25)	214	64	29.91	83	38.79	67	31.31	131	41	30.3	42	32.06	48	36.64	83	23	27.71	41	49.4
Krishnamurthy et al. (20)	180	92	66.6			42	23	84	37	40.2			18	96	55	60.1		28	
Bhanu and Sankar (39)	121	69	82.14					33	27	81.82	6	18.18	13	26.53	51	42	82.35	9	17.65
Diwan et al. (40)	1776	1155	65.03	193	10.87	428	24.1	905	658	72.7	64	7.07	183	20.22	871	497	57.06	129	14.81
Erdoğan et al. (30)	166	34	20.5	114	68.7	18	10.8	85	17	20	62	72.9	6	7.1	81	17	21	52	64.2
Arunkumar et al. (26)	355	182	51.27	97	27.32	76	21.41	188	106	56.38	45	23.94	37	19.68	167	76	45.51	52	31.14
Shivaleela et al. [3]	142	68	47.89	36	25.36			72	36	50	20	27.78	16	22.22	70	32	45.71	16	22.86
Mathew et al. (38)	244	139	56.97	45	18.44	60	24.59	144	70	61.4	25	21.93	41	35.96	130	69	53.08	20	15.38
Başı (28)	108	57	52.78	29	26.86	22	20.37	56	30	53.57	15	26.79	11	19.64	52	27	51.92	14	26.92
Present study	460	12	2.6	358	83.7	63	13.7	223	7	3.1	192	86.1	24	10.8	237	5	2.1	193	81.4

(n: Number of individuals, %: Incidence rate)

Table 5. Evaluation of the distance of the supratrochlear foramen from the epicondyles and comparison with the literature (mm)

Study	n	Population	Right		Left	
			TD	VD	TD	VD
Öztürk et al. (22)	114	Turkish	6.51±1.97	4.07±0.99	6.86±2.07	4.95±1.60
Nayak et al. (27)	384	India	5.99±1.47	3.81±0.97	6.55±2.47	4.85±1.64
Kumarasamy et al. (25)	214	India	6.50±2.26	4.48±1.86	5.82±2.07	3.98±1.68
Krishnamurthy et al. (20)	180	South Indians	5.26±2.47	4±1.52	6.5±2.59	4.70±1.69
Bhanu and Sankar (39)	121	India	6.68±0.8	5.75±1.5	6.92±2.0	4.86±1.2
Veerappan et al. (31)	74	India	8.30±1.07	4.09±1.13	7.53±1.28	5.35±1.60
Erdogmus et al. (30)	166	Turkish	5.63±0.97	4.12±0.98	6.01±1.86	4.04±0.9
Kumar et al. (29)	270	India	5.76±2.22	4.64±2.45	6.36±2.88	4.76±2.64
Naqshi et al. (24)	80		5.3±2.37	3.9±1.32	6.6±2.53	4.6±1.63
Joshi et al. (23)	170	India	5.5±2.89	3.75±1.48	6.48±2.47	4.68±1.43
Mathew et (38)	244		5.12	3.48	4.9	3.27
Başı (28)	108	Turkish	6.55±2.84	4.81±1.38	5.64±1.96	4.82±1.33
Present study	460	Turkish	4.73±2.81	3.45±1.72	4.41±2.49	3.57±1.71

(n: Number of individuals. TD: Transverse diameter; VD: Vertical diameter)

Table6. The percentage of the septum and comparison with the according to the researchers (mm)

Study	n	Population	STF-Medial epicondyle		STF-Lateral epicondyle		STF-trochlea humeri	
			Right	Left	Right	Left	Right	Left
Kumarasamy et al. (25)	214	India	24.4±2.89	24.5±2.50				
Erdogmus et al. (30)	88	Turkish	24.70±1.95	23.93±2.65	26.65±0.68	26.92±1.28		
Joshi et al. (23)	170	India	24.7±3.3	25.2±3.2	24.7±1.9	25.7±2.7	24.7±1.9	25.7±2.7
Mathew et al (38)	244		24.91±2.93	24.39±3.15	27.2±2.95	26.92±2.46		
Başı (28)	108	Turkish	25±3.07	24.73±3.04	26.19±2.64	26.91±1.97		
Present study	460	Turkish	25.01±3.91	23.94±4.67	27.58±2.66	27.1±2.44	4.34±1.34	4.32±1.19

(n: Number of individuals, STF: Supratrochlear foramen)

Due to higher incidence for the STF in Turkish population, the distance between the STF and transverse, vertical, medial and lateral epicondyle, namely trochlea humeri is important (Table 5-6). Measurements taken in our study is slightly smaller than the values obtained by Bahşi (28) on Turkish population. Erdogmus et al. (30) detected higher values. The cause may depend on regional difference. It was found higher than other studies; the possible cause may be different racial characteristics.

The distance between STF and medial epicondyle was shorter than lateral epicondyle (Table 2). This may be used as an important data in order to determine the nail for surgical procedures of distal humerus fractures. It was stated that the best point for nail placement seemed anteromedial point (14).

Anatomic and radiological appearance and incidence of SCP and SFT are quite useful for orthopaedic surgeons and radiologists. Because skeletal data are very important for anthropologists in race estimation, for anatomists in definition of anatomical variations, for radiologists in interpretation of radiological images to detect normal structure and cause of disease, and variational status, and for surgeons in diagnosis and treatment with general results (32). X-ray images are used to detect bone cysts, tumours and other lytic lesions in daily clinical practice. Presence of a septum on STF areas may be confused with osteolytic or cystic lesions, and result with false positive diagnosis. Therefore, TSF information may prevent inaccurate interpretation of X-ray images by radiologists.

This study was carried out on 460 dried humeri in Central Anatolia population. Incidence of SCP and STF was detected 2.4% and 13.7%, respectively in this study. Furthermore, the prevalence of combined existence of the SCP and STF was found 0.7%.

Rather than evaluation of SCP and SFT as a normal anatomical variant, it causes misdiagnosis as a pathological bone condition. SCP usually does not present a clinical finding; however, it may be identified as a mass and become symptomatic and turn into a clinical symptom with compression of the artery, nerve or muscle in the area. This study was focused on the morphometric and morphological evaluation of SCP and SFT as two variants that may be detected on the distal end of humerus. Although majority of the studies evaluated the SCP and SFT individually, combined evaluation of SCP and SFT in our study would contribute to the literature. Previous studies found that both SCP and SFT prevalence may present racial differences. Important data on Turkish population of Central Anatolia was presented in our study. Furthermore, both SCP and STF are located on the left humerus. The incidences of SCP and SFT were found 2.4% and 13.7%, respectively, commonly on the left humerus. In addition, the incidence of both SCP and STF in our study was 0.7% and commonly observed on the right humerus. Shapes of SFT were found rough, oval, round and kidney-shaped, respectively.

Conclusion

This study may reveal the difference between genders or the change according to right- or left-hand use by working on more individuals using radiological images. Recognition of morphometric measurements of STF and SCP would be effective on successful orthopaedic surgeries. We believe that information of SCP and STF should be useful for anthropologists, orthopaedic surgeons as well as radiologists in order to detect the variations to prevent misdiagnosis as an osteolytic or cystic lesion. Furthermore, we believe that considering these variations by looking at this variation in the previously taken radiological images of the people may help identification of that person in any forensic case.

Acknowledgments

In this article, humerus bones of the middle Anatolian population we reused. The number of skulls was increased by including the bone collections of Anatomy Departments of Necmettin Erbakan Meram, KTO Karatay, Yozgat Bozok, and Kayseri Erciyes Faculties of Medicine. We would like to thank everyone.

Ethical Approval: Board of Ethics for Pharmaceuticals and Non-Medical Devices Research of Karatay University (2019/0039).

Author Contributions:

Concept: D.A.S., F.N.T., A.T., S.U.

Literature Review: D.A.S., F.N.T., A.T., S.U., S.Y., A.D.A.K., S.A.

Design : D.A.S., F.N.T., A.T., S.U., A.D.A.K.

Data acquisition: D.A.S., F.N.T., A.T., S.U., A.D.A.K.

Analysis and interpretation: D.A.S., F.N.T., A.T., S.U.

Writing manuscript: D.A.S., F.N.T., A.T., S.U., A.D.A.K.

Critical revision of manuscript: D.A.S., F.N.T., A.T., S.U., S.Y., A.D.A.K., S.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Standring S, Ellis H, Healy JC, Johnson D, Williams A. Implantation, placentation, pregnancy and parturition. Gray's anatomy. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2008;1250-1355.
2. Paraskevas GK, Natsis K, Anastasopoulos N, Loannidis O, Kitsoulis P. Humeral septal aperture associated with supracondylar process: a case report and review of the literature. Humeral Septal Aperture Associated with Supracondylar Process: a Case Report and Review of the Literature. IJAE. 2012;135-141.
3. Shivaleela C, Suresh B. S, Kumar GV, Lakshmi Prabha S. Morphological study of the supracondylar process of the humerus and its clinical implications. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2014;8(1):1.
4. Bain G, Gupta P, Phadnis J, Singhi PK. Endoscopic excision of supracondylar humeral spur for decompression of the median nerve and brachial artery. Arthroscopy Techniques. 2016;5(1):67-70.
5. Tzaveas AP, Dimitriadis AG, Antoniou KI, Pazis IG, Paraskevas GK, Natsis K, Anastasopoulos N, Loannidis O, Kitsoulis P. Humeral septal aperture associated with supracondylar process: a case report and review of the literature. IJAE. 2012;135-141.

- kevas GK, Vrettakos AN. Supracondylar process of the humerus: a rare case with compression of the ulnar nerve. *J. Plast Surg Hand Surg.* 2010;44(6):325-326.
6. Das S. Supratrochlear foramen of the humerus. *Anat Sci Int* 2008;2(83):120-120.
 7. Roaf R. Foramen in the humerus caused by the median nerve. *The Journal of bone and joint surgery. British volume.* 1957;39(4):748-749.
 8. De Wilde V, De Maeseneer M, Lenchik L, Van Roy P, Beeckman P, Osteaux M. Normal osseous variants presenting as cystic or lucent areas on radiography and CT imaging: a pictorial overview. *Eur J Radiol.* 2004;51(1):77-84.
 9. Hirsh IS. The supratrochlear foramen: clinical and anthropological considerations. *Am J Surg.* 1927;2(5):500-505.
 10. Emery KH, Zingula SN, Anton CG, Salisbury SR, Tamai J. Pediatric elbow fractures: a new angle on an old topic. *Pediatr Radiol.* 2016;46(1):61-66.
 11. Peeters FLM. Radiological manifestations of the Cornelia de Lange syndrome. *Pediatr Radiol.* 1975;3(1):41-46.
 12. Akpınar F, Aydinlioglu A, Tosun N, Dogan A, Tuncay I, Ünal Ö. A morphometric study on the humerus for intramedullary fixation. *Tohoku J Exp Med.* 2003;199(1):35-42.
 13. Kumar RJ, Anaberu P, Shringeri AS, Rakshith A, Hullatti P. Supracondylar Process, an Institutional Experience of a Rare Case Series. *Orthop Muscular Syst.* 2020;9(278):2161-0533.
 14. Thompson JK, Edwards JD. Supracondylar process of the humerus causing brachial artery compression and digital embolization in a fast-pitch softball player: A case report. *VES.* 2005;39(5):445-448.
 15. Bilge T, Yalaman O, Bilge S, Çokneşeli B, Barut Ş. Entrapment Neuropathy of the Median Nerve at the Level of the Ligament of Struthers. *Neurosurgery.* 1990;27(5):787-789.
 16. Aydinlioglu A, Cirak B, Akpınar F, Tosun N, Dogan A. Bilateral median nerve compression at the level of Struthers' ligament: Case report. *J Neurosurg.* 2000;92(4):693-696.
 17. Martin-Schütz GO, Arcoverde M, Barros GDR, Babinski MA, Manaia JHM, Silva CRCM, et al. A metaanalysis of the supracondylar process of the humerus with clinical and surgical applications to orthopedics. *Int J Morphol.* 2019;37:43-48.
 18. Soni S, Verma M, Ghulyani T, Saxena A. Supratrochlear foramen: An incidental finding in the foothills of Himalayas. *OA Case Reports.* 2013;2(8):75.
 19. Hima BA, Narasinga RB. Supratrochlear foramina phylogenetic remnant. *International Journal of Basic and applied medical sciences.* 2013;3(2):130-32.
 20. Krishnamurthy A, Yelicharla AR, Takkalapalli A, Munishamappa V, Bovindala B, Chandramohan M. Supratrochlear foramen of humerus a morphometric study. *Int J Biol Med Res.* 2011;2(3):829-31.
 21. Kaur J. Zorasingh. Supratrochlear foramen of humerus A morphometric study. *Indian J. Basic Appl Med Res.* 2013;2(7):651-4.
 22. Ozturk A, Kutlu Ç, Bayraktar B, Arı Z, Şahinoğlu K. The supratrochlear foramen in the humerus (Anatomical Study). *Ist. Tıp Fak. Mecmuas.* 2000;63:72-76.
 23. Joshi MM, Kishve PS, Wabale, RNA. Morphometric study of supratrochlear foramen of the humerus in western indian dry bone sample. *Int J Anat Res.* 2016;4(3):2609-13.
 24. Naqshi BF, Shah AB, Gupta S, Raina S, Khan HA, Gupta N, et al. Supratrochlear foramen: an anatomic and clinico-radiological assessment. *Int J Health Sci Res.* 2015;5(1):146-150.
 25. Kumarasamy SA., Subramanian M, Gnanasundaram V, Subramanian A, Ramalingam R. Study of intercondyloid foramen of humerus. *Estudio del foramen intercondíleo del humero. Revista Argentina de Anatomía Clínica. IJAR.* 2011;3(1):32-36.
 26. Arunkumar KR, Manoranjitham R, Raviraj K, Dhanalakshmi V. Morphological study of supratrochlear foramen of humerus and its clinical implications. 2015;3(3):1321-1325.
 27. Nayak SR, Das S, Krishnamurthy A, Prabhu LV, Potu BK. Supratrochlear foramen of the humerus: An anatomico-radiological study with clinical implications. *Upsala J Med Sci.* 2009;114(2):90-94.
 28. Baḡşı İ. An anatomic study of the supratrochlear foramen of the humerus and review of the literature. *Eur J Ther.* 2019;25(4):295-303.
 29. Kumar U, Sukumar CD, Sirisha V, Rajesh V, Kalpana T. Morphologic and morphometric study of supra trochlear foramen of dried human humeri of telangana region. *IJCRR.* 2015;7(9):95.
 30. Erdogmus S, Guler M, Eroglu S, Duran N. The importance of the supratrochlear foramen of the humerus in humans: an anatomical study. *Med Sci Monit.* 2014;20:2643.
 31. Veerappan V, Ananthi S, Kannan NG, Prabhu K. Anatomical and radiological study of supratrochlear foramen of humerus. *World J Pharm Pharm Sci.* 2013;2(1):313-20.
 32. Singhal S, Rao V. Supratrochlear foramen of the humerus. *Anat Sci Int.* 2007;82(2):105-107.
 33. Oluyemi KA, Okwuonu UC, Adesanya OA, Akinola OB, Ofusori DA, Ukwenya VO, et al. Supracondylar and infratubercular processes observed in the humeri of Nigerians. *AJB.* 2007;6(21).
 34. Gupta R and Mehta CD. A study of the incidence of supracondylar process of the humerus. *J Anat Soc India.* 2008;57(2):111-115.
 35. Prabahita B, Pradipta RC, Talukdar KL. A study of supracondylar process of humerus. *JEMDS.* 2012;1(5):822.
 36. Vandana R and Patil S. Study of supracondylar process of humerus. *Int. J Health Allied Sci.* 2014;3(2):134-134.
 37. Nikumbh R, Nikumbh DB, Doshi MA, Ugadhe MN. Morphometric study of the supracondylar process of the humerus with its clinical utility. *Int J Anat Res.* 2016;4(1):1941-1944.
 38. Mathew AJ, Gopidas GS, Sukumaran TT. A study of the supratrochlear foramen of the humerus: anatomical and clinical perspective. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.* 2016;10(2):AC05.
 39. Bhanu PS, Sankar KD. Anatomical note of supratrochlear foramen of humerus in south costal population of andhra pradesh. *NMJ.* 2012;1(2):28-34.
 40. Diwan RK, Rani A, Rani A, Chopra J, Srivastava AK, Sharma PK, et al. Incidence of supratrochlear foramen of humerus in North Indian population. *Biomedical research.* 2013;24(1):142-145

Emergency General Surgery Experience Of A Tertiary Center

Üçüncü Basamak Merkeze Ait Acil Genel Cerrahi Deneyimi

İlhan TAŞ¹ , Ebral YİĞİT² 

¹ Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Diyarbakır, TURKEY

Abstract

Background: We aimed to present the emergency General Surgery patient profile and results of our hospital.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted in Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Clinic between 1 January 2016 and 31 December 2019. Patients who were admitted to the emergency department and underwent emergency operations at the General Surgery clinic were included in the study. Gender, age, anamnesis, laboratory tests, radiological findings, preoperative diagnoses, surgery notes, and postoperative results of the patients were recorded.

Results: A total number of 2820 cases including 1201 (42.6%) female, and 1619 (57.4%) male patients were enrolled in the study. The mean age of the patients was 37.32 years (min: 14, max: 94). The most common age range was between the ages of 21-30 years.

Most of the emergency surgeries were performed due to nontraumatic indications in 2645 (93.8%) , and 1790 of them (67.67%) were cases of appendicitis. Other indications of nontraumatic emergency surgeries were abscess, incarcerated hernia, ileus, and perforation. 175 (6.2%) patients who came to our general surgery emergency department were operated on due to trauma. The most common causes of trauma in these patients were sharp force and stab injuries in 43.4% and gunshot wounds in 39.4% of the cases.

Conclusions: The frequency and distribution of emergency cases vary according to the locations of the hospitals. Epidemiological studies and increasing data on emergency surgery enable the determination of the emergency surgery profile of the regions and the preparation of the hospital staff for the patients who will seek medical help.

Key Words: Acute abdomen, Traumatic acute abdomen, Nontraumatic acute abdomen

Öz.

Amaç: Hastanemizin acil Genel Cerrahi hasta profilini ve sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif çalışma 1 Ocak 2016 – 31 Aralık 2019 tarihleri arasında Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde gerçekleştirildi. Acil servise başvuran ve Genel Cerrahi kliniğince acil operasyona alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, anamnez, laboratuvar tetkikleri, radyolojik bulguları, preoperatif tanıları, ameliyat notları ve postoperatif sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Bu çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 2820 idi. Bunların 1201'i (%42,6) kadın, 1619'u (%57,4) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 37,32 yıl (min:14, max:94) idi. En sık karşılaşılan yaş aralığı 21-30 yaş aralığı idi. Acil operasyonların çoğunu 2645 (%93,8) hasta ile nontravmatik nedenler oluşturuyordu. Bunların 1790' ı (%67,67) appendisit idi. Diğer nontravmatik acil operasyon nedenleri; apse, inkarsere herni, ileus ve perforasyon idi. Genel cerrahi acilimize gelen 175 (%6,2) hasta travma nedeniyle opere edildi. Hastalarda travmanın en yaygın nedenleri %43,4 ile kesici ve delici alet yaralanması (KDAY) ve %39,4 ile ateşli silah yaralanmaları (ASY) idi.

Sonuç: Hastanelerin bulunduğu bölgeye göre acil olguların sıklık ve dağılımı değişmektedir. Acil cerrahi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar ve verilerin artması bölgelerin acil cerrahi profilinin belirlenmesine ve hastane çalışanlarının gelebilecek hastalara hazırlıklı olmasına imkân sağlar.

Anahtar kelimeler: Akut karın, Travmatik akut karınlar, Nontravmatik akut karınlar

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. İlhan TAŞ

Diyarbakır Gazi Yasargil Training and Research Hospital Department of General Surgery, Diyarbakır, TURKEY 21090

E-mail: ilhantas47@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 03.02.2022

Accepted / Kabul tarihi: 07.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1067676

**Bu çalışma 25-27 Haziran 2021 tarihleri arasında düzenlenen VI.Uluslararası Mardin Artuklu Bilimsel Araştırmalar Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.*

Introduction

Patients who apply to the emergency department due to sudden onset of abdominal pain are usually consulted to the department of general surgery with the indication of non-traumatic abdominal pain (1). Only 15-16% of the cases consulted to general surgery are caused by trauma (2). Nontraumatic acute abdomen is defined as the pain unrelated to traumatic incidents that suddenly affects intra-abdominal organs and can be serious enough to be life-threatening (3). The most common cause of nontraumatic acute abdominal pain is nonspecific abdominal pain, followed by acute appendicitis (4). Traumatic acute abdomen is due to blunt or penetrating abdominal trauma. If traffic accidents are considered as blunt trauma, blunt abdominal traumas are observed more frequently than penetrating traumas (5). The basis of emergency surgical intervention is to make a quick decision and to perform the appropriate intervention in a timely manner. Although it is possible to diagnose diseases that cause acute abdomen in many cases, based on the patient's anamnesis, physical examination, site of injury, and laboratory findings, still radiological imaging methods have great diagnostic importance in choosing appropriate surgical or medical treatment methods. When radiological methods are combined with clinics in cases of acute abdominal pain, the rate of correct diagnosis increases significantly (6). However, emergency interventions often coincide with the hours of duty when all units of the hospital provide the lowest level of service, and auxiliary methods can be used in a limited way in diagnosis and treatment. In our study, we focused on what can be done to increase the quality of the service to be applied to these patients.

Materials and Methods

In this retrospective descriptive study, patients who underwent emergency surgery in General Surgery Clinics of Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital between 1 January 2016 and 31 December 2019 were retrospectively analyzed. The article passed the ethics committee with the number 'Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital ethic committee: 03.09.2021/575'. Demographic characteristics, surgical diagnoses, incidence, morbidity and mortality rates of them were evaluated.

Statistical analysis

Descriptive statistics of the continuous variables were presented as mean (\pm SD), while categorical variables as numbers, and percentages. Chi-square test was performed to determine the relationship between categorical variables. The level of statistical significance was set at $p=5\%$ and SPSS (ver: 13) statistical program was used for all statistical analyses.

Results

A total number of 2820 cases including 1201 (42.6%) female, and 1619 (57.4%) male patients were enrolled in the

study. The mean age of the patients was 37.32 years (min:14-max:94), and the most common age range was 21-30 years (Figure 1).

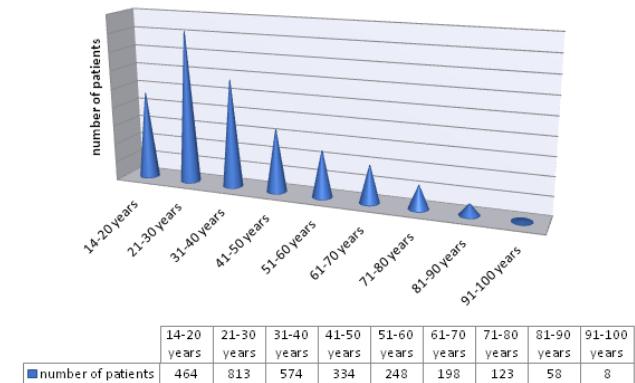


Figure 1. Distribution of the number of patients by age groups.

The number of patients increased in the spring and reached its highest level in the summer. Our 2645 (93.8%) patients were operated for nontraumatic, and 175 (6.2%) of them for traumatic indications.

The most common nontraumatic indication for emergency surgeries was appendicitis with a rate of 67.67 percent (Figure 2). In our study, a total of 1790 cases including 992 (55.4%) male, 798 (44.6%) female patients, and six pregnant women were operated for appendicitis. Ectopic pregnancy was detected in two patients.

Most (n:1334;74.5%) of the patients were in the age range of 15-39, and 19.2% (345) of them in 40-60 years of age, while 6.3% (n:111) of them were older than 60 years.

Respective number of patients were operated in the year 2016 (n: 467;26.2%), 2017 (n:489; 27.3%), 2018 (n:471; 26.3%), and 2019 (n:363; 20.2%).

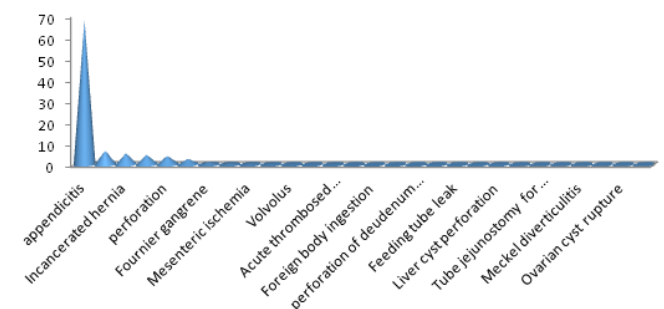


Figure 2. Etiologies of non-traumatic operation in the general surgery.

Perianal abscess was the most common surgical indication in 84 (3.17%) of 171 (6.46%) patients operated for abscess. 31 (1.17%) patients underwent emergency operation due to Fournier's gangrene.

Inguinal hernia was the most common surgical indication in patients who underwent emergency surgery for incarceration (n:137; 5.17%), followed by incarcerated umbilical

hernia (n:33; 1.25%).

118 (4.5%) patients were operated for ileus. Ten (0.37%) patients were reoperated for anastomotic leakage.

Peptic ulcer perforation was the most common surgical indication in patients who underwent emergency surgery for perforation caused by nontraumatic causes (n:106; 4%). One patient had bladder perforation in addition to peptic ulcer perforation. One patient who was operated for gastric perforation died due to active pulmonary tuberculosis.

Surgery was performed in our general surgery emergency department, mostly because of acute cholecystitis, which is one of the diseases related to the gallbladder and common bile ducts. Emergency laparoscopic cholecystectomy was performed in 68 (2.57%) patients due to acute cholecystitis. After ERCP, tube choledochostomy was performed in one patient due to injury of the common bile ducts. Conventional cholecystectomy was performed in four patients due to acute biliary pancreatitis.

Seven patients underwent emergency operation due to gastrointestinal system (GIS) bleeding. One patient died due to bleeding following cholecystectomy. Five patients were taken to emergency operation for acute thrombosed hemorrhoids and five patients for liver cyst perforation.

175 (6.2%) cases including 155 (88.6%) male, and 20 (11.4%) female patients with an M/F ratio of 7.5 who came to our general surgery emergency clinics were operated due to trauma. The mean ages of male, and female patients were 29.94 ± 12.3 , and 32.2 ± 16.1 , years respectively. The most common causes of trauma in patients were stab (43.4%) and then gunshot injuries (39.4%) (Figure 3).

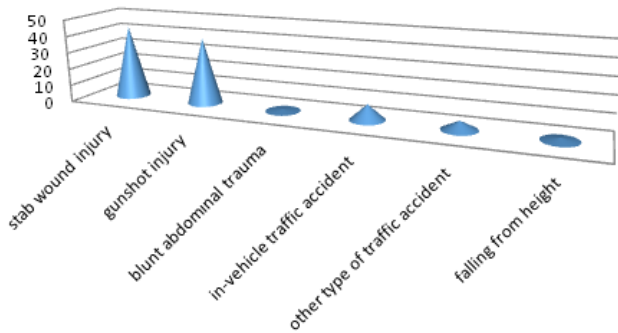


Figure 3. Distribution of traumatic emergency operation etiologies.

The age group most affected by trauma in this study was 15-30 years old (57.4%), followed by 30-45 years old (25.8%). Most commonly right upper quadrant of the abdomen was exposed to trauma (Figure 4).

Computed tomographic (CT) scan of the abdomen was performed in 107 patients. Pathological images secondary to trauma were observed in 85 (79.4%) cases. Emergency ultrasonography (USG) was performed in 29 patients. Thirteen (44.8%) USGs demonstrated various pathologies. Hypotensive patients and those in shock (total n:22) were operated directly without performing imaging studies.

In our study, the most frequently injured hollow organ was the small intestine (26.8%), while the liver (24.0%) was the

most frequently injured solid organ (Table1).

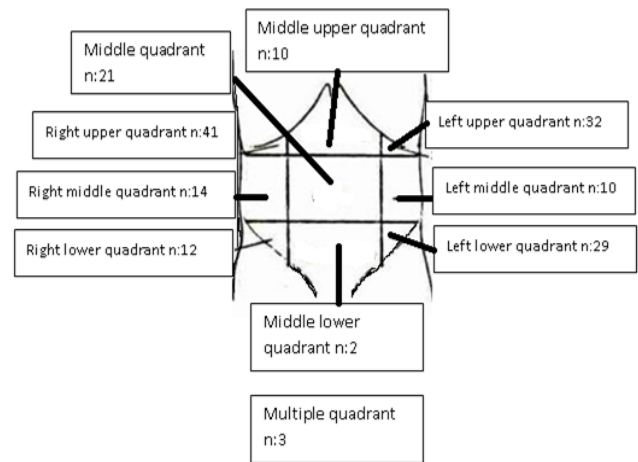


Figure 4. Number of entrance wounds in the abdominal quadrant that were caused by gunshot and stabbing.

Among 175 patients who underwent laparotomy, only 126 of them actually required surgery, while 27 patients with organ damage did not require treatment (nontherapeutic laparotomy), and in 22 trauma patients laparotomy did not reveal any pathology (negative laparotomy) (Table 1). According to these results, a total of 49 (28%) patients underwent unnecessary, nontherapeutic and negative laparotomies. When the interventions performed in 27 patients who underwent nontherapeutic laparotomies were examined; although there was an incision in the liver in 12 patients, no further intervention was made.

Hemostasis was performed in 12 patients, and bleeding from the omentum stopped. Repair of small intestinal serosa was performed in three, and gastric and colonic serosa repair in one patient. Defect in the mesentery was repaired in three patients who had injuries in the non-bleeding small intestine or colonic mesentery. Retroperitoneal bleeding was controlled in two patients.

The most common surgical interventions in our study were repair of traumatic small bowel perforation (26.8%) followed by primary repair of the liver (24.0%). 69 patients (39.4%) were hospitalized and operated due to gunshot wounds. Gunshot injuries had critically significant consequences. Usually, the patients injured in the Syrian war were transferred to our hospital, and intra-abdominal injury resulting from gunshot wounds required more than one surgical procedure (Table 2).

Renal injury was present in 15 patients. Nephrectomy was performed in six of them. Primary repair of the renal injury was performed in the remaining nine patients. Bladder injury was present in five (2.8%) patients who underwent primary repair (Table 2).

Postoperative wound infection developed in 24 (13.7%) patients. Four of them (2.2%) were reoperated for postoperative ileus. Abscess drainage was performed by interventional radiology because of the development of intra-abdominal abscess in one (0.5%) patient. Pneumothorax developing after chest injury (8.5%) was the most common extra-

abdominal injury detected in our study (Table 1).

Our four patients died. Our mortality rate was 2.2%. The patients who had gunshot wounds died due to aortic injury (n:2), major liver injury (n:1), and one patient exited due to portal vein injury after a traffic accident.

Table 1. Distribution of the surgical indications.

Trauma-induced surgeries		Operations performed for non-traumatic etiologies	
Surgical indications	n / %	Surgical indications	n / %
Stab wound injury	76/43.4%	Appendicitis	1790/67.67%
Gunshot injury	69/39.4%	Abscess	171/6.46%
Blunt abdominal trauma	2/1.1%	Incarcerated hernia	137/5.17%
In-vehicle traffic accident	16/9.1%	Ileus	121/4.57%
Other types of traffic accidents	9/5.1%	Perforation	110/4.16%
Falling from a height	3/1.7%	Diseases of gallbladder, and common biliary tracts	68/2.57%
		Fournier gangrene	31/1.17%
		Bleeding	18/0.68%
		Mesenteric ischemia	15/0.56%
		Volvolus	7/0.26%
		Acute thrombosed hemorrhoids	5/0.19%
		Tube jejunostomy for gastric tumor	1/0.037%
		Relaparotomies	24/0.9%
		Invagination	4/0.15%
		Ruptured liver hydatid cyst	5/0.19%
		Meckel diverticulitis	1/0.037%
		Rupture of an ovarian cyst	2/0.075%
		Omental torsion	2/0.075%
		Negative laparotomy	133/5.02%
TOTAL	175/100%	TOTAL	2645/100%

Table 2. Affected organs and operations performed with the indications of stab and gunshot injuries

Organ	Surgery	Patients (n)	(%)
Stomach		19	10,8
	Primary Repair	16	
	Resection/ Anastomosis	3	
Small Intestine		47	26.8
	Primary Repair	18	
	Resection/Anastomosis	29	
Colon		37	21.1
	Primary Repair	8	
	Resection/ Anastomosis	29	
Liver		42	24.0
	Primary Repair	23	
	Segmental Resection	1	
Spleen		20	11.4
	Splenectomy	13	
	Primary Repair	2	
Pancreas		4	2.2
	Primary Repair	2	
	Pancreatectomy	2	
Diaphragm	Primary Repair	16	9.1
Vessel	Vascular Repair	11	6.2
Kidney		15	8.5
	Primary Repair	9	
	Nephrectomy	6	
Chest		15	8.5
	Pneumothorax	15	
Bone	Bone Fracture	14	8.0
Bladder	Primary Repair	5	2.8
Ureter	Ureter stenting	1	0.5
Testis	Testicular Injury	1	0.5

Discussion

Emergency cases usually constitute the group of patients who have surgery at night and on weekends outside of working hours. Abdominal pain constitutes 5-10% of the reasons for applying to emergency outpatient clinics (7). General surgeons are involved in the follow-up and treatment of emergency patients, and play a key role in the process extending from the diagnosis and treatment of the disease to delivering the patient to the operating room and intensive care unit. In addition to situations that require emergency surgery, patients may also have injuries that can be intervened at any time. In these cases, general surgeons should be able to determine the balance between implementation of diagnostic tests and early surgical intervention, while prioritizing or postponing the operation to be performed when the patient is stable.

The main aim in acute abdominal pain due to traumatic or nontraumatic causes is to make the correct diagnosis and establish the appropriate treatment within a short time. Thus, it is possible to reduce morbidity, mortality, hospital stay and medical expenses. In the evaluation of patients with a prediagnosis of acute abdomen, some laboratory tests, radiological imaging and laparoscopic evaluation methods are being used in case of need (5). Mostly male patients had acute abdomen and in consistent with literature findings, they were in the age range of 21-30 years (1).

The causes of acute abdominal pain are both medical and surgical (8). Tarik et al. reported acute appendicitis, acute pancreatitis and duodenal ulcer as the most common causes of acute abdomen in Pakistan (9). In a study conducted in Ghana, acute appendicitis was reported as the leading clinical condition requiring emergency surgery, followed by typhoid fever with ileal perforation (10). In another retrospective study conducted on 450 patients who presented to the emergency department with acute abdominal pain at the University of Rome Surgery Institute, appendicitis was the most common indication for surgery (11). In our study, most common indications for surgery were appendicitis (67.67%) followed by incarcerated hernia and GIS perforation.

Acute appendicitis is the most common surgical emergency (12). In this study, appendectomies were performed in 68% of the patients who underwent emergency surgeries. Appendicitis is most common between the ages of 10-30 (19). In our study, the mean age of the patients with appendicitis was 32.56 ±9.7 years. While appendicitis is seen equally in boys and girls in childhood, its incidence increases in boys in adulthood. It has been reported that the male-female ratio is 3:2 in this period (13). In our study male, and female cases consisted of 55.4% , and 44.6% of the study population, respectively.

Trauma continues to be a major public health problem worldwide. It can affect all age groups and is associated with high morbidity and mortality rates in every country. In the studies conducted by Mukhopadhyay M et al. (16,17), the most frequently affected age group was in the age range of 31-40 years. In our study, mostly people in the age bracket

of 15-30 years (57.4%), followed by 30-45 year-old (25.8%) individuals were affected. Similar observations have been reported in various studies (14-17). This age range is an economically productive age group, and the trauma exposed by these patients causes economic loss to both their families and the nation.

In this study, male/female ratio in traumatic abdominal injuries was 7.5/1. This result was consistent with other reported studies (18-21). The male dominance seen in this study is mostly due to the fact that men are income-generating members of the family and are mostly exposed to outdoor activities, while women mostly stay at home. In addition, men are more involved in the acts of violence in our region.

The liver was the most common solid organ injured in cases with blunt abdominal trauma (5.8%), followed by spleen (5%). These results are consistent with the studies of S. Gopalswamy (25), Ayman-El-Menyar et al. performed in 2014 (26), but contradict with the results of various national and international studies (14,19,20,22,23). In our study, the most frequently injured hollow organ in penetrating abdominal trauma was the small intestine. These findings are consistent with the results of various national and international studies (20,24).

In the study conducted by Ahmet Kocakuşak et al. in Van, the rates of nontherapeutic, and negative laparotomies were 29% and 28%, respectively (27). Our rates of nontherapeutic, and negative laparotomies were 11.2% and 9.2%, respectively. We think that the reason why our results are relatively lower is related to the increase in the number of advanced imaging techniques we are using.

Our mortality rate was 2.2% similar to that reported by Idriss, A.M et al. (28), but lower than those indicated in many studies (29,30). In this study, the majority of the patients were young people aged 15-30 years with low comorbidity (57.4%). Elderly patients (>60 years) with high comorbidity account for only 7.2% of the cases. Multiple organ injuries had occurred due to the destructive feature of the intra-abdominal shrapnel fragments. Hemorrhagic shock as a result of major vascular injury was responsible for all fatal injuries.

Conclusion

The frequency and distribution of emergency cases vary according to the region where the hospitals are located. Epidemiological studies and the increase in data on emergency surgical operations allow the determination of the emergency surgical profile of the regions and the preparation of general surgeons for possible surgical cases. Identifying emergency cases also plays an important role in the organization of emergency departments and operating rooms of the hospitals.

Study limitations

The most important factors limiting our study are the retrospective nature of our study.

Ethical Approval: Diyarbakır Gazi Yaşargil training and research Hospital ethic committee: 03.09.2021/575

Author Contributions:

Concept: İ.T, E.Y

Literature Review: İ.T, E.Y

Design : İ.T, E.Y

Data acquisition: İ.T, E.Y

Analysis and interpretation: İ.T, E.Y

Writing manuscript: İ.T, E.Y

Critical revision of manuscript: İ.T, E.Y

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Aydın O. Acil servisten genel cerrahiye konsülte edilen olguların tanıl analizi. KÜ Tıp Fak Derg 2014;16(3):1-3.
2. Jawaid M, Raza SM, Alam SN, Manzar S. On-call emergency work load of a general surgical team. Journal of Emergencies. Trauma and Shock 2009;2(1):10-5.
3. Turan M, Şen M, Koyuncu A, Aydın C, Karadağ K, Canbay E. Yeni gelişmeler ışığında akut karın. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2002;24(1):45-52.
4. Grundmann RT, Petersen M, Lippert H, Meyer F. Theacute (surgical) abdomen-epidemiology, diagnosis and general principles of management. Z Gastroenterol 2010;48(6):696-706.
5. Hatipoğlu RA, Karagülle E, Karakaya K, Gökçe SF, Abcı I. Dokuz yıllık travma olgularımız. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2001;7(2):91-5.
6. Rosen MP, Sands DZ, Longmaid HE, Reynolds KF, Wagner M, Raptopoulos V. Impact of abdominal CT on the management of patients presenting to the emergency department with acute abdominal pain. Am J Roentgenol 2000;174:1391-6.
7. Lameris W, Randen A, Dijkdraaf M, Bossuyt P, Stoker J, Boermeester M. Optimization of diagnostic imaging use in patients with acute abdominal pain (OPTIMA): Design and rationale. BMC Emergency Medicine 2007;7:9.
8. Saleh MA, Troy S, Etienne T. What Clinical and Laboratory Parameters Determine Significant intra-abdominal Pathology for Patients Assessed in Hospital with Acute Abdominal Pain? *World J Emerg Surg.* 2007;2:26.
9. Muhammad TA, Asma H, Waqar SH, Shah SF, Zafar IM, Zahid MA. Presentation and Outcome of Acute Abdomen in a Tertiary Care Unit. *Ann Pak Inst Med Sci.* 2011;7:137-44.
10. Ohene-Yeboah M. Acute surgical admissions for abdominal pain in adults in Kumasi, Ghana. *ANZ J Surg.* 2006;76:898-903.
11. Caterino S, Cavallini M, Meli C, Murante G, Schifano L, Lotito S, et al. Acute abdominal pain in emergency surgery. Clinical epidemiologic study of 450 patients. *Ann Ital Chir.* 1997;68:807-17.
12. Ertekin C, Güloğlu R, Taviloğlu K. Akut Karın Hastasına Yaklaşım: Acil Cerrahi. Nobel tıp kitabevi; 2009. s.257-77.
13. Menteş Ö, Eryılmaz M, Yiğit T, Taşçı S, Balkan M, Kozak O, et al. 60 yaş üstü apendektomili olgularımızın retrospektif analizi. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2008;7:36-41.
14. Kulkarni S, Kanase V, Kanase N, Varute P. Blunt Trauma to abdomen in rural setup: a multiple case study. *Intern J Sci Study.* 2015;3(4):16-9.
15. Kala SK, Mathur RK, Singh SP. A clinical study of blunt

- abdomen trauma. Intern J Recent Trends Sci Technol. 2015;15(3):626-30.
16. Mukhopadhyay M. intestinal injury from blunt abdominal trauma: a study of 47 cases. Oman Med J. 2009;24(4):256-9
 17. Musau P, Jani PG, Owillah FA. Pattern and outcome of abdominal injuries at Kenyatta National Hospital, Nairobi. East African Med J. 2006;83(1):37-43.
 18. Gad MA, Saber A, Shams M, Farrag S, Ellabban G. Incidence, patterns and factors predicting mortality of abdominal injuries in trauma patients. N Am J Med Sci. 2012;4(3):129-34.
 19. Mehta N, Babu S, Venugopal K. An experience with blunt abdominal trauma: evaluation, management and outcome. Clinics and Practice. 2014;4(599):35-7.
 20. Manohar K, Ramanaiah GV. Abdominal Trauma in adults- its outcome- a prospective study in a tertiary health care centre in Andhra Pradesh. Indian J Appl Res. 2015;5(11):35-8.
 21. Wani, M., Chalkoo, M., Makhdoomi, P.H.A., Banotra, A., Mueed, A., Arafat, Y. and Shakeeb, S. An Analysis of War Weaponry Trauma Victims from a Medical College Setting in Kashmir Valley. Surgical Science. 2017;(8)9-18.
 22. Srihari V, Vanraden M, Angeles L. A Clinical study of blunt injury abdomen. Indian J Res. 2015;(1):123-6.
 23. Awe JAA, Am S. Abdominal trauma: a five year experience in a military hospital. Glo Adv Res J Med Med Sci. 2013;2(8):177-83.
 24. Asuquo M, Nwagbara V, Umoh M, Ugare G, Agbor C, Japhet E et al. Blunt abdominal trauma in a teaching hospital, Calabar, Nigeria. Int J Clin Med. 2012;3(7):693-6.
 25. Gopalswamy S, Mohanraj R, Viswanathan P, Baskaran V. Non-operative management of solid organ injuries due to blunt abdominal trauma (NOMAT): seven-year experience in a teaching district general hospital. A prospective study. The Internet Journal of Surgery. 2008;15(2).
 26. Zarour A, El-Menyar A, Khattabi M, Tayyem R, Hamed O, Mahmood I et al. A novel practical scoring for early diagnosis of traumatic bowel injury without obvious solid organ injury in hemodynamically stable patients. Int J Surg. 2014;12(4):340-5.
 27. Kocakuşak A, Yücel AF, Arıkan S, Nafiz K. Delici - Kesici Alet Yaralanmalarında Rutin Abdominal Eksplozasyon Yönteminin Retrospektif Analizi, Van Tıp Dergisi: 13 (3):90-96,2006
 28. Idriss AM, Tfeil Y, Baba JS, Boukhary SM, Hamad B, Abdllatif Met al. Abdominal Trauma: Five Years Experience in National Centre Hospital, Mauritania. Open Journal of Emergency Medicine. 2018 (6) 6-14.
 29. Babar KM, Bugti HS, Baloch FA, Akbar S, Makki A, Elahi B. Patterns and outcome of penetrating abdominal trauma. The Professional Medical Journal. 2019;26:1067-79.
 30. Audumbar N. Maske, Santoshkumar N. Deshmukh, Traumatic abdominal injuries: our experience at rural tertiary care center International Surgery Journal Maske AN et al. Int Surg J. 2016 May;3(2):543-548.

Retrospective Review of Forensic Cases Referred to the Child and Adolescent Psychiatric Outpatient Clinic

Bir Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Yönlendirilen Adli Olguların Geriye Dönük İncelenmesi

Fethiye KILIÇASLAN¹ 

¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Harran University, Faculty of Medicine, Sanliurfa, Turkey

Background: The aim of this study is to investigate the reasons for ordering a forensic report, sociodemographic characteristics and comorbid mental disorders in children and adolescents who were brought to court for any reason and referred to a child and adolescent psychiatric outpatient clinic by the judicial authority in Sanliurfa province.

Materials and Methods: In this study, we retrospectively reviewed the files of 64 cases referred to a child and adolescent psychiatric outpatient clinic for forensic psychiatric evaluation between December 2018 and December 2020. For children referred by judicial authorities, we reviewed sociodemographic characteristics, the event underlying the referral, the scope of questions asked by judicial authorities, smoking or alcohol and drug abuse, intelligence level, comorbid mental disorders, and parent sociodemographic characteristics. We used the chi-square test to compare sociodemographic characteristics and comorbid psychiatric diagnoses and the Mann Whitney U test to compare numeric variables.

Results: It was found that 46.9% of children were referred for juvenile delinquency, 12.5% for abuse, and 25.0% for early marriage. Of the juvenile offenders, 90% were boys with a mean age of 15 years, while 62.5% of the victims were girls with a mean age of 13.5 years. The results show that 63.3% of juvenile offenders and 62.5% of victims did not attend school. The frequency of psychiatric diagnoses was 53.3% for juvenile offenders and 50% for victims. All children for whom early marriage was requested were girls with an average age of 16 years. The results show that 43.8% of the cases were pregnant at presentation and 93.8% had not received schooling appropriate to their age.

Conclusions: It was found that more than half of the juvenile delinquents and victims in this study did not attend school. It was also found that male gender predominated among juvenile delinquents. There is a need for further studies to identify the at-risk groups.

Key Words: Forensic psychiatry, child psychiatry, delinquency, early marriage.

Öz.

Amaç: Bu çalışmada Şanlıurfa ilinde herhangi bir nedenden dolayı adli mercilere intikal etmiş ve adli makamlar tarafından adli rapor istemiyle bir çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine yönlendirilen çocuk ve ergenlerin adli rapor istem nedenleri, sosyodemografik özellikleri ve eşlik eden ruhsal bozuklukların araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, Aralık 2018-Aralık 2020 tarihleri arasında bir çocuk psikiyatrisi polikliniğine adli psikiyatrik değerlendirme amacıyla yönlendirilen 64 olgunun dosyası geriye dönük incelenmiştir. Adli raporlara konu olan çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri, hangi olay nedeniyle gönderildikleri, adli mercilerce yanıt istenen sorunun içeriği, sigara-alkol-madde kullanım bilgileri, zekâ düzeyleri, eşlik eden ruhsal bozuklukları, anne-babalarının sosyodemografik özellikleri gibi konular gözden geçirilmiştir. Sosyo-demografik özellikler ve eşlik eden psikiyatrik tanıları karşılaştırmak için Ki-kare testi, sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dâhil edilen olguların %46,9'unun suça sürüklenen çocuk, %12,5'inin istismara uğrama ve %25'inin erken evlenme nedeniyle yönlendirildiği belirlendi. Suça sürüklenen çocukların %90'ı erkek olup, yaşlarının medyan değeri 15 iken, mağdur çocukların %62,5'i kız cinsiyet ve yaşlarının medyan değeri 13,5 idi. Suça sürüklenen çocukların %63,3'ünün, mağdur çocukların ise %62,5'inin okula devam etmediği belirlenmiştir. Suça sürüklenen çocuklarda psikopatoloji %53,3 oranında, mağdur çocuklarda %50 oranında bulunmuştur. Erken evlenme isteği ile başvuran olguların tamamının cinsiyeti kız ve yaşlarının medyan değeri 16 idi. Başvuran olguların %43,8'inin başvuru anında gebe olduğu ve olguların %93,8'inin yaşına uygun eğitim almadığı bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada suça sürüklenen çocukların ve mağdurların yarısından fazlasının okula devam etmediği tespit edilmiştir. Ayrıca suça sürüklenen çocuklar arasında erkek cinsiyet baskınlığının gözlemlendiği saptanmıştır. Risk altındaki grupların belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Adli psikiyatrisi, çocuk psikiyatrisi, suç, erken evlilik

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Fethiye KILIÇASLAN

Harran University, Faculty of Medicine,
Department of Child and Adolescent
Psychiatry,
Sanliurfa, Turkey

e-mail: fethiyekilcaslan@gmail.com

Received / Geliş tarihi:

05.03.2022

Accepted / Kabul tarihi:

11.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1083157

Introduction

In the practice of the Criminal Code, a child is defined as a person who is 18 years old or younger. Under the Child Protection Act (CPA), a child is defined as "a person who is 18 years of age or younger, even if he or she matures at an earlier age" (1). Within this definition, a child in need of protection is defined as a child who is at risk of physical, cognitive, ethical, social, and emotional development, is neglected or abused, or is being driven into delinquency (2). According to TurkStat data, the number of children presented to judicial authorities has increased significantly over time (3). The number of incidents in which children were presented to or referred to law enforcement authorities was 511,247 in 2019 (a 5.8% increase compared to 2018). In these events, children were presented as victims in 46.1% and as offenders (driven to commit a crime) in 32.9%. It was reported that 50.1% of children were 15-17 years old, while 25.2% were 12-14 years old and 24.7% were ≤11 years old (3). In a national survey from the United States, the prevalence of delinquency among teenagers was reported to be 18.4% (4). Based on 2019 data from Turkey, 168,250 incidents involving children reported to or referred to law enforcement were attributed to delinquency. The data show that imputed crimes included assault in 31.7%, robbery in 25.6%, violation of the passport law in 8.1%, smuggling of migrants in 6.9%, and consumption, delivery, or purchase of narcotics or stimulants in 4.6% (3).

Many studies on the development of criminal behavior classify risk factors. Risk factors include a low IQ and history of substance abuse, parental domestic violence and delinquency, peer bullying and criminal peers, low academic achievement, and truancy (5). In addition, factors such as internal migration, inadequate education, rapid population growth, high unemployment rate, single parenthood and low parental education, low-income community with high crime rate, and low school completion rate are among the risk situations for negative outcomes that children and adolescents may experience (6). In previous studies from Turkey, it was found that the majority of juvenile offenders were boys aged 14-16 years (7-10). In addition, several studies have found that the prevalence of mental disorders among juvenile offenders is high (11). When the mental disorders in juvenile offenders are examined in studies both abroad and in our country, it is reported that the most common mental disorders are attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), conduct disorder (CD), and substance use disorders (11,12). Unfortunately, there are multiple risk factors in more than one area of adolescents' lives that are involved in criminal behaviors. The prevalence of criminal behaviors increases with the number of risk factors. Studies have confirmed a dose-response relationship between the number of risk factors and criminal behavior (5,13). On the other hand, some authors suggest that the presence of a risk does not necessarily indicate criminal behavior

but increases the likelihood of negative consequences such as later criminal behavior and that an adolescent with multiple risk factors may not engage in criminal or violent acts (5).

In forensic assessment, physical and sexual abuse is another issue encountered. The World Health Organization defines child maltreatment as any physical, emotional, or sexual abuse by an adult or society that adversely affects health and physical and psychosocial development (14). Child maltreatment is an important issue in Turkey and worldwide with increasing incidence. The studies from Turkey report that the estimated prevalence for physical maltreatment is 30-35% and for sexual maltreatment is 13% (15). However, it has been suggested that these prevalence rates are underestimated (16).

Another forensic issue is the application for marriage. In applications for early marriage, judicial authorities request an expert opinion from child psychiatrists to determine whether there is a mental disorder that precludes marriage (17). Early marriage is illegal in most countries and also violates a number of United Nations human rights conventions. Yet, in the 55 developing countries for which data are available, more than 30% of girls are married before they are 18 years old (18). Economic difficulties, traditional and religious beliefs based on false and incomplete information, lack of education, domestic violence, social pressures, and property rights are cited as causes of early marriage (17, 19, 20). Early marriage brings many problems. It has been reported that the rate of psychiatric diagnoses or use of psychiatric help is higher among women who marry early than among women who do not marry until adulthood (21).

The number of forensic cases involving children and adolescents has increased. Although studies of vulnerable children have received more attention in recent years, information on this area is limited. Knowing the general characteristics and risk factors of children, taking into account their social, cultural and economic needs will ultimately help prevent these behaviors and take the necessary precautions. In this study, we will investigate the reasons for ordering a forensic report, socio-demographic characteristics and comorbid mental disorders in children and adolescents who were referred to the court for any reason and referred to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic by the judicial authority in Sanliurfa province. This is a specific study because there is no such study in Sanliurfa province so far. In addition, our results are considered important for the identification of children at risk, which will inform future studies and the development of interventions.

Materials and Methods

In this study, we retrospectively reviewed the files of 64 cases referred to a child and adolescent psychiatric outpatient clinic for forensic psychiatric evaluation between December 2018 and December 2020. Children referred

by judicial authorities were reviewed for sociodemographic characteristics, the event underlying the referral, the scope of questions asked by judicial authorities, smoking or alcohol and drug abuse, intelligence level, comorbid mental disorders, and parent sociodemographic characteristics. The psychiatric diagnoses of the included cases were made according to DSM-5 during a clinical interview by a child and adolescent psychiatrist. The psychometric tests (Porteus Maze Test and Kent-Egy Intelligence Test) to assess intelligence level were performed under the supervision of a psychologist. Based on the clinician's opinion resulting from the psychometric measurements and the clinical interview, the final mental status of the cases was determined. The cognitive level of the children who did not meet the intelligence tests was determined by the opinion of a specialist in psychiatry, taking into account the information obtained from the family, the course of developmental stages, and the psychiatric examination. According to their cognitive level, patients with IQ /DQ < 70 were classified as mentally retarded. The cases that were temporarily reported, referred to another institution, and missing data were excluded (Figure 1). The study was approved by the Ethics Committee of Harran University (Date: 05/07/2021/ Number: 13).

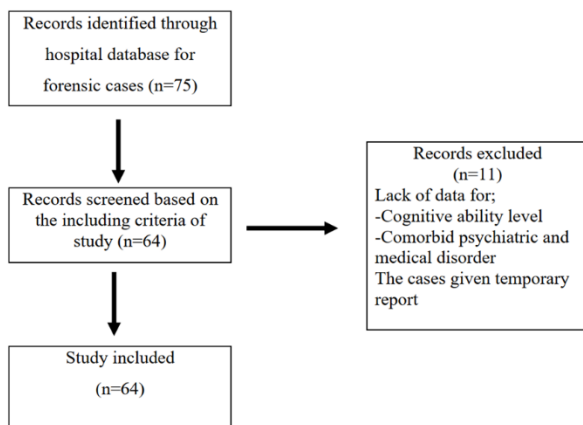


Figure 1. Record selection process

Statistical Analysis

Data were analyzed with SPSS version 23.0 (IBM SPSS Inc, Armonk, NY, USA). Descriptive statistics are presented as frequency, percent, median, minimum, and maximum. Sociodemographic characteristics and comorbid psychiatric diagnoses were compared using the chi-square test. Numeric variables were compared using the Mann Whitney U test. A two-tailed test was used to test whether the mean was significantly equal to a given value. Thus, a p-value < 0.05 was considered statistically significant. To ensure the size of the effect, Cohen's d was calculated and a value of 0.87 was obtained, which can be accepted as a large effect.

Results

It was found that of the cases recorded, 46.9% were referred for juvenile delinquency (n=30), while 12.5% (n=8) were referred for abuse, 25.0% (n=16) for early marriage, 10.94% (n=7) for causal derivation, and 4.69% (n=3) for appointment to guardianship (Figure 2).

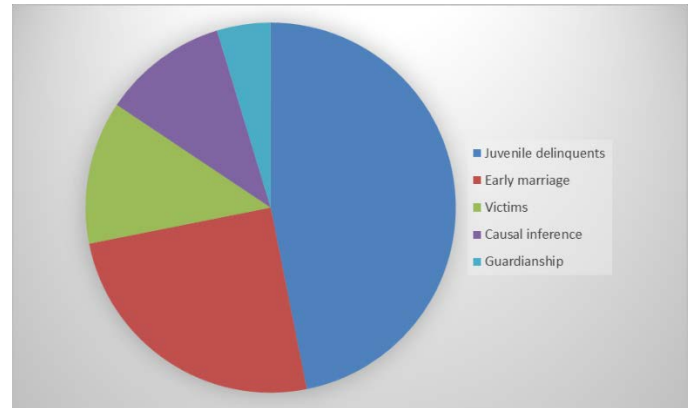


Figure 2. Reasons for forensic report orders of forensic cases admitted to the psychiatry outpatient clinic

It was found that 35 boys (54.7%) and 29 girls (45.3%) participated in the study. It was found that 25% of the cases were attending school at the time of presentation for forensic examination. 92.2% of the cases lived with their biological parents, while 7.8% lived either with a single parent or with a caregiver, e.g., due to divorce or death. It was found that 20.3% (n=13) of the cases were smokers, while 7.8% (n=5) used alcohol and 6.3% (n=4) used an addictive substance. Cerebral palsy was present in 6.3% (n=4) and epilepsy in 3.1% (n=2). The DSM-5 clinical interview revealed that 42.2% of cases (n=27) had at least one psychiatric disorder, including ADHD in 21.9%, CD in 14.1%, post-traumatic stress disorder (PTSD) in 4.69%, and anxiety disorder and stuttering in 1.6% of cases (Figure 3).

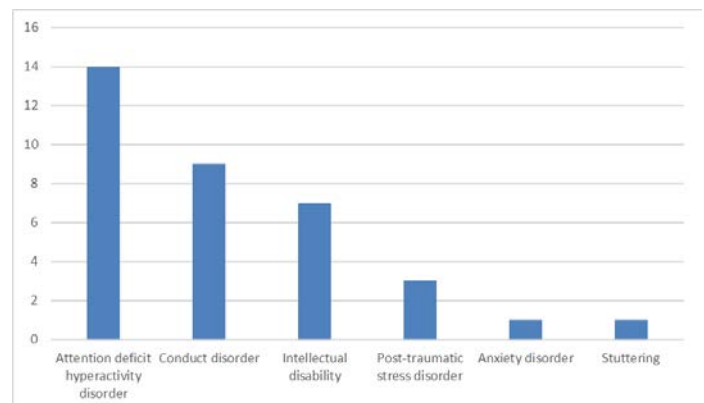


Figure 3. Diagnostic distribution of forensic cases admitted to the psychiatry outpatient clinic

Based on the psychometric measurements and clinical interview, it was found that 89.1% of the cases (n=57) had

normal intelligence, while 10.94% (n=7) had intellectual disability. When the cases were stratified by gender, it was found that the rate of school firmness was lower in girls than in boys (p=0.003), while there was no significant difference in the use of tobacco, alcohol, and drugs (p=0.351; p=1.000 and p=0.620, respectively). It was also found that psychiatric disorders were more common in boys (p=0.039) and ADHD rates were also higher in boys (p=0.002).

Among juvenile offenders, the mean (min-max) age, number of siblings, and most recent grade level attended were 15 (12-20), 7 (3-13), and 8 (4-10), respectively. It was found that of the juvenile offenders, 90% (n=27) were boys and 10% were girls. It was also found that 63.3% (n=19) did not attend school, while 33.3% (n=10) smoked, 16.7% (n=5) consumed alcohol, and 13.3% (n=4) used drugs. When assessed according to the DSM-5 manual, 53.3% of the cases were found to have a psychiatric disorder, with ADHD (40%) and CD (30%) being the most common psychiatric diagnoses. In assessing alleged offenses among juvenile offenders, burglary was reported in 43.3% of cases, non-accidental assault in 26.7%, sexual abuse in 16.7%, property damage in 6.7%, first-degree murder in 3.3%, and forgery in 3.3%. For all juvenile offenders (n=30), the judicial authorities asked for an opinion on whether the subject was "capable of recognizing the meaning and consequences of the acts with which he is charged or of managing behavior related to his offense."

Among the victims, the mean (min-max) age, number of siblings, and last grade attended were 13.5 (5-17), 7 (3-11), and 7 (0-8), respectively. It was found that of the victims, 37.5% (n=8) were boys, while 62.5% (n=5) were girls. It was also noted that 62.5% (n=19) did not attend school, while there was no case of alcohol or other drug use in this group. When assessed according to the DSM-5 manual, it was found that 50.0% of the cases had a psychiatric disorder, with PTSD (37.5%) and mild mental retardation (ID) (12.5%) being the most common psychiatric diagnoses. Of the cases, 37.5% were referred for sexual abuse and 62.5% for physical abuse. The reasons for requesting a forensic expert opinion were to assess whether the person concerned was capable of recognizing the significance and consequences of the crime committed against him or her and of exhibiting appropriate behavior (in 12.5% (n=1)), whether mental health was disturbed in 25% (n=2), whether they are able to defend themselves psychologically (in 37.5% (n=3)), whether they can protect their property (in 12.5% (n=1)), and whether their testimony is reliable (in 12.5% (n=1)).

When comparing juvenile offenders and victims, it was found that male gender was significantly higher in the juvenile offender group (p=0.005). No significant difference was found between the groups in terms of school history (p=1.00) or use of tobacco, alcohol, and drugs (p=0.395,

p=0.563, and p=0.560, respectively). In addition, no significant differences were found for occupations and parental relationship (p=0.128 and p=0.464, respectively). The groups were compared in terms of the presence of a psychiatric disorder, and no significant difference was found (p=0.053) (Table 1).

Table 1. Sociodemographic characteristics of juvenile delinquents and victims

	Juvenile delinquents (n:30)	Victims (n:8)	p
Age (years), Median(min-max)	15 (12-20)	13.5 (5-17)	0.174*
Gender, n (%)			0.005**
Girls	3 (10)	5 (62.5)	
Boys	27 (90)	3 (37.5)	
School durability, n (%)			0.965**
Yes	11 (36.7)	3 (37.5)	
No	19 (63.3)	5 (62.5)	
Presence of any psychiatric diseases, n (%)			0.053**
No	14 (46.6)	4 (50)	
ADHD	12 (40)	0 (0)	
CD	9 (30)	0 (0)	
PTSD	0 (0)	3 (37.5)	
ID	1 (3.33)	1 (12.5)	

Notes: * Mann Whitney U test; ** Chi-Square test; Bold values indicate P<0.05.

Abbreviations: ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; CD, conduct disorder; PTSD, post-traumatic stress disorder; ID, intellectual disability

For subjects referred for early marriage, the mean age (min-max), number of siblings, and final grade attended were 16 (15-17), 8.5 (1-14), and 7.5 (4-11), respectively. It was noted that all subjects were girls. It was also noted that 43.8% of the cases were pregnant at the time of referral. No psychiatric disorder was detected in this group. All subjects were referred to determine if there was a mental disability for marriage. Of the cases, 93.8% did not have schooling appropriate for their age and 6.2% were smokers.

Discussion

In this study, forensic cases in children referred to the child psychiatric outpatient clinic of a training and research hospital were examined in terms of reason for presentation, sociodemographic characteristics, and comorbid psychiatric diagnoses.

It was found that the average age of the juvenile offenders examined in our study was 15 years. The literature indicates that children aged 14-16 years are the most likely to be involved in a crime (7-10). It was also found that the proportion of male gender among juvenile offenders was 90%. The studies from Turkey also found that the male gender predominated among juvenile offenders (10, 22). The studies from different countries also emphasized the

gender differences among juvenile offenders. In the literature, male gender was considered an important risk factor in the 6-11 years and 12-14 years age groups, while female gender was described as a protective factor for criminal behavior (5). The fact that boys are more prone to violence and that neurodevelopmental disorders are more common in boys may explain the high rate of criminal behavior (5, 11-13).

In our study, it was found that more than half of the juvenile offenders did not attend school and the educational level was at a primary school level. In many studies from different countries and cultures, a negative correlation between delinquency and educational level was found, and school persistence was lower in this group of children (7,8,11, 23). Considering that not attending school is a risk factor for delinquency, planning appropriate education for children and adolescents who do not attend school may protect children from becoming involved in delinquency.

In our study, it was found that among juvenile offenders, 33.3% were smokers, while 16.7% consumed alcohol and 13.3% used drugs. In a study by Karadağ et al. the rate of substance use among juvenile offenders was 6%, while in the study by Yüksel et al. it was 22.4% (8, 10). Another study reported that the rates for smoking and drug use were 45.3% and 4.6%, respectively (24). The literature indicates that alcohol and drug use is a risk factor for criminal behavior in childhood and adolescence (5,11). A study on risk and protective factors for juvenile delinquency reported that substance abuse was the most important predictive factor for criminal behavior (25). In another study, it was found that there is a direct relationship between alcohol consumption and delinquency. According to this study, alcohol consumption increases criminal behavior in mid-adolescence, while criminal behavior increases future alcohol consumption (26).

It has been suggested that there is an interaction between criminal behavior and psychiatric disorders, with a higher prevalence of psychiatric disorders in children with criminal behavior compared with the general population (27). ADHD, oppositional defiant disorder, conduct disorder, alcohol abuse, substance abuse, depression, PTSD, and anxiety disorders have been found to be associated with criminal behavior (11,27,28). In our study, the rate of psychiatric disorders was 53.33%. The most common diagnosis in the group with psychiatric disorders was ADHD (40%), followed by CD (30%). In the study of juvenile offenders, Yüksel et al. reported a rate of psychiatric disorders of 49.5%. Similar to our study, the authors reported that ADHD and CD were the most common psychiatric diagnoses (8). In a study of 111 cases, the rate of psychiatric disorders was reported to be 69.4% (9). Although results vary across studies, ADHD, the most common neurodevelopmental disorder in childhood, is more commonly found in children with criminal behavior than in the general population (11, 24,29,30). Almost all features of

ADHD, such as impulsivity, hyperactivity, irritability, inability to consider consequences before acting, inability to plan for the future, low sensory control, risk-taking behavior, or inability to defer pleasure, have been associated with repeated criminal behavior (31). On the other hand, CD in childhood has been shown to be a precursor to culpable and antisocial behavior in the future. The literature shows that almost half of juvenile offenders meet the criteria for severe CD (32). Early identification of these conditions and initiation of appropriate treatment can help reduce criminal behavior in these children.

The victims of abuse comprised 12.5% (n=8) of forensic cases included in our study. Of these cases, 37.5% were referred due to being the victim of sexual abuse while 62.5% due to being the victim of physical abuse. Although previous studies focused on sexual abuse in childhood victimization, recent studies showed that the children are at risk for other crimes as well as sexual abuse (10, 22). In a study on 80 children diagnosed with abuse between 2009 and 2010, it was found that 24.7% were subjected to physical abuse while 49.4% to sexual abuse, 11.2% to emotional abuse, and 14.6% to neglect (33). According to TurkStat data for 2019, it was determined that children were brought to security units most frequently due to physical injuries (3).

In our study, the median age was found as 13.5 among victims while 62.5% were girls. In addition, it was found that more than one-half of the victims were not attending school in our study. Literature shows that abuse incidence is higher among children and adolescents not attending a school (22). Similar to our study, it was found that the majority of victims was girl with a mean age of 13.3 years Karadağ et al. (10). In a study by Ayaz et al., it was found that the majority of children who were victims of abuse were girls with a mean age consistent with our study. In addition, it was found that 38% of children and adolescents were not attending a school or receiving education corresponding to their age (22). Our findings showed that being the victim of violence or abuse is one of the important factors that are involved in withdrawal from education. There is a need for more comprehensive studies to evaluate the risk factors of children who are victims of abuse.

In our study, it was found that there was a psychiatric disorder in 50% of victims as PTSD (37.5%) and mild MR (12.5%) being the most common psychiatric disorders. In the literature, it has been reported that mental disorders and comorbid mental disorders are seen at higher rates in cases of abuse. In a meta-analysis on child neglect and abuse, it was found that depressive disorders, anxiety, and PTSD were associated with all forms of abuse (34). In a study from Turkey, a psychiatric disorder was reported by 71% in cases of abuse as PTSD is the most common diagnosis in agreement with our study (22). In another study, it was reported that the psychiatric disorder rate was 59.7% and that limited mental capacity was the most

common mental disorder (10). Both the results of our study and other studies in the literature show that abused children are at risk for mental health problems. Health professionals evaluating children and young people should be aware of the characteristics of children who may be abused.

Another major group included cases presented with the request for early marriage in our study, which accounted for 25% of all cases. All cases were female in this group. Similar to our study, the female gender was higher among cases presented with the request for early marriage in other studies from Turkey. In a study by Ayaz et al., all of the cases presented with the request for early marriage were girls while this rate was reported as 98.1% in a study by Eyüboğlu and Eyüboğlu (22, 17). In a study on family structure, Uslu et al. found that the rate of marriage < 18 years of age was 9.3% among girls and 0.2% among boys (35). In our study, it was determined that 93.8% of this group did not attend school at the time of application. In other studies conducted in our country, it has been shown that the majority of cases who applied due to early marriage did not attend school at the time of admission (17, 19, 36). The relationship between education level and early marriage is striking with a decreased tendency to early marriage by increasing education level. In a large study from Turkey, it was found that almost one-half of girls who had no formal education or did not complete 8-years of education got married before 18 years of age while only 5.2% of those with an education level of high school or higher got married (37). In our study, another important finding was that 43.8% of cases in this group were pregnant at presentation. Undesired pregnancy is one of the adverse consequences of early marriage as girls have no sufficient information about contraception methods. In a study from Turkey, it was reported that 65% of married girls aged 15-18 years did not desire pregnancy within the first 2 years of marriage but 73% used no contraception method to prevent pregnancy. However, it was seen that 94% had a baby in the first year of marriage while 6% in the second year of marriage (38). An undesired pregnancy may lead the girl to obligate the responsibility of being a mother and experience many problems. Pregnancy in girls with incomplete physical development harbors a risk for physical and mental injury and mother-child death (19).

In our study, no psychiatric disorder was detected in the early marriage group. In the literature, it has been reported that there is an important, adverse relationship between early marriage and general mental well-being and that these children experiencing the burden of responsibility of marriage at early ages suffer from emotional distress and depression (21). In addition, it was determined that this group applied to psychiatric services more than those who married as adults (39). While studies indicate a high rate of psychiatric disorders in this group, this rate was found to be low in some studies (17,

40). However, the authors suggested that this may be due to masking symptoms in the attempt of receiving permission for marriage and concerns regarding punishment to parents or themselves (40). In our study, the lack of psychiatric disorders in our study may be due to masking symptoms and similar concerns of parents.

Nevertheless, our study has some limitations. First of all, the data were collected retrospectively and no scale was used. Secondly, the study included no control group. Thirdly, the sample size was relatively lower since we included. Lastly, this study was conducted in a single center, which may have affected the results. There is a need for multicenter studies to be conducted with different economic, cultural, and geographical regions. Despite these limitations, it is important to identify risk factors, promote awareness among clinicians, and guide protective interventions.

Conclusion

Our study showed that lack of education maintenance is a risk factor for involving forensic events while the male gender is associated with criminal behavior and the female gender is a risk factor for abuse. Based on the data of our study, we think that planning an appropriate education for children and adolescents who do not attend school and taking educational measures and protective measures for children and adolescents who lose time in education will be a protective intervention to prevent children from being involved in crime and abused. In addition, ADHD and CD are seen as risk factors for involvement in a crime. Thus, early diagnosis and timely management of these disorders will reduce both criminal behaviors and continuity of criminal behaviors. In this regard, screening for emotional and behavioral problems in schools starting from kindergarten may be an appropriate approach.

Ethical Approval: The study was approved by the Ethics Committee of Harran University (Date: 05/07/2021/ Number: 13).

Author Contributions:

Concept: F.K.

Literature Review: F.K.

Design : F.K.

Data acquisition: F.K.

Analysis and interpretation: F.K.

Writing manuscript: F.K.

Critical revision of manuscript: F.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Author(s) declared no financial support.

References

1. Kanunu ÇK. Kanun numarası: 5395 kabul tarihi: 3/7/2005. Resmî gazete. 2005;15:25876.
2. Tufan AE, Sercan M. Çocuk ve Ergenlerde Adli Psikiyatri Uygulamaları. Adli Psikiyatri Uygulama Klavuzu kitabı içinde. Uygur N ve ark. editörler. TPD yayınları. 2018: 215-45.
3. TÜİK. Güvenlik Birimine Gelen veya Getirilen Çocuklar,

2019. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Juvenile-Statistics-Received-Into-Security-Unit-2015-2019-33632>.
4. Coker KL, Smith PH, Westphal A, Zonana HV, McKee SA. Crime and psychiatric disorders among youth in the US population: an analysis of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(8):888-98.
 5. Shader M. Risk Factors for Delinquency: An Overview. 2001, Washington, DC: Office of Juvenile Justice and Delinquency Prevention.
 6. TOÇEV. Türkiye'deki Risk Altındaki Çocuklar Raporu, İstanbul; 2019.
 7. Bilginer Ç, Karadeniz S, Hizarcı S, Çekin Yılmaz B, Kandil S. Suça sürüklenen çocukların adli psikiyatrik değerlendirme ve rapor sonuçları: İki yıllık retrospektif dosya taraması. *Klinik Psikiyatri*. 2021;24:217-27.
 8. Yüksel T. Bir Üniversite Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğinde Değerlendirilen Suça Sürüklenen Çocuklar. *Dicle Tıp Dergisi*. 2019;46(3):559-65.
 9. Bilaç Ö, Şentürk Pılan B, Orhon Z, Bayrak A. Suça Sürüklenen Çocukların Suç ve Tanı Dağılımlarının İncelenmesi: Kesitsel Bir Araştırma. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 2014;21(2).
 10. Karadağ M, Akkaya C, Gümüşlü A, Topal Z, Gökçen C. Bir Üniversite Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Değerlendirilen Adli Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin İncelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2021;48(1):187-96.
 11. Kim JI, Kim B, Kim BN, Hong SB, Lee DW, Chung JY, Choi JY, Choi BS, Oh YR, Youn M. Prevalence of psychiatric disorders, comorbidity patterns, and repeat offending among male juvenile detainees in South Korea: a cross-sectional study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2017;11:6.
 12. Güler G, Sungur MA, Kütük MÖ. Evaluation of Clinical and Socio-demographic Characteristics of the Children Dragged to Crime. *Bull Leg Med*. 2018; 23(1): 39-46.
 13. Loeber R, Burke JD, Pardini DA. Development and etiology of disruptive and delinquent behavior. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009;5:291-310.
 14. World Health Organization. (2020). Child Maltreatment. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/child-maltreatment>.
 15. Şahin F. Fiziksel İstismar. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. İçinde: Çetin FÇ, Coşkun A, İşeri E ve ark, editörler. Ankara; Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği, 2008:462-469.
 16. Kılıçaslan F, Güngören S, Gökçeoğlu S, Ayaydın H. Şanlıurfa İlinde Görev Yapan Pediatri ve Çocuk Cerrahi Uzmanlarının Çocuk İstismarı ve İhmali Konusunda Bilgi Düzeyleri ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2020;17(3):330-4.
 17. Eyüboğlu D, Eyüboğlu M. Psychiatric Disorders and Socio-demographic Characteristics in Children Intended to Get Married at a Young Age. *Klinik Psikiyatri*. 2018; 21:122-9.
 18. Sheehan P, Sweeny K, Rasmussen B, et al. Building the foundations for sustainable development: A case for global investment in the capabilities of adolescents. *Lancet* 2017;390:1792e806
 19. Malatyalı MK. Türkiye'de çocuk gelin sorunu. *Nesne Psikoloji Dergisi*. 2014;3:27-38.
 20. Coşkun AM, Şenturan L, Çayır G, Yakıt E. Social sensitivity development about the problem of childbrides. *International Journal of Human Sciences*. 2016;13:1107-112.
 21. John NA, Edmeades J, Murithi L. Child marriage and psychological wellbeing in Niger and Ethiopia. *BMC Public Health*. 2019;19:1029.
 22. Ayaz M, Ayaz AB, Soylu N. Çocuk ve Ergen Adli Olgularda Ruhsal Değerlendirme. *Klinik Psikiyatri*. 2012;15:33-40.
 23. Hopkins T, Clegg J, Stackhouse J. Young offenders' perspectives Disord. 2016;51:95-109.
 24. Sarı SA, Çiçek AU, Bütün C, Yıldırım A. Sivas İlinde Suça Sürüklenen Çocuk Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri. *Adli Tıp Bülteni*. 2019;24(3):177-82.
 25. Simoes C, Matos MG, Batista-Foguet JM. Juvenile delinquency: Analysis of risk and protective factors using quantitative and qualitative methods. *Cognition, Brain, Behavior: An Interdisciplinary Journal*. 2008;12(4):389-408.
 26. Ford JA. The connection between heavy drinking and juvenile delinquency during adolescence. *Sociological Spectrum*. 2005a;25:629-50.
 27. Taskiran S, Mutluer T, Tufan AE, Semerci B. Understanding the associations between psychosocial factors and severity of crime in juvenile delinquency: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1359-66.
 28. Pliszka SR, Sherman JO, Barrow MV, Irick S. Affective disorder in juvenile offenders: a preliminary study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1): 130-2.
 29. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardıc U, Yuçe D, Karacetin G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry*. 2019;73:132-40.
 30. Young S, Moss D, Sedgwick O, Fridman M, Hodgkins P. A meta-analysis of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in incarcerated populations. *Psychol med*. 2015;45: 247-58.
 31. Pratt TC, Cullen FT, Blevins KR, Daigle L, Unnever JD. The relationship of attention deficit hyperactivity disorder to crime and delinquency: a meta-analysis. *Int J Police Sci Manage*. 2002;4(4):344-60.
 32. Diamantopoulou S, Verhulst FC, van der Ende J. Testing developmental pathways to antisocial personality problems. *J Abnorm Child Psychol*. 2010;38(1):91-103.
 33. Koç F, Aksit S, Tomba A, Aydın C, Koturoğlu G, Çetin S, Halıoğlu O, Erşahin Y, Turhan T, Çelik A, Şenol E, Kara S, Solak U. Çocuk istismarı ve ihmali olgularımızın demografik ve klinik özellikleri: Ege Üniversitesi Çocuk Koruma Birimi'nin bir yıllık deneyimi. *Türkiye Pediatri Arşivi Dergisi*. 2012;47:119-24.
 34. Gardner MJ, Thomas HJ, Erskine HE. The association between five forms of child maltreatment and depressive and anxiety disorders: A systematic review and metaanalysis. *Child Abuse Neglect*. 2019;96:104082.
 35. Uslu İ. Türkiye'de Aile Yapısı Araştırması. Ankara, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, 2011.
 36. Sertdemir M, Kut B, Demirci Ş, Akça ÖM. Konya İlinde Bir Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniğinde Değerlendirilen Adli

- Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Geriye Dönük İncelenmesi. Turk J Child Adolesc Ment Health. 2020;27(1):27-32.
37. Yuksel-Kaptanoglu I, Ergocmen B. Factors that pave the way for becoming a child bride. Journal of Sociological Research. 2012;15(2):129-61.
38. Demirbağ BC, Kürtüncü M, Erkaya R, Çiçek Z. Adolescent Marriage and Pregnancy: Sample of Eastern Black Sea. ACU Sağlık Bil Derg. 2013;4(3):128-31.
39. Le Strat Y, Dubertret C, Le Foll B. Child marriage in the United States and its association with mental health in women. Pediatrics. 2011;128(3):524-30.
40. Poyraz Fındık OT, Özcan BG, Arman AR, Gümüştaş F. Evaluation of the Socio-demographic and Psychiatric Features of the Adolescents who were Referred to a Child Psychiatry Clinic for the Forensic Evaluation for Early Marriage. Turk J Child Adolesc Ment Health. 2019;26(3):125-30.

Çocukluk Çağı Pilonidal Sinüs Hastalığı ve Cerrahi Tedavisi

Pilonoidal Sinus Disease and Surgical Treatment in Childhood

Osman Hakan KOCAMAN¹ , Tansel GÜNENDİ¹ ¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Pilonidal sinüs hastalığı (PSH), çoğunlukla gençleri ve genç erişkinleri etkileyen, erkek cinsiyette daha yüksek insidans ile görülen inflamatuvar bir hastalıktır. PSH tedavisi için birçok konservatif ve cerrahi yöntem tanımlanmıştır ancak halen ideal tedavi olarak kabul edilen bir yöntem yoktur ve en önemlisi hiçbir tedavi yöntemi hastalığın tekrarlama riskini ortadan kaldıramamaktadır.

Materyal ve metod: Haziran 2016 ile kasım 2021 tarihleri arasında kliniğimizde PSH nedeniyle ameliyat edilen 49 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalar Karydakıs flep (KF) yöntemi ve eksizyon+primer kapatma (EPK) yöntemiyle ameliyat edilen hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: KF grubu normal hayata ortalama 7.52 günde dönerken EPK grubu 11.53 günde dönebildi. KF grubunda hastaların 2 (%8.7)sinde komplikasyon gelişirken, EPK grubunda 5 (%19.2) hastada komplikasyon gelişti, istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: PSH tedavisinde hem KF yöntemi hem de EPK yöntemi kabul edilebilir ve güvenlidir, ancak bizim çalışmamızda KF yönteminin daha etkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Pilonidal sinüs, Karydakıs flep, Eksizyon+primer kapatma, Çocuk

Abstract

Background: Pilonidal sinus disease (PSD) is an inflammatory condition that mostly affects young people and adults, with a higher incidence in males. Many conservative and surgical methods have been described for the treatment of PSD, but there is still no method accepted as the ideal treatment, and most importantly, no treatment method can eliminate the risk of recurrence of the disease.

Materials and Methods: The files of 49 patients who were operated on for PSD in our clinic between June 2016 and November 2021 were reviewed retrospectively. The patients were divided into 2 groups who were operated with the Karydakıs flap (KF) method and Excision of the sinus with primary closure (EPC) method.

Results: While the CF group returned to normal life in an average of 7.52 days, the EPK group was able to return in 11.53 days. Complications developed in 2 (8.7%) patients in the KF group, whereas 5 (19.2%) patients had complications in the EPC group. There was no statistically significant difference.

Conclusions: Both the KF method and the EPC method are acceptable and safe in the treatment of PSD, but our study showed that the KF method is more effective.

Keywords: Pilonidal sinus, Karydakıs flap, Excision+primary closure, Child

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Osman Hakan KOCAMAN

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü 63300
Haliliye/Şanlıurfa

e-mail: drhakankocaman@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:

24.03.2022

Kabul tarihi / Accepted:

12.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1092909

Giriş

Pilonidal sinüs hastalığı (PSH), çoğunlukla gençleri ve genç erişkinleri etkileyen, erkek cinsiyette daha yüksek insidans ile görülen inflamatuvar bir hastalıktır (1). Çocuklarda özellikle de adolesan dönemde görülen PSH insidansının 1,2-2/10000 olduğu tahmin edilmektedir (2). PSH tipik olarak sakrokoksigeal bölgede şiddetli ağrı ve rahatsızlığa yol açan akut apse epizoduyla başlar (3). Etiyolojisi tam bilinmemekle beraber özellikle kafada bulunan saçın kesim veya dökülme sonrası gluteal sulkusta mekanik sürtünmeyle subkutanöz dokuya girdiğini düşündürmektedir (4). Risk faktörleri temel olarak erkek cinsiyet, sedanter yaşam tarzı, intergluteal bölgede kıllanma, aşırı kilolu olma ve lokal tahriş ile ilişkilidir (5).

Seçilecek tedavi yöntemi hastalığın şiddetine ve cerrahin deneyimi ve tecrübesine değişmektedir. PSH akut evrede abse boşaltılırken; kronik vakalarda genellikle eksizyon primer kapatma (EPK), Limberg flep ile kapama, Karydakıs flep (KF) kullanılarak asimetrik kapatma veya minimal invaziv tekniklerden kristalize fenol ve endoskopik pilonidal sinüs tedavisi (EPSİT) yöntemiyle tedavi edilebilir (6-9). Hangi yöntem seçilirse seçilsin en önemli sorun nüksüdür.

Bu çalışmada çocukluk çağında oluşan PSH'nin KF yöntemi ve EPK yöntemiyle ameliyat edilen hastaların sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Klinik araştırmalar etik kurulu onayı alındıktan sonra (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (13.12.2021 tarih, 22 nolu oturum ve 13 sayılı karar)) Haziran 2016 ile Kasım 2021 tarihleri arasında kliniğimizde PSH nedeniyle ameliyat edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar KF yöntemi ve EPK yöntemiyle ameliyat edilen hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Nüks vakalar, komplike pilonidal sinüslü hastalar ve sinüs ağzı 3 ten fazla olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalara operasyondan 4-6 saat öncesinde barsak temizliği yapıldı.

Hastalar prone pozisyonda genel veya spinal anestezi altında ameliyat edildi. Anestezi türüne hasta isteğine göre karar verildi. Hastalara profilaktik antibiyotik olarak 1 g sefazolin sodyum anestezi indüksiyonu sırasında intravenöz olarak uygulandı. Her iki grupta da gluteal bölgeler bantlar ile açılarak intergluteal sulkus orataya çıkartıldı.

EPK'da; sinüs ağzını ve/veya sekonder sinüs ağzlarını insizyon içinde kalacak şekilde elipsoid insizyon yapıldı. Kistler yeterli genişlikte presakral fasyaya kadar çıkarıldı. Hemostaz sonrası yara kenarları prolen sütürler ile primer olarak orta hatta kapatıldı. Gereklik durumuna göre vakum dren konuldu.

KF yönteminde; sinüs ağzını ve/veya sekonder sinüs ağzlarını içine alacak şekilde asimetrik elipsoid insizyon ile başlandı. Orta hat lateralinde başka bir sinüs ağzı varsa insizyon kenarı lezyona doğru kaydırıldı. Görülen bir sinüs ağzı yoksa insizyon tarafı rastgele seçildi. İnsizyon sonrası

presakral fasyaya kadar ilerlenerek kist çıkarıldı. Daha sonra orta hatta yakın yara kenarından koter kullanılarak flap hazırlandı. Hazırlanan flap orta hat kaydırılacak şekilde diğer yara kenarına cilt altı vicryl sütür ile, cilt ise prolen sütür ile kapatıldı. Gereklik durumuna göre vakum dren konuldu.

Tüm hastalar 3. gün, 1. hafta ve 1. ay sonunda görüldü. Hastaların uzun dönem sonuçları telefon görüşmesi ile şikayeti olup olmadığı sorularak kaydedildi.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, vücut kitle indeksleri, kaç adet sinüs ağzının bulunduğu, hangi ameliyat tekniğinin uygulandığı, dren konulup konulmadığı, ameliyat süresi, drenin kaçınıcı gün çekildiği, ameliyat sonrası kaçınıcı gün normal yaşamına döndüğü ve komplikasyonları microseft excel dosyasına girildi.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS for Windows, sürüm 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya medyan (çeyrekler arası aralık) olarak, kategorik değişkenler ise yüzde olarak sunuldu. Dağılımın normalliğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılması, parametrik değişkenler için Student t testi ve parametrik olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0,05$ olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

KF grubunda 23 (16 erkek, 7 kız) ve EPK grubunda 26 (16 erkek, 10 kız) hasta olmak üzere toplam 49 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları KF grubunda 14.86, EPK grubunda 14.96 yaştı ve anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	KF grup (n=23)	EPK grup (n=26)	p değeri
Cinsiyet			
Erkek (%)	16 (%69.6)	16 (61.5)	
Kız (%)	7 (%30.4)	10 (38.5)	
Yaş	14.86	14.96	0.815
VKİ	25.69	25.38	0.648
Ameliyat süresi	40.56	32.38	0.000
Sinüs sayısı	1.34	1.38	0.795
Normal yaşama dönüş süresi	7.52	13.53	0.023
Komplikasyon	2 (%8.7)	5 (%19.2)	0.293

KF: Karydakıs flep; EPK: Eksizyon primer kapatma; VKİ: Vücut Kitle İndeksi

KF grubunun ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 25.69 hesaplanırken, EPK grubunda 25.38 saptandı. EPK grubunun ortalama ameliyat süresi KF grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Her iki grupta ortalama sinüs ağzı sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı. KF grubunda hastaların %26.1'ine dren konulurken ortalama dren kalış süresi

0.69 gündü, EPK grubunda ise hastaların %88.5'ine dren konulurken ortalama dren kalış süresi 3.34 gündü. KF grubu normal hayata ortalama 7.52 günde dönerken EPK grubu 11.53 günde dönebildi, 2 grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı. KF grubunda hastaların 2 (%8.7)sinde komplikasyon gelişirken, EPK grubunda 5 (%19.2) hastada komplikasyon gelişti, istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. KF grubunda 1 hastada seroma, 1 hastada da yara ayrışması görülürken, EPK grubunda 1 seroma, 1 yara ayrışması, 1 yara yeri enfeksiyonu ve 2 hastada nüks görüldü. Hastaların demografik ve ameliyat özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tartışma

Herbert Mayo, PSH'nı ilk kez 1833'te ayrıntılı olarak tanımlamıştır. PSH tedavisi için birçok konservatif ve cerrahi yöntem tanımlanmıştır ancak halen ideal tedavi olarak kabul edilen bir yöntem yoktur ve en önemlisi hiçbir tedavi yöntemi hastalığın tekrarlama riskini ortadan kaldıramamaktadır (10). PSH cerrahi tedavisinde unroofing, lokal eksizyon+primer kapatma ve çeşitli flep yöntemleri ile onarım yapılmaktadır. Aslında hangi cerrahi tedavi yöntemi seçilirse seçilsin kolay uygulanabilir, düşük maliyetli, normal hayata çabuk dönülebilen, nüks ve komplikasyon oranı en düşük yöntem olmalıdır (11). PSH tedavisinde başarıyı etkileyen en önemli etken orta hattın kaydırılmasıdır. Limberg flep, KF yöntemi, Duformental flep gibi yöntemler ile intergluteal sulkustaki orta hat lateralizasyonu sağlanmaktadır (12). Lokal EPK gibi orta hat kapatma teknikleri birden fazla çalışmada tanımlandığı gibi önemli postoperatif morbidite ve nüks oranlarına sahipken, üstünlüğü daha önceki çalışmalarda açıkça gösterilen karydakik flep yöntemi gibi orta hat dışı kapatma teknikleri kullanılabilir (13).

Sakrokoksigeal bölgenin bu kronik, enfeksiyöz, iyi huylu hastalığı erkeklerde kadınlara göre 2,2-4 kat daha sıktır (14). Bizim serimizde de literatüre yakın oranda 1,9 olarak bulundu.

Geçmiş yıllarda PSH dokusunun çıkartılması ve kalan dokunun primer kapatılmasının yaranın açık bırakılıp sekunder iyileşmeye bırakılmasından daha iyi sonuçları olduğu savunulmuş ancak sonraki yıllarda yüksek oranda nüks oranları nedeniyle yerini flep yöntemlerine bırakmaya başlamıştır (15).

Karydakik'in kendi adını verdiği yöntemde kılın gömülmesine neden olan intergluteal sulkus lateralize edilerek intergluteal sulkusta herhangi skar dokusu kalmaması sağlanmaktadır (16). 7471 hastayı kapsayan kendi serisinde komplikasyon oranını %8.5 ve nüks oranını %0.7 saptamıştır (16). Erkent ve arkadaşlarının yaptığı erişkin hastaları kapsayan çalışmada KF grubunda %3,1 oranında nüks görülürken, EPK grubunda %10.9 oranında görülmüş ve fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuş (14). Kartal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KF yöntemiyle ameliyat ettikleri hastalarda %2,6 oranında nüks görülürken toplam

komplikasyon ve nüks açısından EPK ameliyatına göre istatistiki olarak anlamlı düşük saptanmıştır (17). Morden ve arkadaşlarının yaptığı 44 EPK yapılan hasta ve 24 KF yapılan hastanın dahil edildiği çalışmada nüks ve komplikasyon oranını KF grubunda düşük bulmuşlardır ancak hasta sayısı az olduğu için istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (18). Yaptığımız çalışmada KF grubunda %8.7 oranında komplikasyon saptarken hiçbir hastada nüks saptamadık ancak EPK grubunda %19.2 oranında seroma, yara yeri enfeksiyonu ve yara dezihensi saptarken 2 hastada da nüks saptadık.

Golet ve arkadaşlarının 61 pediatrik hastayı kapsayan çalışmasında KF ve EPK yöntemiyle ameliyat ettikleri hastalarında nüks oranını ve normal yaşama dönme zamanını KF grubunda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (13). Bizim çalışmamızda da KF grubu 7,52 günde normal yaşama dönerken, EPK grubu 13.53 günde normal yaşama dönmüştür ve bu istatistiki olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda KF yöntemi, daha kısa iyileşme süreleri ve daha düşük nüks oranları sağladığı için EPK'dan daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, KF tekniği pediatrik yaş grubunda pilonidal sinüs tedavisinde kullanılması önerilebilir.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onayı alındı (13.12.2021 tarih, 22 nolu oturum ve 13 sayılı karar).

Yazar Katkıları:

Konsept: OHK

Literatür Tarama: OHK

Tasarım: TG

Veri toplama: OHK, TG

Analiz ve yorum: TG

Makale yazımı: OHK

Eleştirel incelenmesi: TG

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.









Kaynaklar

- Esposito C, Mendoza-Sagaon M, Del Conte F, Cerulo M, Coppola V, Esposito G, et al. Pediatric Endoscopic Pilonidal Sinus Treatment (PEPSiT) in Children With Pilonidal Sinus Disease: Tips and Tricks and New Structured Protocol. *Front Pediatr*. 2020;24;8:345.
- Ozcan R, Hüseyinov M, Bakır AC, Emre S, Tütüncü C, Celayir S, et al. Which treatment modality for pediatric pilonidal sinus: Primary repair or secondary healing? *Asian J Surg*. 2018;41(5):506-10.
- Keshvari A, Keramati MR, Fazeli MS, Kazemeini A, Meysamie A, Nouritaromlou MK. Karydakik flap versus excision-only technique in pilonidal disease. *J Surg Res*. 2015;198(1):260-6.
- Pfammatter M, Erlanger TE, Mayr J. Primary Transverse Closure Compared to Open Wound Treatment for Primary Pilonidal Sinus Disease in Children. *Children (Basel)*. 2020;7(10):187.
- Dotlacil V, Rygl M, Frybova B. Initial experience with minimally invasive treatment of pilonidal sinus in children. *Wideochir Inne*

- Tech Maloinwazyjne. 2021;16(2):417-22.
6. Rashidian N, Vahedian-Ardakani J, Baghai-Wadji M, Keramati MR, Saraee A, Ansari K, et al. How to repair the surgical defect after excision of sacrococcygeal pilonidal sinus: a dilemma. J Wound Care. 2014;23(12):630-3.
7. Enriquez-Navascues JM, Emparanza JI, Alkorta M, Placer C. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing different techniques with primary closure for chronic pilonidal sinus. Tech Coloproctol. 2014;18(10):863-72.
8. Meinero P, Mori L, Gasloli G. Endoscopic pilonidal sinus treatment (E.P.Si.T.). Tech Coloproctol. 2014;18(4):389-92.
9. Ates U, Ergun E, Gollu G, Sozduyar S, Kologlu M, Cakmak M, et al. Pilonidal sinus disease surgery in children: the first study to compare crystallized phenol application to primary excision and closure. J Pediatr Surg. 2018;53(3):452-5.
10. Humphries AE, Duncan JE. Evaluation and management of pilonidal disease. Surg Clin North Am. 2010;90(1):113-24.
11. Emir S, Kanat B, Yazar F, Gürdal S. Sakrokoksigeal Pilonidal Sinüsün Cerrahi Tedavisinde Karydakıs Flep Ameliyatının Kısa ve Uzun Dönem Sonuçları. International Journal of Basic and Clinical Medicine. 2015; 1(1): 15-18.
12. Dal MB, Altun H. Pilonidal Sinüsün Cerrahi Tedavisinde Limberg Flep ile Karydakıs Flep Karşılaştırılması: Retrospektif Klinik Çalışma. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi. 2021; 12(44): 140-43.
13. Roldón Golet M, Siles Hinojosa A, González Ruiz Y, Escartín Villacampa R, Goded Broto I, Bragagnini Rodríguez P. Pilonidal sinus in adolescence: is there an ideal surgical approach? Cir Pediatr. 2021;34(3):119-24.
14. Erkent M, Şahiner İT, Bala M, Kendirci M, Yıldırım MB, Topçu R, et al. Comparison of Primary Midline Closure, Limberg Flap, and Karydakıs Flap Techniques in Pilonidal Sinus Surgery. Med Sci Monit. 2018;24:8959-63.
15. Toydemir T, Peşluk O, Diler Ermeç E, Turhan AN. Comparison of the clinical outcomes of Karydakıs flap versus primary closure procedures in the surgical treatment of sacrococcygeal pilonidal sinus disease. Med J Bakirkoy 2012;8:78-81.
16. Karydakıs GE. Easy and successful treatment of pilonidal sinus after explanation of its causative process. Aust N Z J Surg. 1992;62(5):385-9.
17. Kartal A, Aydın HO, Oduncu M, Ferhatoğlu MF, Kivılcım T, Filiz Aİ. Comparison of Three Surgical Techniques in Pilonidal Sinus Surgery. Prague Med Rep. 2018;119(4):148-55.
18. Morden P, Drongowski RA, Geiger JD, Hirschl RB, Teitelbaum DH. Comparison of Karydakıs versus midline excision for treatment of pilonidal sinus disease. Pediatr Surg Int. 2005;21(10):793-6.

Nutritional Status and Malnutrition Assessment of Patients Followed in Pediatric Intensive Care Unit

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Hastaların Beslenme Durumu ve Malnütrisyon Değerlendirmesi

Hatice Feray ARI¹ , Hasan AĞIN² , Gökhan CEYLAN² , Gülhan ATAKUL² ,
Özlem SARAÇ SANDAL² , Ferhat SARI² , Rana İŞGÜDER² , Mustafa ÇOLAK² 

¹ Sanliurfa Training and Research Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, Sanliurfa, Turkey'

² Health Sciences University Dr. Behcet Uz Pediatrics Education and Research Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, Izmir, Turkey

Abstract

Background: Malnutrition, which occurs at the time of hospitalization or develops during follow-up, has a negative effect on patients in pediatric intensive care unit (PICU). In our study, we aimed to determine the malnutrition status at the time of hospitalization, the relationship of malnutrition status at hospitalization with mortality scores, as well as the changes in malnutrition status during hospitalization in PICU.

Materials and Methods: Patients aged between 1 month and 18 years, who were hospitalized and followed up in PICU of our hospital for at least 7 days between January and June 2016, were included in our study. Pediatric Nutritional Risk Score (PNRS) scores were compared with Gomez and Waterlow scores both at the admission to the PICU and discharge from the PICU.

Results: Our study has included total 102 patients, weight loss was detected in 33 (32.3%) of the patients compared to hospitalization, while weight gain was detected in 44 (43.1%) patients. We detected newly developed malnutrition both at the time of admission and during the PICU follow-up. Patients with malnutrition at the time of discharge had a high PNRS score at admission.

Conclusions: In conclusion, the malnutrition status and risk situations of patients should be determined and patient-specific nutritional strategies applied from the beginning of treatment in PICU.

Keywords: Malnutrition, Nutrition, Pediatric intensive care unit, Pediatric nutritional risk scores

Öz.

Amaç: Hastanede yatış sırasında ortaya çıkan veya izlem sırasında gelişen malnütrisyon, çocuk yoğun bakım ünitesindeki (ÇYBÜ) hastaları olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda, ÇYBÜ'nde yatış anındaki malnütrisyon durumunu, yatıştaki malnütrisyon durumunun mortalite skorları ile ilişkisini ve ÇYBÜ'nde yatışı sırasında malnütrisyon durumundaki değişiklikleri belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamıza Ocak-Haziran 2016 tarihleri arasında hastanemiz ÇYBÜ'nde yatarak en az 7 gün takip edilen 1 ay-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Pediatrik Nutrisyonel Risk Skoru (PNRS), ÇYBÜ yatışında ve taburcu olduklarında ölçülen antropometrik ölçümler yanısıra hesaplanan Gomez ve Waterlow skorları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 102 hasta dahil edilmiş olup, hastaların 33'ünde (%32.3) hastaneye yatışa göre kilo kaybı, 44'ünde (%43.1) kilo artışı saptanmıştır. Hem başvuru anında hem de ÇYBÜ takibinde yeni gelişen malnütrisyon saptandı. Taburculuk sırasında malnütrisyonlu olan hastaların başvuru sırasında yüksek PNRS skoru vardı.

Sonuç: Çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavinin başlangıcından itibaren hastaların malnütrisyon durumu ile risk durumları belirlenmeli ve hastaya özel beslenme stratejileri uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Malnütrisyon, Beslenme, Çocuk yoğun bakım ünitesi, Pediatrik nutrisyonel risk skoru

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Hatice Feray ARI

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Yoğun Bakım, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: dr.hferayyavas@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 05.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 11.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1068515

The study was presented;

1. 28th Annual Meeting of The European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (6-9 Haziran 2017, Lizbon, Portekiz).
2. Uluslararası Katılımlı 14. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi (18-21 Ekim 2017, Adana, Türkiye)

Introduction

The relationship between nutritional status and critical illness has a great importance in the intensive care unit follow-up of patients. For this reason, the impact of nutritional strategies on patient prognosis is an ongoing area of research. Studies have shown that nutritional deficiency in critically ill children is between 20-47% (1). It is known fact that malnutrition, which occurs at the time of hospitalization or develops during follow-up, has a negative effect on patients in pediatric intensive care unit (PICU). The causes of malnutrition in PICU can be counted as: the main disease, mechanical ventilation, dialysis, and parenteral nutrition (2).

The metabolic response of the organism to stress, injury, surgery or inflammation cannot be changed by nutrition. However, deficiency of nutrition causes the development of malnutrition (3-6). This situation has an increasing effect on morbidity and mortality (3). During hospitalization, determination of nutritional status and risk assessment of patients are important for foreseeing possible clinical outcomes. Traditionally, anthropometric measurements such as body weight, height, and upper middle arm circumference (UMAC) are used to detect malnutrition (7,8).

In our study, we aimed to determine the malnutrition status at the time of hospitalization, the relationship of malnutrition status at hospitalization with mortality scores, as well as the changes in malnutrition status during hospitalization in PICU.

Materials and Methods

Patient Selection and Method

Patients aged between 1 month and 18 years, who were hospitalized and followed up in PICU of our hospital for at least 7 days between January and June 2016, were included in our study. Patients who had abdominal surgery on admission or during follow-up were excluded from the study. In addition, the follow-up of patients whose hospitalization period exceeded 60 days was terminated.

Pediatric Nutritional Risk Score (PNRS), anthropometric measurements, oral intake, eating ability, increased food, medical condition, symptoms affecting nutrition (pain, dyspnea, depression) were evaluated in the first 48 hours of hospitalization (Appendix.1). PNRS scores were compared with Gomez and Waterlow scores when patients were discharged from the PICU. Weight, height, UMAC, and triceps skinfold thickness (TST) (Holtain caliper, Crymych, England) were measured at five different periods, at the time of admission and 1st, 2nd, 4th, 8th weeks of hospitalization. In these specified timepoints, in addition to anthropometric values, patients' Gomez and Waterlow scores were calculated and at the end of the study they were compared with their base scores. We used this approach in order to be able to detect when the patient developed malnutrition either at the time of admission or

during PICU stay. The collected data were recorded in detail by the same person.

Appendix 1. Pediatric Nutritional Risk Score Risk Factors (Score Values)

Pain [1]			
Pathology*	Daily Food Intake <50% [1]	Score	Nutritional Risks
Mild (grade 1) [0]	None	0	Low
Mild (grade 1) [0]	One	1	Moderate
Mild (grade 1) [0]	Both	2	Moderate
Moderate (grade 2) [1]	None	1	Moderate
Moderate (grade 2) [1]	One	2	Moderate
Moderate (grade 2) [1]	Both	3	High
Severe (grade 3) [3]	None	3	High
Severe (grade 3) [3]	One	4	High
Severe (grade 3) [3]	Both	5	High

* Pathology grading criterias

1.Grade: Mild stress factors	2.Grade: Moderate stress factors	3.Grade: Severe stress factors
Detection of health problem	Current surgery	Cardiac surgery
Bronchiolitis	Chronic cardiopathy	Worsening of chronic disease
Gastroenteritis	Chronic enteropathy	Major internal organ surgery
Minor surgery	Severe infections	Hemopati
Other mild infections	Cystic fibrosis	Heamatologic disease
	Sickle cell disease	Severe depression
	Others	Severe sepsis
		Others

PNRS calculation: Depending on the degree of the stress factor, 0,1 or 3 points were added, 1 point was added if the patient had pain, and 1 point was added if the patient took less than 50% of the daily calories. The current scores were summed and the risk level was calculated.

Ethics

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guidelines. The ethics committee approval for the study was obtained from Doctor Behcet Uz Pediatrics Education and Research Hospital (2016/73). Written informed consent was obtained from all patients before the study procedures.

Statistical Analyses

In our study, the data were recorded to clinical research forms and statistically evaluated using the SPSS 22.0 Microsoft. As statistical methods; mean, standard deviation, minimum-maximum, median and percentile distribution data were used for descriptive findings. Paired t-test was used for the data with normal distribution in the anthropometric measurements of the patients at the time of admission and discharge from the PICU and Wilcoxon analysis was used for those who did not. Chi-square test was used to compare patients' status at the time of admission and discharge from the PICU, malnutrition scores and PNRS according to the Gomez and Waterlow classification. A p-value below 0.05 was considered significant for all analyses.

Results

Our study has included total 102 patients, consisted of 45 (44.1%) girls and 57 (55.9%) boys. The age of the patients was between 1-138 months and the median age was found as 8 months (IQR:22). The most common hospitalization diagnosis was pneumonia (40 patients 39.2%), and followed by metabolic diseases (27 patients 26.5%), congenital heart diseases (13 patients 12.7%), central nervous system infection (5 patients 4.9%), sepsis/septicemia (5 patients 4.9%), other diseases (12 patients 11.7%) (acute/chronic renal failure, hemolytic uremic syndrome, epilepsy/status epilepticus, Guillain-Barre syndrome, cancer, ion imbalance). Examining the duration time in PICU revealed that, the average time of duration was between 7-60 days and the median was 18 days (IQR:12). The time to start feeding after hospitalization was 0-32 days, and the median number of days was calculated as three (IQR:3). Weight loss was detected in 33 (32.3%) of the patients compared to hospitalization, while weight gain was detected in 44 (43.1%) patients. The duration of time from the admission to the PICU until the initiation of either oral or parenteral nutrition ranged from 0 to 32 days, and the median was calculated as 3 days (IQR:3). Twenty-two (22.5%) of the patients started nutrition within the first 24 hours, and 42 (41.1%) of them within the first 48 hours. For all the patients we aimed to start early nutrition (enteral and/or parenteral) and to give 1-2 gr/kg/day protein and 100-150 kcal/day energy at the time of full nutrition till a week.

In our study, when the Gomez scores of the patients at the time of admission and discharge were examined, an increase in the malnutrition score was observed in five patients and a decrease in the malnutrition score in two patients. Although 39 of the patients were hospitalized with moderate or severe malnutrition, no improvement was achieved in their scores at the time of discharge from the PICU. As a result, 44 (43.1%) patients were admitted to the general ward as moderate or severe malnourished while leaving the PICU (Table.1 and Table.2). In addition, the development of moderate or severe malnutrition ratio was 43,1% in duration of PICU, and the proportion of patients with weight loss was 32,3%.

Table 1. Anthropometric measurements of the patients at the time of admission and discharge from the PICU

	Admission of PICU	Discharge of PICU	p value
Body weight (kg)*	6,95 (IQR:6,48)	7 (IQR:6,14)	0,06
Height (cm)*	65,5(IQR:32,5)	66(IQR:30,13)	0,17
UMAC (cm)**	13,83(±2,89)	13,78(±2,87)	0,59
TST (mm)**	10,07((±3,86)	10,38((±4,02)	0,15

*Median **Average

Table 2. The status of the patients at the time of admission and discharge from the PICU according to the Gomez classification

	Discharge of PICU		Total	p value	
	Gomez classification	Normal or mild malnutrition			Moderate or severe malnutrition
Admission of PICU	Normal or mild malnutrition	56(%54.9)	5(%4.9)	61(%59.8)	<0,001
	Moderate or severe malnutrition	2(%1.9)	39(38.2)	41(%40.1)	
Total		58(%56,8)	44(%43.1)		

At the time of hospital stay, patients have a strong risk of malnutrition. Therefore, we compared PNRS with Gomez and Waterlow malnutrition score at the time of discharge from the PICU. Patients with malnutrition at the time of discharge had a high PNRS score at admission as seen in Table.3 and Table.4.

Table 3. Comparison of Gomez Malnutrition score and PNRS score at the time of discharge from the PICU

PNRS	Gomez Malnutrition Score				p value
	>90	75-89	60-74	<60	
Mild	4(%3,9)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0,01
Moderate	5(%4,9)	14(%13,7)	6(%5,8)	1(%0,9)	
Severe	11(%10,7)	24(%23,5)	22(%21,5)	15(%14,7)	
Total	20(%19,6)	38(%37,2)	28(%27,4)	16(%15,6)	

Table 4. Comparison of Waterlow Malnutrition score and PNRS score at the time of discharge from the PICU

PNRS	Waterlow Malnutrition score			p value
	Normal	Acute	Chronic	
Mild	3(%2,9)	0(%0)	1(%0,9)	0,02
Moderate	8(%7,8)	11(%10,7)	7(%6,8)	
Severe	14(%13,7)	18(%17,6)	39(%38,2)	
Total	25(%24,5)	29(%28,4)	47(%46)	

Discussion

Malnutrition is observed both at the time of admission to PICU and during the hospitalization in PICU. In our study, we detected newly developed malnutrition both at the time of admission and during the PICU follow-up. When the Gomez scores of the patients at the time of admission and discharge were examined, an increase in the malnutrition score was observed in five patients and a decrease in the malnutrition score in two patients. Although 39 of the patients were hospitalized with moderate or severe malnutrition, no improvement was achieved in their scores at the time of discharge from the PICU. As a result, 44 (43.1%) patients were admitted to the general ward as moderate or severe malnourished while leaving the PICU (Table.1 and

Table.2). This is a very dramatic finding on how often malnutrition can be seen in PICU.

The beginning time of nutrition enteral, parenteral or both form of admission to the PICU ranged from 0 to 32 days in our study, and the median was calculated as 3 days. Twenty-two (22.5%) of the patients started nutrition within the first 24 hours, and 42 (41.1%) of them within the first 48 hours. In the study conducted by Taylor et al. examined the nutritional status of 95 children in the PICU for at least 3 days, it was found that 59% of them started to nutrition (both enteral and parenteral) in the first 24 hours. However, the rate of patient who started enteral nutrition within the first 24 hours is 48.2%. At the same time it has been observed that patients can receive only 58% of their energy needs and nutritional status cannot be corrected until about the 10th day (9). A study by Mikhailov et al consisted of 5105 critically ill children concluded that the initiation of enteral nutrition in the first 48 hours was associated with decreased mortality rates (10)

Patients followed in PICU are at risk for nutritional problems and anthropometric changes that may affect morbidity and mortality. In the study conducted by Frédéric V. Valla et al. in 2019, they observed that 24% of the patients in the PICU had a weight loss of 5% or more (11). Ventura et al., determined that 18% of the patients had deficiency of nutrition at the time of admission to the PICU (12). In addition, Hulst et al. detected a relationship between anthropometric measurements and nutritional status. In another study by Hulst et al. found the anthropometric deterioration, that developed during the PICU follow-up, returned to normal after 6 months (13, 14). In our study, the development of moderate or severe malnutrition ratio was 43,1% in duration of PICU, and the proportion of patients with weight loss was 32,3%. This situation explained the high frequency of both nutrition deficiency at the time of hospitalization and weight loss during hospitalization in PICUs.

In addition, nutritional deficiency/malnutrition is associated with poor clinical outcomes, including increased length of stay in PICU, prolonged mechanical ventilation therapy, and higher mortality (15). In the PNRS validation study conducted in Turkey in 2020 by Taşçı et al., examining the patients hospitalized in the pediatric services, weight loss was found in 62.2% of high-risk patients (16). In our study, we compared PNRS with Gomez and Waterlow malnutrition score at the time of discharge from the PICU. Patients with malnutrition at the time of discharge had a high PNRS score at admission (Table.3 and Table.4). While this situation reveals a significant relationship between malnutrition and PNRS, it also explains that the importance of nutritional risk calculation at the time of hospitalization.

The fact that our study was performed in a single center, only covers a 6-month period in a year, and finally not being able to measure basal metabolic rate in the study population can be counted as our limitations. Moreover, our patients were closely monitored for daily volume overload but

we did not calculate their protein/lipid ratios. Therefore we couldn't argue about the effect of dietary combination.

Conclusion

In conclusion, malnutrition is an important problem in PICUs. Malnutrition can be observed in patients both at the time of admission and duration of hospitalization. For this reason, the malnutrition status and risk situations of patients should be determined and patient-specific nutritional strategies applied from the beginning of treatment in PICU. We thought that the nutritional status of PICU should be observed detailed in future studies.

Ethical Approval: The ethics committee approval for the study was obtained from Doctor Behcet Uz Pediatrics Education and Research Hospital (2016/73).

Author Contributions:

Concept: H.F.A., H.A., G.C.

Literature Review: H.F.A., O.S.S., F.S., R.I.

Design: H.F.A., H.A., G.C.

Data acquisition: H.F.A., O.S.S., F.S., R.I.

Analysis and interpretation: H.F.A., G.A., M.C.

Writing manuscript: H.F.A., H.A., G.C.

Critical revision of manuscript: H.F.A., H.A., G.C., G. A., O.S.S., F.S., R.I., M. C.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.







References

1. Martinez EE, Mehta NM. The science and art of pediatric critical care nutrition. *Curr Opin Crit Care*. 2016; 22(4): 316-24.
2. Pelletier DL, Frongillo EA. Changes in child survival are strongly associated with changes in malnutrition in developing countries. *J Nutr*. 2003; 133(1): 107-19.
3. Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Malnutrition, nutritional indices, and early enteral feeding in critically ill children. *Nutrition*. 2001; 17(7-8): 548-57.
4. Pollack MM, Smith D. Protein-energy malnutrition in hospitalized children. *Hosp Formul*. 1981; 16(10):1189-90, 1192-3.
5. Hulst JM, van Goudoever JB, Zimmermann LJ, Hop WC, Büller HA, Tibboel D, et al. Adequate feeding and the usefulness of the respiratory quotient in critically ill children. *Nutrition*. 2005; 21(2): 192-8.
6. Ağin H. Nutrition in critically ill patients. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2011; 7(1):73-80.
7. Mehta NM. Early enteral nutrition in the PICU: should we trust our gut? *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16:786-9.
8. Valla FV, Ford-Chessel C, Meyer R, Berthiller J, Dupenloup C, Follin-Arbelet N, et al. A training program for anthropometric measurements by a dedicated nutrition support team improves nutritional status assessment of the critically ill child. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16: e82-8.
9. Taylor RM, Preedy VR, Baker AJ, Grimble G. Nutritional support in critically ill children. *Clin Nutr*. 2003; 22 (4): 365-9.
10. Mikhailov TA, Kuhn EM, Manzi J, Christensen M, Collins M,

- Brown AM, et al. Early enteral nutrition is associated with lower mortality in critically ill children. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38 (4): 459-466.
11. Valla FV, Baudin F, Le Roux BG, Ford-Chessel C, Gervet E, Giraud C, et al. Nutritional status deterioration occurs frequently during children's ICU stay. *Pediatr Crit Care Med.* 2019; 20(8): 714-21.
 12. Ventura JC, Hauschild DB, Barbosa E, Bresolin NL, Kawai K, Mehta NM, et al. Undernutrition at PICU admission is predictor of 60-day mortality and PICU length of stay in critically ill children. *J Acad Nutr Diet.* 2020; 120(2): 219-29.
 13. Hulst JM, van Goudoever JB, Zimmermann LJ, Hop WC, Albers MJ, Tibboel D, et al. The effect of cumulative energy and protein deficiency on anthropometric parameters in a pediatric ICU population. *Clin Nutr.* 2004; 23 (6): 1381-9.
 14. Hulst JM, Joosten K, Zimmermann LJ, Hop WC, van Buuren S, Büller H, et al. Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. *Clin Nutr.* 2004; 23 (2): 223-32.
 15. Menezes FS, Leite HP, Nogueira PCK. Malnutrition as an independent predictor of clinical outcome in critically ill children. *Nutrition.* 2012; 28(3): 267-70.
 16. Taşcı O, Soylu ÖB, Kıran Taşcı E, Eser E, Oruçoğlu B, Günay İ. Validity and reliability analysis of the Turkish version of pediatric nutritional risk score scale. *Turk J Gastroenterol.* 2020; 31(4): 324-30.

Vücut Geliştirme Egzersizi Yapan Kas Obezite Yetişkin Bireylerde Tiyo/Disülfid Homeostazının İncelenmesi

Investigation of Thiol/Disulfide Homeostasis in Muscle Obese Adults Doing Bodybuilding Exercise

Mehmet Zahid TÜYSÜZ¹ , Hakim ÇELİK² , Şeyda Nur DAĞLI² , Mehmet KÜÇÜK² ,
Yakup AKTAŞ³ , Mehmet Ali EREN⁴ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³Harran Üniversitesi Beden eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Şanlıurfa, TÜRKİYE

⁴Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmada vücut geliştirme egzersizi yapan bireylerdeki oksidatif stres düzeylerinin, normal kilolu sedanter, aşırı kilolu ve obez bireyler ile düzenli fiziksel egzersiz yapan normal kilolu bireylerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya 18-45 yaşları arasında 122 gönüllü erkek katılımcı dahil edilmiş ve katılımcılar ilgilendikleri egzersizin şekline ve Vücut Kitle İndeksine göre 4 farklı gruba ayrılmıştır. Vücut geliştirme egzersizi yapan bireylerdeki oksidatif stres düzeyleri, normal kilolu sedanter, aşırı kilolu ve obez bireyler ile düzenli fiziksel egzersiz yapan normal kilolu bireylerle karşılaştırıldı. Oksidatif stres düzeylerini belirlemek için serum tiyo-disülfid parametreleri ölçülmüştür.

Bulgular: Normal kilolu, düzenli egzersiz yapan katılımcılarda dinamik tiyo / disülfid homeostazının sağlandığı, ancak vücut geliştirme egzersizi yapan grupta dinamik tiyo / disülfid homeostazının bozulduğunu gözlenmiştir.

Sonuç: Deney sonuçları vücut geliştirme egzersizi gibi ağır egzersizlerden kaçınılması, düzenli ve hafif egzersizlerin ise teşvik edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Obezite, Oksidatif stres, Tiyo/disülfid, Vücut geliştirme egzersizi

Abstract

Background: In this study, it was aimed to compare the oxidative stress levels of individuals who do bodybuilding exercises, normal weight sedentary, overweight and obese individuals and normal weight individuals who do regular physical exercise.

Materials and Methods: 122 male volunteers aged between 18-45 years were included in the study. Participants were divided into 4 different groups according to the type of exercise they were interested in and their Body Mass Index. Oxidative stress levels in individuals doing bodybuilding exercises were compared with sedentary normal weight, obese individuals and normal weight individuals doing regular physical exercise. Serum thiol-disulfide parameters were measured to determine oxidative stress levels.

Results: It was observed that dynamic thiol / disulfide homeostasis was achieved in participants with normal weight and regular exercise, but dynamic thiol / disulfide homeostasis was impaired in the group doing bodybuilding exercise.

Conclusions: The results of the experiment show that we should avoid heavy exercises such as bodybuilding, and that regular and normal exercises should be encouraged.

Keywords: Exercise, Obesity, Oxidative stress, Thiol/disulfite, Bodybuilding exercise

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet Zahid TÜYSÜZ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Osmanbey Kampüsü, Şanlıurfa

E-mail: mz.tuysuz@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 01.04.2022

Kabul tarihi / Accepted: 08.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1096781

Giriş

Fazla kilo ve obezite, sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Dünya sağlık örgütü (WHO), dünya çapında obezite prevalansının 1975 ile 2016 arasında neredeyse üç katına çıktığını belirtmektedir. 2016 yılı verilerine göre 18 yaş ve üzeri yetişkin bireylerin %39'u (1,9 milyar kişinin) aşırı kilolu, %13'ünün (650 milyon kişinin) ise obez olduğu tahmin edilmektedir. 2017 yılında aşırı kilo veya obezite nedeniyle her yıl 4 milyondan fazla insanın ölümüne neden olan bu sorunun küresel salgın boyutlarına ulaştığı belirtilmektedir (1).

Obezitenin patogeneğinde obez bireylerdeki oksidatif stresin (OS) ve yağ dokusu inflamasyonunun kritik bir rol oynadığı belirtilmektedir. Artan vücut yağı, çeşitli bozuklukları tetikleyen bir risk faktörüdür (2). Obezitede biriken yağ dokusu, proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artıran "adipokinler" adı verilen biyoaktif maddelerin sentezini uyarır (3). Adipositokinler, obezite ile ilişkili lokal ve sistemik inflamasyondan sorumludur (4). Aşırı miktarda yağ dokusu, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 veya IL-6) kaynağı olarak işlev görür ve obezitenin düşük dereceli kronik inflamasyon yoluyla ROS seviyelerinde bir artışa neden olduğunu ve oksidatif stresi indükler (4, 5). İnflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, insülin direnci, Kardiyovasküler bozukluklar, hipertansiyon, bazı kanser türleri, astım ve T2D dahil olmak üzere metabolik bozuklukların patogeneğine katkıda bulunur (3,6).

Oksidatif stres (OS), reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize etmede hücrel antioksidan savunma sisteminin yetersizliği ve homeostatik dengenin bozulması olarak tanımlanır (6). Uzun süreli oksidatif stres maruziyeti, DNA'da oksidatif hasarı, mitokondriyal disfonksiyonu tetikler ve sonuçta lipit birikimine ve insülin direncine neden olan bir kısır döngüye neden olur (3).

Tiyoller önemli antioksidanlardır ve ROS'un enzimatik olmayan yollar ile yok edilmesinde rol oynarlar. OS geliştiğinde, proteinlerdeki tiyol grupları disülfidlere dönüştürülür. Daha sonra, disülfid köprüleri belirli antioksidanlar tarafından geri dönüşümlü olarak tiyol gruplarına indirgenbilir. Böylece dinamik bir tiyol/disülfid dengesi sürdürülebilir (7).

Vücut kitle indeksi (VKİ), 30 kg/m²'yi geçen bir kişi obez olarak kabul edilir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, obezite ile ilişkili risk faktörlerinin aşırı vücut ağırlığına değil, daha çok yağ dokusunun bölgesel dağılımına bağlı olduğunu ortaya koymuştur (5). Bununla birlikte, bu indeks yağsız yağlı kütle oranını değerlendirmez (3). Vücut geliştirme egzersizi yapan kas obezi bireyler ile aşırı yağ dokusuna sahip obez bireylerdeki oksidatif stres düzeylerinin nasıl bir değişim gösterdiği tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle kas obezi bireyler ile aşırı yağ dokusuna sahip obez bireyler arasındaki oksidatif stres düzeylerinin tiyol-disülfid parametreleri yardımıyla incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ana-bilim dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiş olup, çalışmaya sağlıklı, yetişkin 122 erkek birey (Yaş: 27,73±5,47 yıl; Kilo: 80,70±11,38 kg; ve Boy: 177,78±5,93 cm) katılmıştır. Tüm denekler çalışmanın amaçları hakkında bilgilendirilmiş ve projeye katılım için onayları alınmıştır. Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 05/04/2018 tarih ve 39 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama yönergelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamıza 18-45 yaşları arasında 122 gönüllü erkek katılımcı dahil edildi. Katılımcılar ilgilendikleri egzersiz şekline ve Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre 4 farklı gruba ayrıldı.

1. Kontrol Grubu (NKS): Düzenli spor yapmayan ve VKİ'si normal olan (22,70) 29 sağlıklı erkek gönüllü dahil edilmiştir.
2. Düzenli Spor Yapan Grup (NKDE): Tempolu yürüyüş ve hafif koşu tarzında düzenli egzersiz yapan ve VKİ'si normal olan (22,56) 32 sağlıklı erkek gönüllü dahil edilmiştir.
3. Obezite Grubu (AKOS): Düzenli spor yapmayan ve VKİ'si normalden yüksek olan (28,75) 30 sağlıklı erkek gönüllü dahil edilmiştir.
4. Vücut Geliştirme Egzersizi Yapan Grup (VGE): Düzenli vücut geliştirme egzersizi yapan ve VKİ'si normalden yüksek olan (28,11) 31 sağlıklı erkek gönüllü dahil edilmiştir.

Kan Alma ve Numune Toplama:

Tüm gönüllü katılımcılardan, gerekli demografik ölçümler yapıldıktan sonra analizlerinde kullanılmak üzere 5 ml kadar venöz kan numunesi alındı. Kanlar santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Eppendorf tüplere konularak analizler yapılmaya kadar -86°C'de derin dondurucuda saklandı. Kit ve sarf malzemeler temin edildikten sonra serum örnekleri uygun koşullarda eritilerek Harran Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarımızda ilgili analizler yapıldı.

Tiyol/Disülfid Hemeostaz (TDH) Parametreleri:

Serum TDH parametreleri, Erel ve Neşelioğlu (8) tarafından geliştirilen kolorimetrik bir ölçüm tekniği kullanılarak çalışıldı. Başlangıçta, serum doğrudan DTNB ile tepkimeye sokularak doğal tiyol seviyeleri ölçüldü. Daha sonra ise toplam tiyol seviyelerini ölçmek için, serum numunelerindeki disülfid bağları sodyum borohidrit (NaBH₄) kullanılarak serbest tiyol gruplarına indirgendir. Daha sonra, kullanılmayan NaBH₄'ü tamamen ortamdan uzaklaştırmak için formaldehit kullanıldı. Ardından DTNB kullanılarak hem indirgenmiş ve hem de doğal olarak serumda bulunan tiyol grupları (total tiyol) ölçüldü. Bir disülfid bağının indirgenmesi ile iki ayrı tiyol grubu ortaya çıktığından, dinamik disülfid bağlarının miktarı total tiyol ve natif tiyol arasındaki farkın yarısı şeklinde hesaplandı. Ayrıca, disülfid / natif tiyol, disülfid / total tiyol ve natif tiyol / total tiyol'ün yüzdelik oranları hesaplandı.

İstatistiksel Analizler:

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 25.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan sayısal veriler ise medyan [çeyrek değerler aralığı] olarak ifade edildi. Gruplar arasında, normal dağılıma uymayan veriler Kruskal Wallis H testi (grup içi karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi) ve normal dağılıma uyan veriler ise tek yönlü varyans analizi (grup içi karşılaştırmalar için de Tukey testi) kullanılarak değerlendirildi. Analizlerde güven aralığı %95 olarak kabul edildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışılan gruplara ilişkin demografik veriler incelendiğinde boy, kilo yaş ve albümin değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Vücut kitle indeksi haricindeki diğer tüm veriler normal dağılım göstermektedir (Tablo 1).

Çalışmada, Tablo 2’de incelendiğinde istatistiksel olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların düzenli spor yapan grup ile vücut geliştirme egzersiz yapan grup üzerinde toplandıkları görülmektedir. Düzenli spor yapan grubun doğal tiyol seviyesi diğer tüm gruplardan daha yüksek ve tüm gruplar ile arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. Toplam tiyol seviyeleri değerlendirildiğinde ise düzenli spor yapan grubun daha yüksek toplam tiyol seviyelerine sahip oldukları, kontrol grubu ve obezite grupları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu göze çarpmaktadır. Disülfid, Disülfid/Doğal Tiyol, Disülfid/Toplam Tiyol ve Doğal Tiyol/Toplam Tiyol düzeyleri incelendiğinde ise kontrol grubu olan normal kilolu sedanter bireyler grubuna kıyasla, Vücut geliştirme egzersiz yapan kişiler istatistiksel olarak anlamlı farkların olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, normal kilolu düzenli egzersiz yapan katılımcılarda dinamik tiyol / disülfid homeostazının sağlandığı, ancak vücut geliştirme egzersiz yapan grupta dinamik tiyol / disülfid homeostazının bozulduğunu göstermektedir.

Tablo 1. Çalışılan gruplara ilişkin demografik veriler

	VKİ <25		VKİ >30		P
	Kontrol Grubu	Düzenli Spor Yapan Grup	Obezite Grubu	Vücut Geliştirme Egzersiz Grubu	
	NKS (n=29)	NKDE (n=32)	AKOS (n=30)	VGE (n=31)	
Boy (cm)	176,45 \pm 6,63	177,21 \pm 5,28	178,00 \pm 5,90	179,38 \pm 5,68	0,244
Kilo (kg)	87,62 \pm 7,17	71,34 \pm 7,40	91,22 \pm 8,34	72,62 \pm 6,11	<0,001
Yaş (yıl)	28,55 \pm 4,84	27,10 \pm 5,98	28,67 \pm 5,49	26,63 \pm 5,52	0,357
VKİ (kg/m ²)	27,96 [1,52]	23,29 [3,35]	28,53 [1,70]	22,50 [2,17]	
Albümin (gr/dl)	3,999 \pm 0,366	3,966 \pm 0,283	3,900 \pm 0,372	4,035 \pm 0,283	0,422

Parametreler ortalama \pm SD veya medyan [IQR] olarak ifade edildi. SD: Standart sapma; IQR: Çeyrek değerler aralığı; VKİ: Vücut kitle indeksi; NKS: Normal kilolu sedanterler grubu; NKDE: Normal kilolu düzenli egzersiz grubu AKOS: Aşırı kilolu ve obez sedanterler grubu ve VGE: Vücut geliştirme egzersiz grubu.

Tablo 2. Çalışılan gruplardaki Tiyol/Disülfid Hemeostaz parametreleri

	VKİ <25		VKİ >30		P
	Kontrol Grubu	Düzenli Spor Yapan Grup	Obezite Grubu	Vücut Geliştirme Egzersiz Grubu	
	NKS (n=29)	NKDE (n=32)	AKOS (n=30)	VGE (n=31)	
Doğal Tiyol (μ mol/L)	396,25 \pm 46,52	423,44 \pm 33,08 ^{a,b}	376,20 \pm 33,95	397,15 \pm 38,37 ^d	<0,001
Toplam Tiyol (μ mol/L)	432,20 \pm 51,84	464,21 \pm 33,20 ^{a,b}	412,25 \pm 35,14	442,20 \pm 42,91 ^e	<0,001
Disülfid (μ mol/L)	17,9 \pm 6,07	20,4 \pm 5,96	18,0 \pm 5,44	22,5 \pm 8,24 ^{c,e}	0,021
Disülfid/ Doğal Tiyol (%)	4,54 \pm 1,42	4,86 \pm 1,54	4,84 \pm 1,55	5,71 \pm 2,10 ^c	0,045
Disülfid/ Toplam Tiyol (%)	4,13 \pm 1,19	4,40 \pm 1,28	4,37 \pm 1,28	5,07 \pm 1,67 ^c	0,055
Doğal Tiyol/ Toplam Tiyol (%)	91,74 \pm 2,37	91,21 \pm 2,56	91,25 \pm 2,57	89,87 \pm 3,35 ^c	0,055

Parametreler ortalama \pm SD veya medyan [IQR] olarak ifade edildi. SD: Standart sapma; IQR: Çeyrek değerler aralığı; NKS: Normal kilolu sedanterler grubu; NKDE: Normal kilolu düzenli egzersiz grubu; AKOS: Aşırı kilolu ve obez sedanterler grubu; VGE: Vücut geliştirme egzersiz grubu. a: NKDE ile NKS, b: NKDE ile AKOS, c: VGE ile NKS, d: VGE ile NKDE, e: VGE ile AKOS arasında anlamlı fark vardır.

Tartışma

Bu çalışma ile vücut geliştirme egzersizi yapan bireylerdeki oksidatif stres düzeylerinin, normal kilolu, aşırı kilolu (obez) bireyler ve düzenli fiziksel egzersiz yapan normal kilolu bireyler ile karşılaştırarak araştırılması amaçlanmıştır. Vücut geliştirme egzersizi yapan bireylerde oksidatif stres düzeylerini araştıran çalışmaların sayısı çok sınırlıdır.

Tartışma kısmında literatürde sınırlı veri bulunması nedeniyle vücut geliştirme egzersizine en yakın branş olmasından dolayı halter ve direnç egzersizleri dikkate alınmıştır. Bildiğimiz kadarıyla, vücut geliştirme egzersizi yapan kas obezi bireylerde oksidatif stres biyobelirteci olan "tiyol-disülfid" düzeylerini araştıran literatürde başka çalışma bulunmamaktadır.

Temel bulgularımız normal kilolu düzenli spor yapan grubun daha yüksek antioksidan (tiyol) düzeyine sahip olduğu gösterirken, vücut geliştirme egzersizi yapan grubun daha yüksek oksidatif stres parametrelerine sahip olduğunu göstermektedir.

OS olarak tanımlanan, ROS üretiminin antioksidan savunma kapasitesini aştığı durumda, ateroskleroz, yaşlanma, kanser, metabolik sendrom, obezite ve diğer inflamatuvar hastalıklar gibi birçok patolojik durum ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, oksidan-antioksidan dengesinin stabilitesi, organizmaların genel sağlığı için hayati bir konudur (7).

Düzenli fiziksel egzersiz, kardiyovasküler hastalık, kanser ve diyabet riskinde azalma ile birlikte tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltma gibi birçok sağlık yararına sahiptir. Paradoksal olarak, kasılmış iskelet kaslarının serbest radikaller oluşturduğu ve uzun süreli ve yoğun egzersizin hücresel bileşenlerde oksidatif hasara neden olabileceği bilinmektedir (12).

Oksidatif stres, oksidan üretimi ile antioksidan yanıtlar arasındaki dengesizliktir. Ağır egzersizin oksidatif stres biyobelirteçlerini akut olarak arttırdığı ve böyle bir egzersizi takiben uzun süreli pro-oksidan redoks durumunun eşlik ettiği saptanmıştır (13-17).

Egzersiz sırasında, en az 3 ana ROS/RNS kaynağı, hücresel redoks dengesinin önemli varyasyonlara uğramasına neden olur: (i) mitokondriyal metabolizma, (ii) sitozol reaksiyonları (XO aktivitesi gibi) ve (iii) membrana bağlı azalmış NADPH oksidazın (Nox) (aktivasyonu) (18). Egzersiz sırasında/sonrasında eş zamanlı olarak demir homeostazında bozulmalar da gözlemlenmiştir. "Serbest" demir iyonları, daha agresif ROS/RNS üreten daha fazla serbest radikal reaksiyonlarını katalize etme kapasitesi nedeniyle biyolojik sistemlerde özellikle zararlıdır. Polotow ve ark. halter çalışan 11 kişi ile yaptıkları çalışmada, maksimum güç testinde, büyük miktarda demir iyonu salınımı nedeniyle plazmadaki antioksidan kapasitenin tükenmesine neden olduğunu rapor etmişlerdir (19).

Yoğun veya yorucu egzersiz, maksimum gücü azaltabilir (20, 21) ve kas hasarını, oksidatif stresi, inflamasyonu artırabilir, bu da egzersiz yapma ve bir antreman programına bağlı kalma yeteneğini azaltabilir (22). Yoğun egzersizi ise genellikle günler veya haftalarca sürebilen bir güçsüzlük ve ağır

dönemi izler ve zirve genellikle egzersizi takiben 24 ila 48 saat arasında gerçekleşir (20, 23).

Anaerobik eşik yoğunluğuna yakın yapılan ve kısa süreli maksimal efor harcanan sprint ve kuvvet egzersizleri gibi egzersizin hemen ardından lipid peroksidasyon belirteçlerinin arttığı bildirilmiştir. Bu yüksek yoğunluklu egzersizleri takiben 48 saate kadar redoks pertürbasyonlarının devam ettiği belirtilmiştir (13, 15-17).

Çok yoğun bir kuvvet antrenmanı türü olarak bilinen olimpiik halter egzersizleri de bu durumdan etkilenmektedir (24, 25). Lui et al. (24) ve Pettersson. (25), hem uzun süreli egzersiz antremanı hem de bir haftalık yoğun direnç antremanı yapan elit haltercilerde oksidatif stresin, kas hasarının ve hücre hasarını arttırdığını rapor etmişlerdir. Bu nedenle yoğun antreman sonrası uygun dinlenmenin toparlanma için önemli olduğu belirtilmiştir (20).

Ammar ve arkadaşları, olimpiik bir halter seansından hemen sonra kas hasarı, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin, akşam ve öğleden sonra seanslarına kıyasla sabahları daha yüksek artış olduğunu tespit etmişler. Ayrıca 48 saatin bu parametrelerin çoğu için (özellikle sabah seansından sonra) dinlenim değerlerine ulaşmak için yeterli olmadığını göstermişlerdir (16, 20)

Genel olarak, ağırlık kaldırma egzersizi, aerobik egzersizden çok daha fazla iltihaplanma ve/veya kaslarda hasara neden olmakta ve bu fenomen, halterin neden olduğu kas hasarı olarak bilinmektedir (27, 31). Yakın kızılötesi spektroskopi kullanarak, daha önce insan deneklerde ağırlık kaldırma egzersizi sırasında kaslarda nispeten anoksik bir durumun meydana geldiğini saptamıştır (30). Bu durumda, venöz kan çıkışının kısıtlanması, ağır dirençli tekrarlayan kas kasılmalarından kaynaklanmıştır ve egzersizden hemen sonra kan akışında hızlı bir artış, "kasta iskemi-reperfüzyon benzeri bir durum" ile sonuçlanmıştır (29, 30). İskemi-reperfüzyon durumu ROS üretir ve ROS'un neden olduğu doku hasarı bilinmektedir (26, 28, 32).

Uchiyama ve arkadaşları, sıçan modeli kullanarak, ağırlık kaldırma egzersizi sırasında oksidatif stres kaynaklı kas hasarının oluşup oluşmadığını incelemişler. İlk pikte, üç antioksidan enzimin (SOD, GPX, CAT) hepsinde egzersizden hemen sonra gözlenirken, ikinci pik egzersizden 24-72 saat sonra gözlemlendiği rapor edilmiştir. Antioksidan enzim aktivitesindeki ilk artışın, ağırlık kaldırma egzersizi sırasında tekrarlanan iskemi-reperfüzyon benzeri durumdan kaynaklandığı ve bu iskemi-reperfüzyon durumunun ROS üretimine neden olabileceği belirtilmiştir. Makrofajlar, nötrofiller ve diğer fagositik hücrelerin nekrotik alanların ortadan kaldırılmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. İkinci pikin ise bu hücrelerin kasın hasarlı kısmına göçüne ve fagositik aktivitesine bağlı olabileceği belirtilmektedir (26).

Sonuç

Vücut geliştirme egzersizi yapan bireylerde, ağır egzersiz nedeniyle oksidatif stresin arttığı, tiyol / disülfid homeosta-

zının bozulduğu görülmektedir. Düzenli egzersiz yapan normal kilolu bireylerde ise oksidatif stresin azaldığı, tiyo / disülfid homeostazının korunduğu görülmüştür. Bu sonuçlar bize vücut geliştirme egzersizi gibi ağır egzersizlerden kaçınmamızı, düzenli ve hafif egzersizlerin ise teşvik edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Etik onam: Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 05/04/2018 tarih ve 39 sayılı karar ile etik onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.Z.T., H.Ç, Y.A.

Literatür Tarama: H.Ç., M.Z.T.

Tasarım: M.Z.T., H.Ç, Y.A.

Veri toplama: M.K., Ş.N.D.

Analiz ve yorum: M.Z.T., H.Ç., M.A.E.

Makale yazımı: M.Z.T., H.Ç.

Eleştirel incelenmesi: M.Z.T., H.Ç,

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

- World Health Organization. Obesity and overweight: WHO. Last accessed date: 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Mengen E, Uçaktürk SA, Kocaay P, Kaymaz Ö, Neşelioğlu S, Erel Ö. The Significance of Thiol/Disulfide Homeostasis and Ischemia-modified Albumin Levels in Assessing Oxidative Stress in Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Mar 19;12(1):45-54. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0039. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31414586; PMCID: PMC7127896.
- Lefranc C, Friederich-Persson M, Palacios-Ramirez R, Nguyen Dinh Cat A. Mitochondrial oxidative stress in obesity: role of the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol.* 2018 Sep;238(3):R143-R159. doi: 10.1530/JOE-18-0163. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29875164.
- Elmas B, Karacan M, Dervişoğlu P, Kösecik M, İşgüven ŞP, Bal C. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatol J Cardiol.* 2017 Nov;18(5):361-369. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7740. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28761018; PMCID: PMC5731286.
- Epingeac, M. E., Gaman, M. A., Diaconu, C. C., Gad, M., & Gaman, A. M. (2019). The evaluation of oxidative stress levels in obesity. *Rev Chim (Bucharest)*, 70, 2241-2244.
- Söğüt, İ., Aydın, A. Ş., Gökmen, E. S., Atak, P. G., Erel, Ö., & DeGrigo, U. G. (2018). Evaluation of Oxidative Stress and Thiol-Disulfide Parameters According to the Body Mass Index in Adult Individuals. *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi*, 40(3).
- Celik H, Kilic T, Kaplan DS, Eren MA, Erel O, Karakilcik AZ, Bagci C. The effect of newly initiated exercise training on dynamic thiol / disulphide homeostasis in sedentary obese adults. *An Acad Bras Cienc.* 2019 Dec 2;91(4):e20180930. doi: 10.1590/0001-3765201920180930. PMID: 31800697.
- Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014 Dec;47(18):326-32. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25304913.
- Storey AG, Birch NP, Fan V, Smith HK. Stress responses to short-term intensified and reduced training in competitive weightlifters. *Scand J Med Sci Sports.* 2016 Jan;26(1):29-40. doi: 10.1111/sms.12400. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25640639.
- Sevindi, T. (2020). Investigation of thiol/disulfide balance and IMA value before and after training in elite female weightlifters. *Progress In Nutrition*, 22.
- Celik, H., Kucuk, M., Aktas, Y., Zerir, M., Erel, O., Neselioglu, S., & Sinan, D. (2019). The protective effects of pistachio nut (pistacia vera l.) On thiol/disulfide homeostasis in young soccer players undergoing a strenuous exercise training program. *Acta Medica*, 35, 893.
- Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* 2008 Oct;88(4):1243-76. doi: 10.1152/physrev.00031.2007. PMID: 18923182; PMCID: PMC2909187.
- Ammar A, Turki M, Hammouda O, Chtourou H, Trabelsi K, Bouaziz M, Abdelkarim O, Hoekelmann A, Ayadi F, Souissi N, Bailey SJ, Driss T, Yaich S. Effects of Pomegranate Juice Supplementation on Oxidative Stress Biomarkers Following Weightlifting Exercise. *Nutrients.* 2017 Jul 29;9(8):819. doi: 10.3390/nu9080819. PMID: 28758938; PMCID: PMC5579613.
- Finaud J., Lac G., Filaire E. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. *Sports Med.* 2006;36:327–358. doi: 10.2165/00007256-200636040-00004.
- Ammar A., Chtourou H., Souissi N. Effect of time-of-day on biochemical markers in response to physical exercise. *J. Strength Cond. Res.* 2017;31:272–282. doi: 10.1519/JSC.0000000000001481.
- Ammar A., Chtourou H., Hammouda O., Trabelsi K., Chiboub J., Turki M., AbdelKarim O., El Abed K., Ben Ali M., Hoekelmann A., et al. Acute and delayed responses of C-reactive protein, malondialdehyde and antioxidant markers after resistance training session in elite weightlifters: Effect of time of day. *Chronobiol. Int.* 2015;32:1211–1222. doi: 10.3109/07420528.2015.1079215.
- Ammar A, Chtourou H, Hammouda O, Turki M, Ayedi F, Kallel C, Abdelkarim O, Hoekelmann A, Souissi N. Relationship between biomarkers of muscle damage and redox status in response to a weightlifting training session: effect of time-of-day. *Physiol Int.* 2016 Jun 1;103(2):243-261. doi: 10.1556/036.103.2016.2.11. PMID: 28639862.
- Sakellariou GK, Jackson MJ, Vasilaki A. Redefining the major contributors to superoxide production in contracting skeletal muscle. The role of NAD(P)H oxidases. *Free Radic Res.* 2014 Jan;48(1):12-29. doi: 10.3109/10715762.2013.830718. Epub 2013 Oct 7. PMID: 23915064.
- Polotow TG, Souza-Junior TP, Sampaio RC, Okuyama AR, Gannini D, Vardaris CV, Alves RC, McAnulty SR, Barros MP. Effect of 1 Repetition Maximum, 80% Repetition Maximum, and 50% Repetition Maximum Strength Exercise in Trained Individuals on Variations in Plasma Redox Biomarkers. *J Strength Cond Res.* 2017 Sep;31(9):2489-2497. doi: 10.1519/JSC.0000000000001703. PMID: 27806005.
- Ammar A, Turki M, Chtourou H, Hammouda O, Trabelsi K, Kallel C, Abdelkarim O, Hoekelmann A, Bouaziz M, Ayadi F, Driss T, Souissi N. Pomegranate Supplementation Accelerates

- tes Recovery of Muscle Damage and Soreness and Inflammatory Markers after a Weightlifting Training Session. *PLoS One*. 2016 Oct 20;11(10):e0160305. doi: 10.1371/journal.pone.0160305. PMID: 27764091; PMCID: PMC5072630.
21. Gibala MJ, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, Stauber WT, Elorriaga A. Changes in human skeletal muscle ultrastructure and force production after acute resistance exercise. *J Appl Physiol*. 1995; 78(2):702–8.
 22. Sousa M, Teixeira VH, Soares J. Dietary strategies to recover from exercise-induced muscle damage. *Int J Food Sci Nutr*. 2014; 65(2):151–63. doi: 10.3109/09637486.2013.849662
 23. Trombold JR, Reinfeld AS, Casler JR, Coyle EF. The effect of pomegranate juice supplementation on strength and soreness after eccentric exercise. *J Strength Cond Res*. 2011; 25(7):1782–8. doi: 10.1519/JSC.0b013e318220d992
 24. Liu JF, Chang WY, Chan KH, Tsai WY, Lin CL, Hsu MC. Blood lipid peroxides and muscle damage increased following intensive resistance training of female weightlifters. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 May;1042:255-61. doi: 10.1196/annals.1338.029. PMID: 15965070.
 25. Pettersson J, Hindorf U, Persson P, Bengtsson T, Malmqvist U, Werkström V et al. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65: 253–259 doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03001.x
 26. Uchiyama S, Tsukamoto H, Yoshimura S, Tamaki T. Relationship between oxidative stress in muscle tissue and weight-lifting-induced muscle damage. *Pflugers Arch*. 2006 Apr;452(1):109-16. doi: 10.1007/s00424-005-0012-y. Epub 2006 Jan 10. PMID: 16402246.
 27. Tamaki T, Uchiyama S, Uchiyama Y, Akatsuka A, Yoshimura S, Roy RR, Edgerton VR. Limited myogenic response to a single bout of weight-lifting exercise in old rats. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000 Jun;278(6):C1143-52. doi: 10.1152/ajpcell.2000.278.6.C1143. PMID: 10837342.
 28. Duarte JA, Appell HJ, Carvalho F, Bastos ML, Soares JM. Endothelium-derived oxidative stress may contribute to exercise-induced muscle damage. *Int J Sports Med*. 1993 Nov;14(8):440-3. doi: 10.1055/s-2007-1021207. PMID: 8300269.
 29. O'Neill CA, Stebbins CL, Bonigut S, Halliwell B, Longhurst JC. Production of hydroxyl radicals in contracting skeletal muscle of cats. *J Appl Physiol* (1985). 1996 Sep;81(3):1197-206. doi: 10.1152/jappl.1996.81.3.1197. PMID: 8889754.
 30. Reid MB, Shoji T, Moody MR, Entman ML. Reactive oxygen in skeletal muscle. II. Extracellular release of free radicals. *J Appl Physiol* (1985). 1992 Nov;73(5):1805-9. doi: 10.1152/jappl.1992.73.5.1805. PMID: 1335453.
 31. Aoi W, Naito Y, Sakuma K, Kuchide M, Tokuda H, Maoka T, Toyokuni S, Oka S, Yasuhara M, Yoshikawa T. Astaxanthin limits exercise-induced skeletal and cardiac muscle damage in mice. *Antioxid Redox Signal*. 2003 Feb;5(1):139-44. doi: 10.1089/152308603321223630. PMID: 12626126.
 32. Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chyu DW, Brooks GA, Ames BN. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Jul;89(1):21-8. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.21. Erratum in: *J Appl Physiol* 2002 Apr;92(4):following table of contents. Chu DW [corrected to Chyu DW]. PMID: 10904031.

The Evaluation of Teleradiology Images in the Pediatric Emergency Department: A Single-Center Experience

Çocuk Acil Serviste Teleradyoloji Görüntülemelerinin Değerlendirilmesi, Tek Merkez Deneyimi

Ibrahim Hakan BUCAK¹, Songul Okay TASAR², Habip ALMIS², Mehmet TURGUT²

¹ Department of Pediatric Emergency Medicine, Adiyaman University School of Medicine, Adiyaman, TURKEY

² Department of Pediatrics, Adiyaman University School of Medicine, Adiyaman, TURKEY

Abstract

Background: Teleradiology refers to radiological images being transmitted in an electronic environment from the hospital where the imaging was performed to another center for consultation or reports. It is also widely employed in Turkey. The purpose of this study was to perform a retrospective evaluation of the teleradiology images of patients presenting to the pediatric emergency department.

Materials and Methods: Cases presenting to the pediatric emergency department of a Turkish tertiary education and research hospital between 01.01.2018 and 30.08.2018 and undergoing imaging reported using the teleradiology system were evaluated retrospectively. Age, sex, the imaging technique (computed tomography or magnetic resonance imaging) and the test report result, day and time of presentation to the emergency department, and patient outcomes were recorded.

Results: One hundred nine cases reported with the teleradiology system were included in this study. Forty-four (40.4%) patients were girls and 65 (59.6%) were boys, with a mean age of 105.53 ± 62.46 (4-212) months. Computed tomography was performed on 108 patients (99.1%), and both computed tomography and magnetic resonance imaging on one (0.9%). Patients most frequently presented on Saturdays (22.9%) and at 16:00-00:00 hours (48.6%). The most common emergency department presentation symptoms were those involving the central nervous system (40.4%). Teleradiology system reports were most frequently normal (66.1%), followed by acute appendicitis (11.9%), and hydrocephaly (7.3%).

Conclusions: This first study evaluating the use of teleradiology in the pediatric emergency department concluded that teleradiology is useful in the diagnosis and treatment of cases requiring radiological imaging at the weekends and outside normal working hours.

Key Words: Teleradiology, Pediatric emergency medicine, Computed tomography

Öz.

Amaç: Teleradyoloji hizmeti; radyolojik görüntülemenin elektronik ortamda konsültasyon ya da raporlanması amacıyla ile gönderilmesidir. Ülkemizde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmada çocuk acil servise başvuran hastaların teleradyoloji görüntülemelerinin geriye yönelik değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Üçüncü Basamak bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne 01.01.2018-30.08.2018 tarihleri arasında teleradyoloji sistemi ile raporlanan görüntülemesi olan olgular retrospektif değerlendirildi. Çalışmada; yaş, cinsiyet, görüntüleme tetkiki [bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG)] ve tetkik rapor sonucu, acil servise başvuru günü ve saat aralığı, başvuru şikayeti, hastanın sonlanımı kaydedildi.

Bulgular: Teleradyoloji sistemi ile raporlanan 109 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 44'ü (%40.4) kız, 65'i (%59.6) erkek, yaş ortalamaları ise 105.53 ± 62.46 (4-212) ay idi. Olguların 108'i (%99,1) bilgisayarlı tomografi, 1 (%0.9) hastaya ise hem bilgisayarlı tomografi hem de manyetik rezonans görüntülemenin yapıldığı saptandı. Olguların hastaneye en sık cumartesi günü (% 22.9) ve 16.00-24.00 (% 48.6) saat aralığında başvurdukları belirlendi. En sık acil servis başvuru şikayeti merkezi sinir sistemine (% 40.4) ait yakınmalar idi. Teleradyoloji sistemi raporları incelendiğinde en sık 3 rapor sonucu; normal (% 66.1), akut apandisit (%11.9), hidrosefali (%7.3) olduğu görüldü.

Sonuç: Ülkemizde teleradyoloji hizmetinin çocuk acil serviste kullanımını değerlendiren bu ilk çalışmada radyolojik görüntüleme ihtiyacı olan olguların tanı ve tedavisinde katkı sağladığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Teleradyoloji, Çocuk acil tıp, Bilgisayarlı tomografi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Ibrahim Hakan BUCAK

Altınşehir Neighborhood 3012 Street Manas Site G Bloc Floor:7 No:32 Adiyaman/TURKEY Postal Code:02040

E-mail: drhbucak@hotmail.com
ihbucak@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 25.08.2021

Accepted / Kabul tarihi: 11.02.2022

DOI: 10.35440/hutfd.986914

Introduction

Telemedicine is defined as the simultaneous use of medical data and telecommunications technology in medical services and/or for educational purposes (1). Teleradiology, one of the sub-branches of telemedicine, is widely employed in all fields of medicine, and is becoming an increasingly appreciated medical discipline. Teleradiology involves the transmission, via an electronic system, of radiological images from the medical center where the imaging was performed to a different location for interpretation and/or consultation (1,2). The technique first began being used in the 1960s, and teleradiology services in Turkey were first made available in 1997 (2,3).

By their nature, emergency departments are the units most in need of teleradiology. This method plays a key role in the diagnosis, follow-up, and treatment of patients presenting to the emergency department (4). The main factor behind the use of teleradiology in the emergency department is that radiology services are not easily available outside normal working hours (5). No previous studies have investigated the use of teleradiology in pediatric emergency departments in Turkey. The study data will therefore contribute to the literature in clarifying the current position.

The purpose of this study was to perform a retrospective evaluation of cases undergoing radiological imaging in the pediatric emergency department of a tertiary education and research hospital and reported using teleradiology.

Materials and Methods

The files of cases presenting for any reason to the pediatric emergency department of a Turkish education and research hospital between 01.01.2018 and 30.08.2018, undergoing radiological imaging computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), and with images transferred for reports using the teleradiology service were examined retrospectively. Age (months), sex (male/female), the imaging test requested (CT or MRI) and the test result, the day of presentation to the emergency department, time of presentation, presentation symptom, and outcome (discharge, hospitalization, referral to another hospital department) were recorded from the patient files. Trauma and emergency surgery patients are not examined on a primary basis in our hospital's pediatric emergency department. Trauma and emergency surgery patients are not therefore directly admitted. The surgical requirements of the cases in the study were also assessed separately.

Patients examined in the pediatric emergency department during the study period who did not undergo radiological imaging, and those whose images were not transferred to the teleradiology system despite imaging being performed were excluded from the study.

Ethical approval

Approval was granted by the local ethical committee (no. 2019/8-23).

Statistical Analysis

The study data were analyzed on SPSS software (IBM, version 21.0, Chicago, IL, USA). Categorical data were expressed as number and percentage, and constant variables as mean plus standard deviation.

Results

Examination of the hospital records showed that 116,170 patients were examined at the pediatric emergency department between 01.01.2018 and 31.08.2018. MRI and CT were performed on 120 patients, and images from 109 of these were reported via the teleradiology system. All 109 cases reported using the teleradiology service were included in the study.

Forty-four (40.4%) of the 109 patients in the study were girls and 65 (59.6%) were boys. The mean age of the patients was 105.53 ± 62.46 (4-212) months. CT was performed on 108 (99.1%) patients and CT plus MRI on one (0.9%).

The most frequent day of presentation was Saturday [25 patients (22.9%)], and the most frequent time of presentation was between 16:00 and 00:00 [53 (48.6%)]. Although the most common emergency department presentation symptom was central nervous system findings [50 (40.4%) patients], the incidence of abdominal pain among gastrointestinal system symptoms was also notably high [35 (28.2%) patients]. The data elicited in the study are shown in Table 1.

Table 1: General study data.

		n (%)
Sex	Female	44 (40.4)
	Male	65 (59.6)
Tests	CT	108 (99.1)
	CT and MRI	1 (0.9)
Day of presentation	Monday	14 (12.8)
	Tuesday	12 (11)
	Wednesday	12 (11)
	Thursday	12 (11)
	Friday	23 (21.1)
	Saturday	25 (22.9)
	Sunday	11 (10.1)
Time of presentation	08:00-16:00	39 (35.8)
	16:00-00:00	53 (48.6)
	00:00-08:00	17 (15.6)
Emergency department presentation symptom	Central nervous system	50 (40.4)
	Afebrile convulsion	17 (13.7)
	Febrile convulsion	9 (7.3)
	Headache	8 (6.5)
	Other (clouded consciousness, facial paralysis, syncope, etc.)	16 (12.9)
Emergency department presentation symptom	Gastrointestinal tract	42 (33.8)
	Abdominal pain	35 (28.2)
	Vomiting	7 (5.6)
	General symptoms	32 (25.8)
	Fever	29 (23.4)
	Hematuria	1 (0.8)
	Electric shock	1 (0.8)
Foreign body ingestion	1 (0.8)	

Examination of the CT and MRI reports evaluated through the teleradiology system revealed that 72 (66.1%) were normal, 13 (11.9%) were reported as acute appendicitis, and eight (7.3%) as hydrocephaly. Imaging in the only patient to undergo CT and MRI revealed tubo-ovarian abscess. Details of the teleradiology reports are given in Table 2.

Thirty-eight (34.9%) of the 109 cases included in the study were treated on an out-patient basis, 46 (42.2%) were admitted to the children's diseases ward, and three (2.8%) to the pediatric intensive care unit, while 22 (20.2%) were referred to relevant branch clinics. Sixteen (14.7%) of the patients transferred to relevant branches on the basis on the imaging results were taken for emergency surgery.

Table 2: CT report results.

Diagnosis	n (%)
Normal	72 (66.1)
Hydrocephaly	8 (7.3)
Tubo-ovarian abscess and ovarian cyst	1 (0.9)
Pulmonary mass	1 (0.9)
Ovarian cyst	1 (0.9)
Acute appendicitis	13 (11.)
Arachnoid cyst	2 (1.8)
Cerebral edema	2 (1.8)
Pleural effusion	1 (0.9)
Subdural hematoma	1 (0.9)
Mastoiditis	1 (0.9)
Nasal mass	1 (0.9)
Mesenteric lymphadenitis	1 (0.9)
Perforated appendicitis	1 (0.9)
Acute cerebral ischemia	1 (0.9)
Ureteral stone	2 (1.8)

Discussion

Imaging techniques are of vital importance to rapid and accurate diagnosis in emergency departments. Emergency departments endeavor to meet their radiology consultations, inside or outside working hours, by means of 'teleradiology.' Although there are various models for adult emergency departments across the world, there is no special application for pediatric emergency departments (6,7). Despite the increasing numbers of imaging tests being performed in emergency departments, the problem of insufficient radiology support is predicted to persist in the years ahead. As a result of advances in imaging techniques, and the provision of low-cost imaging archiving and communications systems in rural and less developed regions. Teleradiology is now available on request in all health institutions (3,4). One study evaluating the provision of pediatric radiology services outside normal working hours determined that hospitals approached the subject differently, with models such as shift working, teleradiology services, or a separate radiology unit for the emergency department being employed (6). Teleradiology is also widely employed in rural areas in Turkey (8).

The imaging technique for which reports were most frequently requested in the present study was CT (n: 108, 99.1%). Aquino MR et al. (6) analyzed pediatric emergency department radiology reports outside normal working hours, and reported the use, in decreasing order of frequency, of direct radiology, ultrasound, body CT, and neurological CT. Turgut K et al. (9) analyzed CT images reported by means of teleradiology in pediatric/adult age groups. Those authors established that abdominal CT was the imaging technique for which reports were most frequently requested via teleradiology in cases presenting with abdominal pain. Yurtseven A et al. (10) analyzed CT use in the emergency department and found that 84.2% of 337 pediatric cases undergoing CT imaging were reported as normal. In the present study, 66.1% of CT tests were reported as normal. Considering that gastrointestinal tract symptoms were present in 42 (33.8%) of the 109 cases included in this study, and the numbers of reports determining abdominal pathology from CT examination and of cases reported as normal (Table 2), we think that greater priority should be attached to alternative imaging techniques not involving radiation (such as ultrasonography), as an alternative to CT imaging.

Gattu et al. (11) examined the literature concerning telemedicine practices (tele-consultation, tele-monitoring, tele-education, etc.) in pediatric emergency medicine in a study from 2016. Those authors reported that the use of telemedicine procedures in pediatric emergency medicine was promising, and that the number of academic centers using telemedicine programs was rising on a continuous basis. The present study is the first to evaluate teleradiology services in the pediatric emergency department in Turkey. Our study data show that teleradiology is most employed on Saturdays and between the hours of 16:00 and 00:00. They also show that hospitals requesting teleradiology service provision or already using teleradiology will experience or are experiencing greater intensity on the day and times we identified for pediatric emergency departments.

In addition to providing immediate information, teleradiology can also prevent repeated test requirements when properly planned. In a retrospective study from the USA in 2016, Watson et al. (12) analyzed 400 randomly selected trauma patients transferred to the surgery department of a university hospital in 2007-2012. These consisted of 200 trauma patients admitted without use of teleradiology and 200 admitted after teleradiology services. The authors concluded that repeat CT imaging rates were lower in the trauma patient group admitted after use of teleradiology. That study also suggested that teleradiology reduced costs, length of stay in the emergency department, and exposure to radiation. Trauma patients are not admitted to our pediatric emergency department. However, it appears that the need for repeated CT imaging can be prevented as a result of teleradiology for cases requiring surgery. In a study from 2008, Duchesne et al. (13) analyzed the application of teleradiology in the care and management of trauma patients in a rural area.

The authors reported that as a result of teleradiology use, severely injured patients were transferred promptly to a tertiary trauma center. That study indicated that with the use of telemedicine, patients with mild injuries could be treated in the center without being referred to an advanced center, and that repeated CT scans were avoided in the event of referral. The analyses described above and our own study results indicate that the use of teleradiology should be further disseminated in pediatric emergency departments.

Limitations

The limitations of this study include its single-center nature, and the low patient number deriving from the fact that ours is not a trauma/emergency surgery center.

Conclusions

Teleradiology is successfully employed in the pediatric emergency department and contributes significantly to the diagnosis and treatment of cases requiring radiological imaging. Further studies regarding teleradiology in the pediatric emergency department are now needed.

Ethical Approval: Approval was granted by the local ethical committee (no. 2019/8-23).

Author Contributions:

Concept: IHB, HA

Literature Review: IHB, SOT, HA

Design : IHB, SOT, MT

Data acquisition: IHB, SOT

Analysis and interpretation: SOT, HA

Writing manuscript: IHB, MT

Critical revision of manuscript: MT

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Ducou le Pointe H. Teleradiology. *Biomed Pharmacother.* 1998; 52(2):64-8.
2. Erdoğan P, Erdoğan B. Teleradiology: in Turkey and in the world. *Tıp Araştırmaları Dergisi.* 2003; 1:13-1.
3. Thrall JH. Teleradiology. Part I. History and clinical applications. *Radiology.* 2007; 243(3):613-7.
4. Bashshur RL, Krupinski EA, Thrall JH, Bashshur N. The Empirical Foundations of Teleradiology and Related Applications: A Review of the Evidence. *Telemed J E Health.* 2016; 22(11):868-8.
5. Thrall JH. Teleradiology. Part II. Limitations, risks, and opportunities. *Radiology.* 2007; 244(2):325-8.
6. Aquino MR, Maresky HS, Amirabadi A, Koberlein GC, Dinan D, et al. After-hours radiology coverage in children's hospitals: a multi-center survey. *Pediatr Radiol.* 2020; 5(7):907-12.
7. Bradley WG Jr. Teleradiology. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012; 22(3):511-7.
8. Akçay G, Özkaraç O, Güney B. Remote consultation using open source software reinforced with web application in Tele-radiology:A real hospital practice. *Health Care Acad J.* 2016; 3(1):50-5.
9. Turgut K, Bucak İH, Almiş H, Şirik M, Turgut M. A Retrospective Analysis of Patients Receiving Teleradiology Consultations for Computed Tomography in the Emergency Department. *İstanbul Med J.* 2019; 20(6):541-6.
10. Yurtseven A, Altıntop İ, Bayram MK, Kaynak MF, Danlı N. Acil Serviste Bilgisayarlı Beyin Tomografisini Fazla Mı Kullanıyoruz? *Journal of Anatolian Medical Research.* 2016; 1(1):1-6.
11. Gattu R, Teshome G, Lichenstein R. Telemedicine Applications for the Pediatric Emergency Medicine: A Review of the Current Literature. *Pediatr Emerg Care.* 2016; 32(2):123-30.
12. Watson JJ, Moren A, Diggs B, Houser B, Eastes L, et al. A statewide teleradiology system reduces radiation exposure and charges in transferred trauma patients. *Am J Surg.* 2016; 211(5):908-12.
13. Duchesne JC, Kyle A, Simmons J, Islam S, Schmiege RE Jr, et al. Impact of telemedicine upon rural trauma care. *J Trauma.* 2008; 64(1):92-8.

Ektodermal Displazi'de Doku Malformasyonları, Özellikleri ve Oluşum Oranları

Tissue Malformations, Characteristics and Occurrence Rates in Ectodermal Dysplasia

Yasemin YAVUZ¹ 

¹ Harran Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Diş Hastalıkları ve Tedavisi, A.D. Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Ektodermal Displazi sendromu, doğum öncesi yaşamda ektoderm tabakasından gelişen iki veya daha fazla dokunun anormal gelişimi ile tanımlanan, 200'e yakın karmaşık bir genetik bozukluk grubudur. Bu klinik vaka serisi çalışmasının amacı, Ektodermal Displazi vakalarının klinik bulgularının görülme sıklıklarını değerlendirmek, farkındalık oluşturmak ve dental yaklaşımlar hakkında bilgi vermektir.

Materyal ve Metod: Çalışmada tüm vakalar, tanı için klinik muayeneden geçirildi ve tüm major dental Ektodermal Displazi anomalileri incelendi. Muayenede, çürük dişler, mevcut diş sayısı, diş şekil anomalileri, kafatası, yüz, saç, tırnaklar, cilt, ter bezleri incelendi.

Bulgular: Çalışmada elde edilen klinik bulguların görülme yüzdeleri hakkında bilgi verildi.

Sonuç: Bu çalışmaların diş hekimleri arasında farkındalık oluşturup hastaların yaşam kalitesine katkı sağlayacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Çürük, Risk, Ağız sağlığı, Ektodermal Displazi.

Abstract

Background: Ectodermal dysplasia syndrome is a complex group of nearly 200 genetic disorders characterized by the abnormal development of two or more tissues that develop from the ectoderm layer in prenatal life.

The aim of this retrospective clinical case series study is to evaluate the frequency of clinical findings of ectodermal dysplasia cases, to raise awareness and to provide information about dental approaches.

Materials and Methods: All of participated cases in the study, underwent a rigorous clinical examination for diagnosis, and all major dental Ectodermal dysplasia anomalies were examined in the cases. In the examination, decayed teeth, number of existing teeth, tooth shape anomalies, skull, face, hair, nails, skin, sweat glands were examined.

Results: Information was given about the percentage of clinical findings obtained in the study.

Conclusions: It was thought that such studies would raise awareness and contribute to the quality of life of the patients.

Keywords: Caries, Risk, Oral health, Ectodermal Dysplasia.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Yasemin YAVUZ

Harran Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Diş Hastalıkları ve Tedavisi, A.D. Şanlıurfa, Türkiye

e-mail: yyavuz@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received:

17.02.2022

Kabul tarihi / Accepted:

28.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1075119

Giriş

Ektodisplasin A'nın (EDA) genetik eksikliği, X'e bağlı Hipohidrotik Ektodermal Displaziye (XLHED) neden olur (1). Ektodermal Displazi (ED) embriyonun ektoderm tabakasından kaynaklı kompleks bir grup gelişim bozukluğudur. Prenatal hayatta embriyo 3 tip hücre tabakasından; endoderm, mezoderm ve ektoderm oluşur. Ektoderm hücreleri diş, saç, tırnak, cilt ve ter bezlerinin gelişimini ve farklı başka dokuları oluşturur.

Displazi terimi, normal büyüme modelinden farklı büyüme gelişme anlamına gelir. Bu nedenle, Ektodermal Displazi, bir bireyin vücudunda ektodermden gelişen iki veya daha fazla dokunun yapısında değişiklikler olduğu anlamına gelen genetik bozuklukları tanımlayıcı bir terimdir. ED görülme sıklığının 10.000'de 1'den 100.000'de 1'e kadar değişen oranlarda olduğu bildirilmiştir (2-13).

ED ilk olarak 1792'de Danz tarafından rapor edilmiştir. ED deriyi, gözleri, kulakları, solunum yolları mukozasını, parmak ve ayak parmaklarının gelişimini, sinirleri ve vücudun diğer dokularını da etkileyebilir. Şimdiye kadar 170-200 farklı ED formu tarif edilmesine rağmen, moleküler düzeyde neden olan 30 civarında gen türü tanımlanıp açıklanabilmiştir (5, 6, 8, 9, 11-16). Kalıtsal olarak ED, yeni mutasyonlar sonucu veya otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı resesif ya da X'e bağlı dominant genetik geçiş gösterebilir (12-14, 16-22).

X-linked hipohidrotik ektodermal displaziye (XLHED) genetik olarak ectodisplasin A1 (EDA1) molekül eksikliğinin sebep olduğu ve bu molekülün eksikliğinin prenatal dönemde giderilmesinin deri ve diş eksiklikleri gibi klinik bulguları engellediği ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır (23, 24). Araştırmacılar EDA proteini, gebeliğin 26 ve 31. haftalarında iki etkilenmiş insan ikizine ve 26. gebelik haftasında tek bir etkilenmiş insan fetüsüne intraamniyotik olarak uygulamış, 33. haftada (ikizler) ve 39. haftada (tek çocuk) doğan bebeklerde normal şekilde terleme izlenmiştir. XLHED ile ilgili hastalığın, 14 ila 22 aylık olduklarında gelişmediğini bildirmişlerdir (1). Bu sonuç, gebeliğin erken dönemlerinde tespit edilen ED vakalarında eksik olan EDA proteininin yerine konulması (protein replasman tedavisi) gibi tedavi edici bir yöntem bulunabileceği yönünde ümit vericidir.

Özel olarak adlandırılmış çok sayıda kompleks ED türü tanımlanmasından dolayı tanı konulamayabilir. Bunun yaygın sebeplerinden bazıları; kişinin semptomlarının bir ED sendromunun klasik tanımına uymaması, kişinin genetik testten geçmemiş olması ve vakadaki mevcut semptomların birden fazla ED tipine uyması olabilir. Genetik testlerin yapılıp bir tanıya ulaşılamaması veya genetik test sonucunun negatif olması (bilinen genlerde mutasyonun olmaması) gibi durumlarda vaka tanımlanmamış ED tipi olarak adlandırılabilir (24).

ED'lerle ilgili tanımlanmış neden olan geni gösteren sınırlı bilgi ve tanımlamalar vardır (15). Nadir görülen hastalıklar grubunda değerlendirilen ED'nin kesin patogenezini belirlemek için daha fazla genetik çalışmalara ihtiyaç olduğu

bildirilmiştir (25).

ED'de gelişme geriliğinin nedeninin farkında olunmayabilir, bu durum ED'nin spesifik tipinin teşhisini bulmada gecikme ile sonuçlanabilir. ED vakaları, birçok benzerlik taşıyan ve sınıflandırılması zor olan heterojen bir kalıtsal gelişim bozukluğudur. (14).

ED vakalarında dental ve medikal problemleri tedavi etmek için genetik teşhis gerekli değildir. Genetik teşhis olmadan da vakaları yönetmek semptomları hafifletmek mümkündür.

Terleme ile ilgili problemler var ise, tanınız ister Hipohidrotik Ektodermal Displazi (HED) isterse de Ankyloblepharon-Ektodermal Defects-Cleft Lip And/Or Palate Sendromu (AEC) olsun, hasta aşırı sıcaklardan korunulmalıdır. Dişler eksikse, tanı Oküdentodijital Displazi Sendromu veya Ektrodaktili-Ektodermal Displazi Sendromu (EEC) olsun, protetik ve ortodontik tedaviler kesin ayırıcı tanı konulmadan da yapılabilir. Böylece vakaların yaşam kalitesi önemli ölçüde optimize edilebilir.

Bu vaka serisi çalışmasının amacı, klinik görseller ve güncel bilgiler ışığında hekimler arasında oral bulgulara odaklanarak ED hakkında farkındalık oluşturmak, ED'nin semptomlarının tedavi seçenekleri hakkında bilgi vermektir.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, kliniklerimize başvuran ED vakalarından elde edilmiş bilgiler kullanılarak yapılmıştır.

Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10.01.2021 tarih ve HRU/22.01.11 sayılı izin kararı ile çalışmaya başlanmış ve hastalardan onam formu alınmıştır. Çalışmaya ED tanısı konmuş toplam 45 vaka dahil edildi. Vakaların yaş, cinsiyet, akrabalık yüzdeleri, konik diş, diş eksiklikleri gibi önemli ED bulguları incelendi. Tüm hastalar muayene edilip, hem vakaların hem de ailelerin minör ve majör anomalileri değerlendirildi. Klinik olarak maksillofasial bulgular değerlendirilip kayıt altına alındı. Vakalardan çeşitli nedenlerle elde edilmiş olan röntgen ve üçboyutlu konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüleri incelendi.

İstatiksel olarak "Fisher's Exact Testi" kullanılarak karşılaştırmalar yapıldı değerlendirildi.

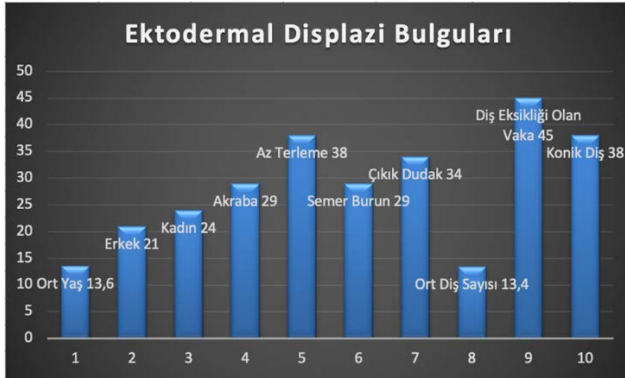
Bulgular

Çalışmaya dahil edilen ED tanısı konmuş; 1,5-45 yaş arası yaş ortalaması 13,6 olarak tespit edilen, 21'i erkek ve 24'i kadın olmak üzere toplam 45 vaka dahil edildi.

Yapılan klinik muayene ve radyolojik değerlendirmelerde vakaların yaş (Ortalama 13,6), cinsiyet, ebeveynler arasında akrabalık durumu (29 vaka), terleme azlığı (38 vaka), semer burun (29 vaka), ileri çıkık dolgun dudak (34 vaka), mevcut diş sayısı (Ortalama 13,4) ve konik diş görülme sıklığı (38 vaka) gibi önemli ED bulguları incelendi ve görülme yüzdeleri arasında istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı (Şekil 1).

Terleme azlığı görülme oranları açısından cinsiyetler arasında (Kadın-Erkek değişkenine göre) "Fisher's Exact

Testi” uygulanarak karşılaştırma yapıldı (Şekil 1) ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P=0.252$ yani $P>0.05$).



Şekil 1. ED'nin 45 vakada belirlenen bulgularının görülme yüzdeleri.

Tartışma

ED vakalarda sık rastlanan karakteristik intraoral bulgular; süt ve daimi dişlerde konik şekil bozukluğu, oligodonti, hipodonti, anodonti, dişsiz bölgelerde az gelişmiş alveolar kret, maksiller retrüzyon, mandibular protrüzyon, dişlerde sürme gecikmesi olup klinik tanıda oldukça önemlidir (7, 11, 18, 26).

Yaptığımız çalışmada, klinik muayene ve radyolojik incelemelerde vakaların yaş ortalaması 13,6 olarak tespit edildi, 21 kadın, 24 erkek olmak üzere toplam 45 vaka üzerinde yürütülen incelemede 29 ebeveyn arasında akrabalık, 38 vakada terleme azlığı, 29 vakada semer burun, 34 vakada ileri çıkık dolgun dudak tespit edildi. Vakalardan elde edilen yaş, mevcut diş sayısı (Ortalama 13,4) ve konik diş görülme sıklığı (38 vaka) gibi önemli bulgular ve görülme yüzdeleri karşılaştırıldığında literatürle paralel bulgular görülmüştür (27).

Cinsiyet (Kadın-Erkek) değişkenine göre terleme azlığı veya yokluğu karşılaştırıldığında erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P=0.252$, $P>0.05$) (Şekil 1).

ED vakalarının ağız içi ve dışı klinik bulgularında; diş eksiklikleri, diş malformasyonları, konik diş şekilleri, mevcut dişlerde çürüğe yatkınlık, tükürük bezi salgısında azlık, yarı dudak ve/veya damak görülebilir. Semer burun, göz ve dudak çevresinde hiperpigmentasyon, çenelerde ve yüz görünümünde dikey boyut azlığı, çıkıntılı alın, dolgun dışa dönük ve protrüziv dudaklar bulunur.

ED vakalarında saç, kaş ve kirpikler, ince, kısa ve azdır. Deri; keratinize, düz ve kurudur. Avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratozis bulunur. Alın ve dudaklar çıkıntılı, burun çöküktür. Göz ve ağız çevresinde çizgisel ince kırışıklıklar ve koyu pigmentasyon, tırnaklarda kalınlaşma, renk değişikliği, şekil bozukluğu gibi defektler görülebilmektedir. Ter bezleri değişik oranlarda etkilendiğinden hastalarda azalmış terleme (hipohidroz) veya terlememe (an-

hidroz) görülebilir. Terleme kaybı ile vücut sıcaklığı kontrol mekanizması ortadan kalkmıştır. Ani yükselen ateş ve sıcağa tahammülsüzlük görülür. Çocukluk dönemlerinde sık sık yüksek ateş atakları geçirebilirler.

ED sendromlu vakalarda, göz kapakçığındaki bezlerin yokluğu ve gözyaşı salgısındaki yetersizlik gözün yüzeyinde epitelyal sorunlara sebep olabilir. Solunum yolunda mukus üretiminin azalması enfeksiyonlara yatkınlık, işitme kaybı, burun tıkanıklığı, bağışıklık sisteminde zayıflık gibi problemleri ortaya çıkarabilir (11, 13, 14, 18, 26, 28, 29, 30).

Çalışmamızda vakaların %84'ünde terleme az veya yoktu, %64'ünde semer burun, %75'inde ileri çıkık kalın dudaklar, %84'ünde konik dişler ve %100'ünde diş eksiklikleri görüldü elde edilen bu klinik bulgular literatür ile paralellik göstermiştir (Şekil 2, 3, 4, 5, 6, 7). ED vakalarında genellikle tipik bir görüntü söz konusudur. Klinik görünüm toplum içine çıkmaktan kaçınma, içe kapanma, ve değişik psikolojik problemler olarak karşımıza çıkabilir. Bu nedenle hastaların mümkün olduğunca erken yaşlarda estetik ve fonksiyon kayıplarının karşılanması psikolojik ve sosyal gelişimlerinin sağlıklı olması açısından önemlidir.



Şekil 2. Panoramik radyografide görülen konik dişler ve alveolar vertikal kemik boyutunda kayıplar.



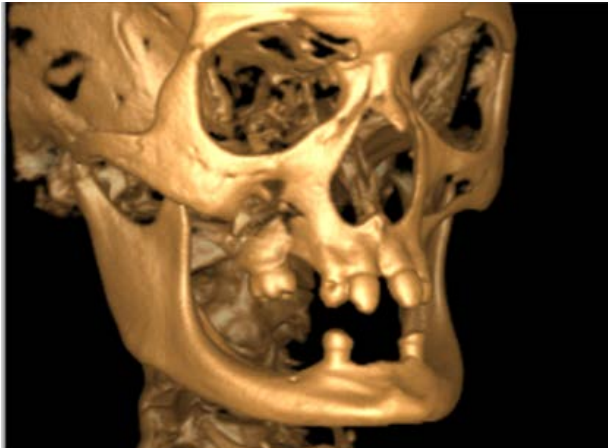
Şekil 3. Ağız içi muayenede tespit edilen ED'nin tipik bulgularından diş eksiklikleri ve konik diş görünümleri.

Alveolar kretlerde diş eksikliğine bağlı gelişim eksikliği gözlenir, çene ve yüz vertikal boyut kaybı ile sagittal yönde boyutsal büyüme geriliği gözlenir. Derin damak ve

dudak/damak yarığı, salgı bezlerinin gelişmemesi veya az salgı yapmasına bağlı olarak; ağız kuruluğu, disfaji (yutkunma zorluğu) ve diş çürüğüne yatkınlık görülebilir. Dişlerde sayı anomalileri, konik şekiller, diastemalar, anormal kök şekilleri, daimi diş köklerinde rezorpsiyon ve mine hipoplazileri görülebilir (31-33). Belirtilen klinik bulgular vakadan vakaya hafiften şiddetliye değişen oranlarda olabilir.



Şekil 4. Ağız içi muayenede tespit edilen ED'nin tipik bulgularından diş eksiklikleri ve konik diş görünümleri.



Şekil 5. Üç Boyutlu Konik Işınlı Bilgisayarlı Dental Tomografide ED'nin karakteristik bulgularından diş eksiklikleri ve bağlı olarak alveolar kretlerdeki vertikal kemik gelişim eksiklikleri.

ED'nin değişik klinik bulgu gösteren farklı tipleri tanımlanmıştır. Genetik taşıyıcılık modeli otozomal dominant, otozomal resesif ve X kromozomuna bağlı resesif karakterler içerir. ED hem erkek hem de kız çocuklarda görülebilir (8, 11, 21). Genetik taşıyıcılık modeline göre hem kadın hem de erkeklerde klinik bulguların etkilenme oranları farklı olabilir.

ED vakalarında temel dental ihtiyaç çürük dişlerin restorasyonu, protetik rehabilitasyonlar (implant uygulamaları, tam protez, sabit ve hareketli kısmi protez kombinasyonları) ile oral hijyen eğitimidir. Bu nedenle diş hekimi tedavi planlamasını multidisipliner yapmalı ve erken diş kayıplarını önlemelidir. ED vakalarında özellikle üst çenede diş eksikliğine bağlı yeterli alveolar kret olmaması ve kret tepelerinin maksiller sinüse çok yakın olmasından do-

layı geleneksel implant uygulamaları yapılamaz. Ancak yapılan çalışmalarda deneyimli ve eğitilmiş çene cerrahları tarafından zigomatik kemikten destek alınıp implant yapılması güvenle kullanılabilir alternatif tedavi yöntemi olarak bildirilmiştir (34).



Şekil 6. ED vakasından anterior yüz profil görünümü örneği.



Şekil 7. ED vakasından lateral yüz profil görünümü örneği

ED vakaları fiziksel gelişim defektleri nedeniyle estetik kaygılar taşımaktadırlar (25, 35). Estetik, fonksiyon ve fonasyona yönelik erken dental tedaviler büyük önem taşımaktadır.

ED vakalarında ağız kuruluşuna sık rastlanır bu nedenle yüksek çürük riski oluşur. ED vakalarında düşük oranlarda florür içeren diş macunları ilk dişin sürmesiyle beraber diş fırçalamasında kullanılabilir. Çocuklarda artmış biberon çürüğü riski göz önünde bulundurulmalı ve ebeveynler bilgilendirilmelidir. Erken dönemde diş hekimi desteği alınmalı düzenli ağız diş sağlığı bakımı yapılmalıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, insanlarda çürük yatkinliğinde mine formasyonunda yer alan genlerin rolleri olduğunu göstermektedir (36). Genetik düzensizliklerin çürük oluşumunda rol oynadığı belirtilmektedir ve bu konu ile ilgili ED vakalarında genetik ilişkileri açığa çıkarıcı çalışmalar yapılabilir.

Sonuç

Diş hekiminin ED'nin karakteristik ve ayırt edici özelliklerine hakim olması, erken teşhis açısından oldukça değerlidir. Estetik, fonksiyon ve fonasyonun sağlanması, dikey boyutun korunması ve vakanın fiziksel ve psikososyal gelişiminde, önemli köşe taşıdır. Erişkin dönemde cerrahi implant uygulamaları ile birlikte sabit ya da hareketli protez uygulamaları düşünülebilir.

Vakalara medikal yönlendirme ile; kulak burun boğaz hastalıkları, genetik, göz hastalıkları, dermatoloji ve göğüs hastalıkları gibi bölümlerden tıbbi destek alınabilir.

Tıbbi tedaviler genellikle vakaların semptomlarını hafifletme amacı taşıırken, dental tedaviler maksillofasial sistemin estetik, fonksiyon ve fonasyonunu sağlamaya ve aynı zamanda normal fiziksel ve psikolojik büyümeyi desteklemeye yöneliktir. Tedaviler ED'li bireylerin yaşam kalitesini bozan klinik semptomların azaltılmasına ve anormal gelişen dokuların fonksiyonel olmasını sağlamaya yöneliktir. Diş hekimleri, nadir görülen genetik bir düzensizlik olan ED'nin tanısında ilk basamak olabileceklerini unutmamalıdır. ED vakalarına ve ebeveynlerine, mevcut dişlerin önemi ve en iyi şekilde korunması gerektiği, erken yaşlarda gerekli tedavilerin yapılmasının zaruryeti bilinci verilmelidir.

Etik onam: Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10.01.2021 tarih ve HRU/22.01.11 sayılı izin kararı ile çalışmaya başlanmış ve hastalardan onam formu alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: Y.Y.

Literatür Tarama: Y.Y.

Tasarım: Y.Y.

Veri toplama: Y.Y.

Analiz ve yorum: Y.Y.

Makale yazımı: Y.Y.

Eleştirel incelenmesi: Y.Y.

Fon sağlama (mevcut ise): Y.Y.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

- Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Körber I, Wohlfart S, Dick A, et al. Prenatal correction of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(17):1604-1610.
- Priolo M. Ectodermal dysplasias: an overview and update of clinical and molecular-functional mechanisms. *Am J Med Genet A*. 2009;149(9):2003-13.
- Doğan MS, Callea M, Yavuz İ, Aksoy O, Clarich G, Günay A, et al. An evaluation of clinical, radiological and three-dimensional dental tomography findings in ectodermal dysplasia cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(3):340-6.
- Valjakova EB, Misevska C, Stevkovska VK, Gigovski N, Ivkowska AS, Bajraktarova B, et al. Prosthodontic management of hypohidrotic ectodermal dysplasia: A case report. *S Eur J Orthod Dentofac Res*. 2015;2:20-6.
- Sfeir E, Nassif N, Moukarzel C. Use of mini dental implants in ectodermal dysplasia children: Follow-up of three cases. *Eur J Paediatr Dent*. 2014;15:207-12.
- Ladda R, Gangadhar S, Kasat V, Bhandari A. Prosthodontic management of hypohidrotic ectodermal dysplasia with anodontia: A case report in pediatric patient and review of literature. *Ann Med Health Sci Res*. 2013; 3: 277-81.
- Doğan MS, Tanık A, Aras A, TOptancı İR, Arslanoğlu Z, Eratilla V, et al. Ektodermal Displazili Hastalarda Multidisipliner Yaklaşım: 5 Olgu Sunumu. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg*. 2016; 25(13): 10-17.
- Callea M, Nieminen P, Willoughby CE, Clarich G, Yavuz I, Vinciguerra A, et al. A novel INDEL mutation in the EDA gene resulting in a distinct X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia phenotype in an Italian family. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30: 341-3.
- Callea M, Teggi R, Yavuz I, Tadini G, Priolo M, Crovella S, et al. Ear nose throat manifestations in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77: 1801-4.
- Karadede Ünal BK. Effects of Ectodermal Dysplasia on the Maxilla: A Study of Cone-Beam Computed Tomography. *Makara J Health Res*. 2021;25(1):8-14.
- Yavuz I, Baskan Z, Ulku R, Dulgergil TC, Dari O, Ece A, et al. Ectodermal dysplasia: Retrospective study of fifteen cases. *Archives of medical research*. 2006;37(3), 403-409.
- Hypodontia MA. Ectodermal dysplasia syndrome with cleft palate, hypodontia, metatarsus adductus and imperforate anus: a new syndrome? *Pakistan Oral & Dental Journal*. 2013;33(2):219-226
- Itthagaran A, King NM. Ectodermal dysplasia: A review and case report. *Quintessence International*. 1997;28(9): 595-602.
- García-Martín P, Hernández-Martín A, Torrelo A. Ectodermal dysplasias: a clinical and molecular review. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(6):451-70.
- Priolo M, Laganà C. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet*. 2001;38(9):579-85.
- Itin PH, Fistarol SK. Ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;131(1):45-51.
- Cantekin K, Delikan E. Ektodermal Displazili Çocuk Hastada Dental Tedavi Yaklaşımı: Bir Olgu Raporu. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2014;24(3):413-417.
- Grover R, Mehra M. Prosthodontic Management of Children with Ectodermal Dysplasia: Review of Literature. *Dentistry*.

- 2015; 5(340): 2161-1122.
19. Deshmukh S, Prashanth S. Ectodermal dysplasia: A genetic review. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2012;5:197–202.
20. Srivastava VK. Ectodermal dysplasia: A case report. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2011;4:269–70.
21. Patel A, Kshar A, Byakodi R, Paranjpe A, Awale S. Hypohydrotic ectodermal dysplasia: A case report and review. *Int J Adv Health Sci*. 2014;1:38–42.
22. Doğan MS, Akbaba MH, Yavuz İ, Tanik A, Aras A, Demirci F. et al. Oral reha-bilitation of patients with ectodermal dysplasia: cases series. *Int J Health Sci*. 2016; 4: 59-68.
23. Mikkola M L, Thesleff I. Ectodysplasin signaling in development. *Cytokine & growth factor reviews*. 14(3-4), 211-224.
24. <https://www.nfed.org/learn/types/> (son erişim: 20.06.2021)
25. Nitesh Mohan, P. K. Rathore. Ectodermal dysplasia with classical clinical presentation: A rare case report. *IP Journal of Diagnostic Pathology and Oncology*. 2020;5(4):441–445.
26. Singh P, Warnakulasuriya S. Aplasia of submandibular salivary glands associated with ectodermal dysplasia. *Journal of oral pathology & medicine*. 2004;33(10): 634-636.
27. Anboubu GM, Carmany EP, Natoli JL. The characterization of hypodontia, hypohidrosis, and hypotrichosis associated with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2020; 182(4), 831-841.
28. Özdemir M, B Engin, Baysal İ. Hydrotic ectodermal dysplasia associated with a rib anomaly. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2007;17(3): 205-209.
29. Köymen G, Karaçay Ş, Başak F, Akbulut A E, Altun C. Ektodermal displazi olgusunda kombine dişsel tedavi. *Güllhane Tıp Dergisi*. 2003; 45(1):79-81.
30. <https://edsociety.co.uk/what-is-ed/> (son erişim: 20.06.2021)
31. Elhamouly Y, Dowidar K M. Dental management of a child with ectrodactyly ectodermal dysplasia cleft lip/palate syndrome: a case report. *Special Care in Dentistry*. 2019;39(2): 236-240.
32. Chrcanovic BR. Dental implants in patients with ectodermal dysplasia: a systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2018;46(8): 1211-1217.
33. Doğan MS, Ataş O, Yavuz İ, Tekin S. Ektodermal Displazili Olgularda Klinik ve Radyolojik Bulguların İncelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2019; 24(2): 85-88.
34. Goker F, Grecchi E, Mancini EG, Del Fabbro M, Grecchi F. Zygomatic implant survival in 9 ectodermal dysplasia patients with 3.5-to 7-year follow-up. *Oral Diseases*. 2020; 26(8): 1803-1809.
35. Swathi G, Ramesh T, Sravani KB. Ectodermal Dysplasia-a report of two cases. *Indian Journal of Clinical Dentistry*. 2020; 1(1): 10-13.
36. Bayram M, Seymen F. Dis Çürüğüne Genetik Yaklaşım/Genetic Approach to Dental Caries. *Türkiye Klinikleri Dishekimliği Bilimleri Dergisi*. 2014; 20(2): 129.

A Scale Proposal for COVID-19-related Social Stigmatization: The Psychometric Properties of the COVID-19 Stigmatization Scale

COVID-19 İle İlgili Sosyal Damgalama İçin Bir Ölçek Önerisi: COVID-19 Damgalama Ölçeğinin Psikometrik Özellikleri

Ayşegül YETKİN¹ , Yaşar YAVUZ² , Yaşar KAPICI³ , Aslı EGELİ⁴ 
Atilla TEKİN⁵ , Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU⁶ 

¹Guidance and Psychological Counseling, Private Guide and Psychological Counselor, Adıyaman, TURKEY

²Dokuz Eylül University, Faculty of Education, Educational Sciences Department, İzmir, TURKEY

³Kahta State Hospital, Psychiatry Department, Adıyaman, TURKEY

⁴Besni State Hospital, Psychiatry Department, Adıyaman, TURKEY

⁵Adıyaman University, Faculty of Medicine, Psychiatry Department, Adıyaman, TURKEY

⁶Istanbul University-Cerrahpaşa, Institute of Forensic Medicine and Forensic Sciences, İstanbul, TURKEY

Abstract

Background: Social stigma is the discrediting or unfair treatment of a person or group for any of their characteristics. Social stigmatization is one of the most important results of the COVID-19 pandemic. The aim of the present study is to develop a measurement tool for assessing COVID-19-related stigma.

Materials and Methods: The sample of the study consisted of 324 participants who were formerly diagnosed with COVID-19. Measurement regarding the validity of the COVID-19 Stigmatization Scale was evaluated with exploratory analysis.

Results: Females accounted for 50.3% (n = 163) of the participants, and the mean age of the participants was 35.35 ± 11.23. The internal consistency coefficient of the scale was 0.95. The internal consistency coefficients of the subscales were .92 for "anticipatory anxiety", .90 for "external stigmatization", .89 for "negative self-image", .84 for "contagion anxiety", .90 for "disclosure anxiety", and .87 for "internal stigmatization." The total variance explained by the scale was 61.96%.

Conclusions: The findings indicated that the COVID-19 Stigmatization Scale, consisting of 44 items in six subscales, is a valid measurement tool for COVID-19 related social stigma.

Key Words: COVID-19, Pandemic, Stigma, Scale development

Öz.

Amaç: Sosyal damgalanma, bir kişi veya grubun herhangi bir özelliğinden dolayı itibarsızlaştırılması veya haksız muameleye maruz kalmasıdır. COVID-19 pandemisinin önemli sonuçlarından biri sosyal damgalanmadır. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 ile ilişkili damgalanmayı değerlendirmek için bir ölçüm aracı geliştirmektir.

Materyal ve Metod: Araştırmanın örneklemini, daha önce COVID-19 tanısı almış 324 katılımcı oluşturdu. COVID-19 Damgalama Ölçeği'nin geçerliliğine ilişkin ölçümler, açıklayıcı faktör analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Katılımcıların %50.3'ünü (n=163) kadınlar oluşturdu ve katılımcıların yaş ortalaması 35.35±11.23 idi. Ölçeğin iç tutarlılık katsayısı 0.95 idi. Alt ölçeklerin iç tutarlılık katsayıları "beklenti kaygısı" için .92, "dışsal damgalanma" için .90, "olumsuz benlik imajı" için .89, "bulaş kaygısı" için .84, "ortaya çıkma kaygısı" için .90 ve "içsel damgalama" için .87 saptandı. Ölçeğin açıkladığı toplam varyans %61.96 idi.

Sonuç: Bulgularımız, altı alt ölçekli 44 maddeden oluşan COVID-19 Damgalama Ölçeği'nin COVID-19 ile ilgili sosyal damgalanmayı değerlendirmek için geçerli bir ölçüm aracı olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Pandemi, Damgalanma, Ölçek geliştirme

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Atilla TEKİN

Adıyaman University, Faculty of Medicine, Psychiatry Department, 02040, Adıyaman, TURKEY

E-mail: md.atillatekin@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 31.01.2022

Accepted / Kabul tarihi: 24.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1065996

Introduction

Erving Goffman defined *stigma* as “an attribute which is deeply discrediting that reduces a person from a whole and usual person to a tainted, discounted one” (1). People all over the world are exposed to stigmatization due to their gender, race, language, and cultural differences (2). On the other hand, some people are stigmatized because of their medical problems. Many studies have reported that people with contagious diseases have been exposed to social discrimination and stigma (3,4). It has been reported that the SARS and MERS pandemics have consequences associated with social stigmatization (5,6). HIV/AIDS-related stigma has been indicated in the results of many studies as well. These studies reported consequences of such stigmas are feelings of shame, guilt, anger, worthlessness, and hopelessness, and the avoidance of social interactions (7,8). After the first coronavirus disease-19 (COVID-19) case was reported in Wuhan, China, in December 2019, COVID-19 rapidly spread across the world. By October 20, 2021, the number of confirmed COVID-19 cases worldwide reached 241,411,380 (9). On the same date, 7,387,537 total COVID-19 cases were reported in Turkey (10). The rapid spread of the pandemic and mandatory restrictions caused some social problems.

The COVID-19 pandemic has seemingly caused concerns related to social stigmatization, especially for infected individuals and healthcare workers. For instance, healthcare professionals have reportedly been rejected by their relatives and neighbors, with whom the professionals often share common living spaces (11-14). Healthcare workers have even been denied access to public transport and shared elevators in some countries (12). COVID-19 survivors have been exposed to social discrimination by their neighbors, which leaves survivors feeling more anxious and lonelier (15). Meanwhile, it has been reported that individuals from Far Eastern countries experience social problems, including exposure to physical violence, all over the world (16). Misused definitions and the spread of incorrect information about COVID-19 have caused such stigmas. It has been stated that the “myths” about transmission of the disease, the prevention suggestions, and the treatments all stigmatize COVID-19 survivors and healthcare workers. The World Health Organization has reported that the use of some inappropriate expressions to define the COVID-19 pandemic—such as “COVID-19 victims,” “COVID-19 patients,” and “families with COVID-19”—can facilitate social stigmatization as well (17). The COVID-19 pandemic has also been identified as a “Chinese virus” by some politicians and magazines (18).

Due to the aforementioned reports and results, it can be said that COVID-19-related stigma is an important social issue all over the world. It is clear that along with individuals diagnosed with COVID-19, the elderly and healthcare workers are more exposed to stigma throughout the pandemic. We think that a measurement tool is needed to evaluate social stigma, which is one of the important social problems

of the COVID-19 pandemic. To our knowledge, two different self-report scales have been developed so far in Thailand and Egypt to assess the stigma associated with COVID-19 (19,20). Although COVID-19-related stigma has been reported in many scientific articles, there is no developed measurement tool to investigate this stigma in Turkish population. Therefore, this study aims to develop a self-report scale for assessing COVID-19-related stigma in Turkish population.

Materials and Methods

Sample

The sample of the study consisted of 324 participants who were formerly diagnosed with COVID-19 at Adiyaman Education and Research Hospital. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by PCR for all participants. The inclusion criteria for participation were i.) being over the age of 18, ii.) having no severe mental or neurological illness (Those diagnosed with schizophrenia, mental retardation, alcohol and substance use disorder, and dementia were excluded), iii.) being at least a primary school graduate, and iv.) having completed the quarantine period (minimum 14 days) after recovery. The research protocol was registered in the clinical trials registry of the Turkey Ministry of Health and with the non-invasive clinical research ethics committee of Adiyaman University (2020/8-15). All procedures performed in this study were conducted with the informed consent of the participants.

Process

The following steps were considered in order to develop the COVID-19 Stigmatization Scale:

- i.) Information on stigma associated with COVID-19 and other contagious diseases was obtained through a literature review.
- ii.) Semi-structured interviews were conducted with the individuals selected from the sample and healthcare workers, and their common complaints related to stigma were determined.
- iii.) The opinions about the content of the scale were obtained from the authors in the field.
- iv.) Possible items that could be included in the raw draft of the scale were determined, and a raw scale with 69 items was created by three researchers. While the authors determined 69 items related to stigma, both the reports and scientific articles related to COVID-19 and the findings published in previous pandemics such as SARS and MERS were taken into consideration.

Materials

A sociodemographic form that included age, gender, marital status, education level, number of family members, working status, medical problems, psychiatric disease or psychotropic drug use, tools of transport used, and economic status was completed by all participants.

The COVID-19 Stigmatization Scale (raw form) was also completed by each participant. The COVID-19 Stigmatization Scale was designed by the authors as a five-point Likert type scale. The response of each item is rated as 1 (never), 2 (rarely), 3 (sometimes), 4 (often), and 5 (always) points.

Statistical analysis

The SPSS 24.0 package program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analyzes of the datas. Normality tests and exploratory factor analysis (EFA) were applied to determine the suitability of the collected data for statistical analysis. The factor structure of the scale was determined by examining the factor loads for the factors in which the items were included. An internal consistency analysis was conducted to test the reliability of the measurements obtained from the sample.

Results

Females accounted for 50.3% (n = 163) of the participants, and the mean age of the participants was 35.35 ± 11.23 (range = 18–80). Healthcare workers (doctors and nurses) accounted for 43.2% (n = 140) of the participants. University graduates accounted for 66.1% (n = 214) of the participants.

Exploratory Factor Analysis and Construct Validity

EFA was performed to determine the distribution of the 69 scale items to sub-dimensions and the factor structure of

the scale. As the first step, the Keiser-Meyer Olkin (KMO) sample competence value was 0.91, and the Bartlett's test of sphericity value was $\chi^2 = 10578.69$ (df = 990 and p = 0.001) (Table-1).

Table 1. Exploratory Factor Analyzes of COVID-19 Stigmatization Scale

Kaiser-Meyer-Olkin Measure (KMO)	0,906
Bartlett's Test of Sphericity (Approx. Chi-Square)	10578,691
Degree of freedom	990,00
Significance (P)	0,001
Reliability (Alpha) (α)	0,952
Explained Total Variance	61,963

The correlation matrix of the variables was examined, and it was found that the correlations between variables were over .30 in many cases. To determine the construct validity of the scale, the vertical rotation (varimax) technique was used, and the data was found to meet the necessary criteria, according to the principal components method. To determine the number of factors, the Kaiser criterion (≥ 1 of eigenvalue), line graph, common factor variance, and explained variance ratio were taken into account. Our findings showed that, in the first analysis of the scale, there were eight factors with an eigenvalue above 1. After we examined the items in the factors and related measurements, the scale was expected to comprise six factors (Figure-1).

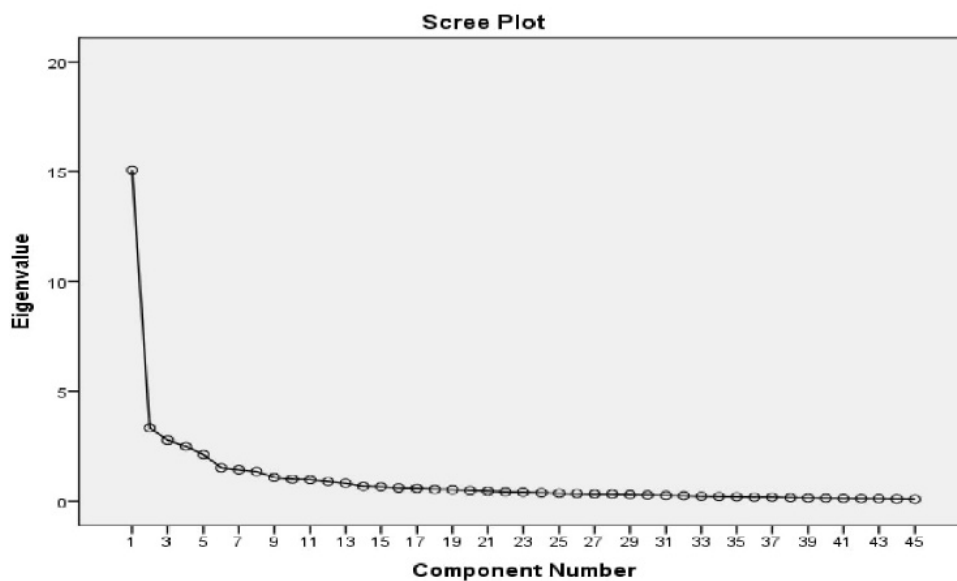


Figure 1. line Chart for Exploratory Factor Analyzes (EFA) of COVID-19 Stigmatization Scale

For the factor analysis, the factor eigenvalues, explained variance rates, factor loads, and scree plot were examined, and the analysis was repeated by removing the items with insufficient values. Item reliability measures for the scale items ranged between $r = 0.390-0.850$, common variance measures between $r = 0.354-0.813$, and factor-1 load values between $0.430-0.680$ (Table-2). Twenty-five items of the raw scale were removed because their factor loadings

were below 0.40. According to the breaks in the line graph, the scale showed six more breaks after a vertical break. Accordingly, the items in the scale were collected in six factors: "health anxiety," "external stigmatization," "negative self-image," "contagion anxiety," "disclosure anxiety," and "internal stigmatization." The vertical rotation (varimax) technique was used in factorization. The determined factors are named according to the content of the relevant items. The eigenvalues, variances, and alpha values of each

factor are sufficient, as seen in Table-2. The total variance explained by the scale was 61.96%. The internal consistency coefficient (α) of the scale was 0.95. The two-half reliability values of the scale were 0.93 for the first half and 0.91 for the second half. The Spearman–Brown coefficient was 0.863. The internal consistency

coefficients (α) of the subscales were .92 for “anticipatory anxiety,” .90 for “external stigmatization,” .89 for “negative self-image,” .84 for “contagion anxiety,” .90 for “disclosure anxiety,” and .87 for “internal stigmatization.”

Table 2. Exploratory Factor Analyzes for COVID-19 Stigmatization Scale

	Items	Item Reliability	Common Variance	Factor-1 Value	
Anticipatory Anxiety	1. COVID-19 infected me because I did not say no for kindness to every wish of the people.	0,51	0,53	0,60	Eigenvalue: 6,76 Variance: 15,37
	2. Since I had COVID-19, my confidence in myself has decreased considerably in my future life.	0,62	0,52	0,60	
	3. I will never be physically the same as before.	0,67	0,49	0,49	
	4. If I get COVID-19 once again, I may not be able to regain my health.	0,49	0,35	0,43	
	5. Since I had COVID-19, I will be alone from now on.	0,53	0,41	0,48	
	6. Since I had COVID-19, I will never be able to socialize with the people I care about.	0,58	0,55	0,60	
	7. Since I had COVID-19, my self-confidence will gradually decrease in my future life.	0,72	0,71	0,66	
	8. Even if I get rid of COVID-19, I think it will always affect me negatively from now on.	0,67	0,56	0,59	
	9. Since I had COVID-19, my future plans will be hindered.	0,69	0,59	0,61	
	10. Since I had COVID-19, I am afraid that I will not be able to do some of my activities.	0,75	0,64	0,58	
	11. Out of fear of COVID-19, I will no longer be able as sociable (enterprising) as I was in the past.	0,71	0,64	0,64	
	12. Since I had COVID-19, I will not have relationships with my friends as before.	0,68	0,60	0,59	
	13. Since I had COVID-19, I will not be able to engage in any activity with the people around me.	0,70	0,60	0,52	
External Stigmatization	1. When I got COVID-19, what people said about me made me feel awful.	0,75	0,67	0,60	Eigenvalue: 5,79 Variance: 13,17
	2. What people said about me when they found out that I was COVID-19 was very upsetting for me.	0,74	0,65	0,60	
	3. The fact that I was COVID-19 made my friends see me as kind of culpable.	0,70	0,65	0,68	
	4. My colleagues blamed me for being COVID-19.	0,66	0,58	0,53	
	5. My social circle thought I was an irresponsible person because I was COVID-19.	0,62	0,49	0,54	
	6. Some people pretend it's my fault that I'm COVID-19.	0,67	0,55	0,58	
	7. Some people around me attribute that I am COVID-19 due to my own faults.	0,80	0,74	0,61	
	8. People who have heard that I have COVID-19 thinks that I am someone to be stayed away from.	0,59	0,58	0,53	
	9. Even if I have survived COVID-19, people are saying that I should stay away from people.	0,51	0,55	0,59	
	10. People who hear that I had COVID-19 think as if I will infect them immediately.	0,51	0,58	0,60	
	11. I felt guilt when I got COVID-19.	0,39	0,35	0,48	
Negative Self-Image	1. Many people think someone with COVID-19 is disgusting.	0,72	0,65	0,47	Eigenvalue: 3,52 Variance:
	2. Many people treat someone who has had COVID-19 as if they were cursed.	0,77	0,73	0,47	
	3. Many people think that someone with COVID-19 is dirty.	0,84	0,80	0,49	
	4. I feel that many people are looking at someone with COVID-19 as if they were contaminated.	0,85	0,81	0,49	
Contagion Anxiety	1. I am constantly worried about infecting other people with COVID-19.	0,78	0,71	0,46	Eigenvalue: 2,96 Variance: 6,72
	2. Even though the doctors say I am no longer at risk of transmitting COVID-19, I cannot get the thought of contagion out of mind.	0,75	0,75	0,61	
	3. Even if I am fully recovered, I do not approach anyone because I think I might infect someone with COVID-19.	0,79	0,81	0,61	
	4. Even though I am fully recovered, I cannot do what I should have done because I think I might infect someone with COVID-19.	0,62	0,63	0,59	
Disclosure Anxiety	1. When I got COVID-19, I found it very risky to tell someone.	0,68	0,63	0,62	Eigenvalue: 4,81 Variance: 10,93
	2. When I got COVID-19, I could only say this to people I trust around me.	0,76	0,68	0,57	
	3. When I got COVID-19, I was careful to whom I could tell this.	0,77	0,69	0,51	
	4. When I got COVID-19, I avoided to tell about this situation with some people.	0,85	0,78	0,53	
	5. I was worried that people who found out I had COVID-19 would tell others about it.	0,74	0,71	0,57	
	6. I told people to keep it a secret that I was COVID-19.	0,70	0,60	0,46	
	7. I was afraid to tell people that I am COVID-19.	0,80	0,72	0,54	
Internal Stigmatization	1. Some people around me think I deserve to be COVID-19.	0,42	0,37	0,46	Eigenvalue: 3,42 Variance: 7,77
	2. I am ashamed of myself that I got COVID-19.	0,82	0,78	0,51	
	3. I have the feeling that I am a harmful person because I got COVID-19.	0,70	0,68	0,57	
	4. Being COVID-19 makes me feel like a bad person.	0,77	0,78	0,60	
	5. When I got COVID-19, I felt like I was not as nice as other people.	0,40	0,38	0,52	

Discussion

The aim of the present study was to develop a measurement tool for assessing COVID-19-related stigma. The findings of the study showed that the COVID-19 Stigmatization Scale is a self-report scale consisting of six factors and forty-four items with sufficient statistical reliability and validity.

The rapid spread of misinformations about COVID-19 has caused intense fear among patients with COVID-19. Anger and hatred has arisen in a part of the society against COVID-19 patients. At the beginning of the COVID-19 pandemic, xenophobia caused serious social problems for Far Eastern individuals, especially in Europe (12,14). On the other hand, it has been reported that health workers are exposed to discriminatory attitudes in many countries (21). This study revealed the psychometric properties of a self-report scale that can be used to assess the stigma associated with COVID-19.

To our knowledge, there is no scale developed to assess the stigma associated with COVID-19 in our country. In this study, whether the research sample was sufficient or not was interpreted by calculating the KMO value. KMO values above 0.9 are considered "superb" for sampling adequacy (22). Kaiser (1974). The KMO value of the COVID-19 Stigmatization Scale was 0.91 in the initial validity analyses, showing that the sample size was sufficient. The results of EFA indicate that item loads of the COVID-19 Stigmatization Scale were between 0.430–0.680. Matsunaga has noted that item loads above 0.40 are within acceptable limits. It can thus be said that the factor loads related to the items are acceptable (23). Internal consistency was examined for the reliability of the final form of the COVID-19 Stigmatization Scale. The Cronbach- α value of the scale was 0.95. Cronbach- α values above 0.9 are considered to show "excellent" internal consistency (24). Therefore, the Cronbach- α value of the COVID-19 Stigmatization Scale is compatible with a reliable internal consistency.

The current study had some limitations. The results regarding the COVID-19 Stigmatization Scale are limited to the data of a city with a population of approximately three hundred thousand. It can be considered as a limitation of the present study. The validity of the scale should therefore be tested in culturally different samples. As another limitation of the study, the concurrent validity of the COVID-19 Stigmatization Scale could not be evaluated due to the lack of a similar scale with norm study in Turkish population. Additionally, information on the follow-up process of the participants in the intensive care unit (ICU) and non-intensive care unit could not be obtained. Therefore, stigmatization characteristics of those followed in the ICU and non-ICU could not be compared.

Conclusion

To conclude, our results indicate that the COVID-19 Stigmatization Scale has psychometric properties. The

COVID-19 Stigmatization Scale with a six-factor structure consisting of 44 items is a self-report measurement tool that clinicians can use to evaluate social stigma associated with COVID-19.

Ethical Approval: The research protocol was approved by non-invasive clinical trials ethic committee of Adiyaman University (Date:22/09/2020 No:2020/8-15).

Author Contributions:

Concept: AYT, YY, AT, OK.

Literature Review: AYT, YY, AT, YK, AE.

Design : AYT, YK, AT.

Data acquisition: YK, AE.

Analysis and interpretation: YK, AE.

Writing manuscript: AYT, AT, YY, OK.

Critical revision of manuscript: . YY, AT, OK.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.


References

- Goffman E. Stigma: Notes on the management of spoiled identity. New York: Simon and Schuster, 1963.
- Link BG, Phelan JC. Conceptualizing stigma. *Annu Rev Sociol.* 2001;27:363-385.
- Williams J, Gonzalez-Medina D. Infectious diseases and social stigma. *Appl Technol Innov.* 2011;4:58-70.
- Daftary A. HIV and tuberculosis: the construction and management of double stigma. *Soc Sci Med.* 2012;74:1512–1519.
- Farag E, Nour M, Marufu O, Sikkema R, Al Romaihi H, Al Thani M et al. The hidden epidemic: MERS-CoV-related stigma observations from the field, Qatar 2012-2015. *Int J Infect Dis.* 2016;45:332.
- Person B, Sy F, Holton K, Govert B, Liang A. Fear and stigma: the epidemic within the SARS outbreak. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:358.
- Baughner AR, Beer L, Fagan JL, Mattson CL, Freedman M, Skarbinski J et al. Prevalence of internalized HIV-related stigma among HIV-infected adults in care, United States, 2011–2013. *AIDS Behav.* 2017;21:2600-2608.
- Berger BE, Ferrans CE, Lashley FR. Measuring stigma in people with HIV: Psychometric assessment of the HIV stigma scale. *Res Nurs Health.* 2001;24:518-529.
- https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAlaIqobCh-MlndXB547O7QIVwwZ7Ch3NGwSAEAAYA-SAAEgIHc_D_BwE
- <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>
- Taylor S, Landry CA, Rachor GS, Paluszek MM, Asmundson GJ. Fear and avoidance of healthcare workers: An important, under-recognized form of stigmatization during the COVID-19 pandemic. *J Anxiety Disord.* 2020;75:102289
- Bagcchi S. Stigma during the COVID-19 pandemic. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20:782.
- Baldassarre A, Giorgi G, Alessio F, Lulli LG, Arcangeli G, Mucci N. Stigma and discrimination (SAD) at the time of the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Environ Res.* 2020;17:634.

14. Abdelhafiz AS, Alorabi M. Social stigma: the hidden threat of COVID-19. *Front Public Health*. 2020;8:429
15. Sotgiu G, Dobler CC. Social stigma in the time of coronavirus disease 2019. *Eur Respir J*. 2020;56:2002461.
16. Outbreaks of xenophobia in West as coronavirus spread. *The Guardian*. <https://www.theguardian.com/world/2020/jan/31/spate-of-anti-chinese-incident-in-italy-amid-coronavirus-panic>. [Accessed 23 April 2020]
17. World Health Organization, UNICEF, IFFR. (2020). Social Stigma associated with COVID-19. A guide to preventing and addressing social stigma https://www.epiwin.com/sites/epiwin/files/content/attachments/2020-02-24/COVID19%20Stigma%20Guide%2024022020_1.pdf.
18. Villa S, Jaramillo E, Mangioni D, Bandera A, Gori A, Raviglione MC. Stigma at the time of the COVID-19 pandemic. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1450-1452.
19. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Kanjanarat P, Ruanta Y, Phosuya C, et al. COVID-19 Public Stigma Scale (COVID-PSS): development, validation, psychometric analysis and interpretation. *BMJ Open*. 2021;11(11):e048241.
20. Mostafa A, Mostafa NS, Ismail N. Validity and Reliability of a COVID-19 Stigma Scale Using Exploratory and Confirmatory Factor Analysis in a Sample of Egyptian Physicians: E16-COVID19-S. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5451.
21. Bhanot D, Singh T, Verma SK, Sharad S. Stigma and Discrimination During COVID-19 Pandemic. *Front Public Health*. 2021;8:577018.
22. Kaiser H. An index of factorial simplicity. *Psychometrika*. 1974;39:31-36.
23. Matsunaga M. How to Factor-Analyze Your Data Right: Do's, Don'ts, and How-To's. *Int J Psychol Res*. 2010;3:97-110.
24. George D, Mallery P. *SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference*. 11.0 update (4th ed.). Boston: Allyn & Bacon, 2003.

Association of Higher Body Mass Index and Diastolic Dysfunction in Patients Non-Hospitalized with COVID-19: A Post-COVID-19 Echocardiography Study

COVID-19 ile Hastaneye Yatırılmayan Hastalarda Yüksek Vücut Kitle İndeksi ve Diyastolik Disfonksiyon İlişkisi: Bir COVID-19 Sonrası Ekokardiyografi Çalışması

Sabri ABUŞ¹ 

¹Department of Cardiology, Kahta State Hospital, Adiyaman, TURKEY

Abstract

Background: The studies reported an association between body mass index (BMI) and diastolic function in metabolically healthy individuals. The relationship between the BMI and diastolic dysfunction (DD) of metabolically healthy who recovered from COVID-19 without hospitalization and who have effort dyspnea has not been adequately studied yet. This study aimed to characterize the association between BMI and diastolic function in an uncomplicated group with preserved ejection fraction.

Materials and Methods: The study included 50 (17 males and 33 females) patients and 50 (20 males and 30 females) healthy control subjects. A transthoracic echocardiogram was performed in all patients.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of age ($p=0.101$), gender ($p=0.534$), and BMI ($p=0.070$). C-reactive protein (CRP) ($p=0.005$) and D-dimer ($p=0.009$) were significantly higher in the patient group. DD was significantly higher in the patient group ($p<0.001$). When controlling for the effect of age in the patient group, a significant negative correlation was found between BMI and E/e' ratio ($r=0.428$; $p=0.001$), while this significance was not detected in the control group ($r=0.118$; $p=0.414$). According to the linear regression analysis, BMI had a significant and positive predictive effect on the E/e' ratio ($p=0.004$). According to the logistic regression analysis, BMI was found to have a predictive effect on the diagnosis of DD ($p=0.007$).

Conclusions: Obesity has been associated with severe COVID-19 infection through impaired ventilation. In our study, it is understood that the deterioration in ventilation can continue, and diastolic dysfunction is more common in overweight patients who have had COVID-19.

Key Words: Body mass index, Diastolic function, Transthoracic echocardiography, COVID-19

Öz.

Amaç: Çalışmalar, metabolik olarak sağlıklı bireylerde vücut kitle indeksi (VKİ) ile diyastolik fonksiyon arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir. Metabolik olarak sağlıklı olup hastaneye yatırılmadan COVID-19'dan iyileşen ve sonrasında efor dispnesi gelişenlerin VKİ ile diyastolik disfonksiyon (DD) arasındaki ilişki henüz yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş komplike olmayan bir grupta VKİ ile diyastolik fonksiyon arasındaki ilişkiyi karakterize etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 50 (17 erkek ve 33 kadın) hasta ve 50 (20 erkek ve 30 kadın) sağlıklı kontrol denegi dahil edildi. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyogram uygulandı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ($p=0,101$), cinsiyet ($p=0,534$) ve VKİ ($p=0,070$) açısından anlamlı fark yoktu. Hasta grubunda C-reaktif protein (CRP) ($p=0,005$) ve D-dimer ($p=0,009$) anlamlı olarak daha yüksekti. DD, hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Hasta grubunda yaşın etkisi kontrol edildiğinde, VKİ ile E/e' oranı arasında anlamlı negatif korelasyon bulunurken ($r=0,428$; $p=0,001$), kontrol grubunda bu anlamlılık tespit edilmedi ($r=0,118$; $p=0,414$). Lineer regresyon analizine göre VKİ'nin E/e' oranı üzerinde anlamlı ve pozitif bir prediktif etkisi vardı ($p=0,004$). Lojistik regresyon analizine göre VKİ'nin DD tanısını öngörücü etkisi olduğu bulundu ($p=0,007$).

Sonuç: Obezite ventilasyonda bozulma yoluyla şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda COVID-19 geçirmiş overweight hastaların COVID-19 sonrasında da ventilasyondaki bozulmanın devam edebildiği ve diastolik disfonksiyonun daha sık görüldüğü anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Vücut kitle indeksi, Diyastolik fonksiyon, Transtorasik ekokardiyografi, COVID-19

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Sabri ABUŞ

Kahta State Hospital, Cardiology,
Adiyaman, TURKEY,

E-mail: sabri_abus@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 29.08.2021

Accepted / Kabul tarihi: 04.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.988301

Introduction

The exact relationship between body mass index (BMI) and the coronavirus disease 2019 (COVID-19) clinic has been studied many times over the past year (1). While the first studies focused more on obesity (2), subsequent studies revealed that higher BMI (3, 4), which does not meet the obesity criteria, also has a negative effect on COVID-19. Obesity might act as an independent risk factor for a poor disease progression of COVID-19 (5), and it is associated with various problems such as a decrease in total respiratory system compliance, respiratory muscle inefficiency, increased airway resistance and work of breathing, and ventilation-perfusion inequality in the respiratory system (6, 7). Simonnet et al. (8) demonstrated that the risk for invasive mechanical ventilation in patients diagnosed with COVID-19 was more than seven-fold higher for those with BMI>35 compared with BMI<25 kg/m². From a cardiovascular perspective, obesity is causally related to diabetes mellitus, stroke, hypertension, renal disease, and heart failure (8). However, obesity or higher BMI can cause cardiopulmonary problems without causing these complications (9). On the other hand, studies show a graded association between higher BMI levels and higher risk of COVID-19 infections (3, 4).

The vast majority of the above information addresses the acute episodes of patients hospitalized for COVID-19 (10). It is known that many people infected with COVID-19 experience the disease without any or milder symptoms and the need for hospitalization (11). While some of this group of outpatients did not show any signs after recovery, it was reported that post-COVID-19 dyspnea occurred in some individuals (12). Studies have reported that these symptoms after COVID-19 may be associated with comorbid diagnoses (13). Unlike, people who do not have any comorbid diseases may experience symptoms in the post-COVID-19 period. Effort dyspnea is one of these symptoms recently encountered in cardiology outpatient clinics (12-14).

In this study, we aimed to compare the transthoracic echocardiogram (TTE) parameters of patients who were admitted to the cardiology outpatient clinic of a district state hospital with dyspnea and who had COVID-19 no more than three months ago with no or mild symptoms without hospitalization with healthy controls regarding with clinical and sociodemographic variables.

This study aimed to investigate diastolic dysfunction in people who have recently had COVID-19 and to compare it with the control group.

Materials and Methods

Study Design

In this cross-sectional study, we compared consecutive patients admitted to the cardiology outpatient clinic of a district state hospital with a control group. After being seen by the treating cardiologist, each patient's eligibility for the study was evaluated, and if they were eligible, they were invited to participate in the study. The patient group consisted

of individuals with effort dyspnea. The patient group consists of patients who applied to the cardiology outpatient clinic for various reasons, who had a positive COVID-19 reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test, and were treated at home. The patient group received favipiravir treatment for COVID-19. The control group consisted of metabolically healthy subjects. All subjects underwent TTE within the admission day. Biochemical analysis was also performed on the same day. BMI was calculated by dividing weight in kilograms (kg) by height in meters squared (m²). The approval of the local ethics committee was obtained, and all study participants provided written informed consent (University Ethics Committee, Protocol number: 2021/01-7).

Exclusion and Inclusion Criteria

Patients and controls were included if they were over 18 years of age. All subjects were considered metabolically healthy, defined as lack of known diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia. All patients had used favipiravir 50-60 days ago due to COVID-19 (first day 1600 mg twice daily; 2-5 days 600 mg twice a day) without the need for hospitalization. Those who tested positive for COVID-19 RT-PCR in the patient group before three months were excluded from the study. None of the subjects had a history of dyspnea. The subjects with ejection fraction (EF) under 50% and patients with extreme BMIs (<18.5 or >50) were excluded. The subjects with aortic stenosis and regurgitation, mitral stenosis and regurgitation, or atrial fibrillation were excluded. The control group consisted of metabolically healthy subjects who were judged to be free of any acute or chronic illness by history and physical examination, and they were recruited from hospital staff. There was no drug use in the patient group and control group.

Measurements

The modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC), which consists of five statements that describe almost the entire range of dyspnea from none (grade 0) to nearly complete incapacity (grade 4), was used in the evaluation of dyspnea (15).

The twelve lead electrocardiogram (ECG) recordings (50 mm/s, 10 mm/mV) were obtained in the supine position using a CardioFax S device (Nihon Kohden, Tokyo, Japan). Resting heart rate was measured using the ECG data, and QT intervals were manually calculated by a cardiologist using the ECG data. Calipers and magnifying glasses were used to reduce measurement errors. The QT interval was calculated as the time from the start of the QRS complex to the end of the T wave. According to Bazett's formula's heart rate, the measured values were corrected, and a corrected QT interval (QTc) was obtained.

Transthoracic echocardiographic evaluations were performed on all participants using a Vivid 5 Pro ECO device (General Electric, Horten, Norway). All comprehensive two-

dimensional echocardiographic examinations were performed according to the American Society of Echocardiography (16). In the lateral decubitus position, the images of the parasternal long and short axis and four-chamber and two-chamber views from the apical window were obtained. The left ventricular (LV) EF was assessed using Simpson's method. Cardiologists interpreted images with ≥5 years of working experience. LV diastolic function was assessed with Doppler echocardiography following the American and European Societies of

Echocardiography recommendations. The following variables were measured: peak transmitral flow velocity in early diastole (E), peak transmitral flow velocity in late diastole (A), E/A ratio, early diastolic mitral annular velocity (e'), E/e', septal e', lateral e', left atrium volume index, tricuspid regurgitation velocity. Diastolic dysfunction (DD) was diagnosed according to the TTE results and categorized into three grades based on the 2016 version of recommendations (Figure 1) (17).

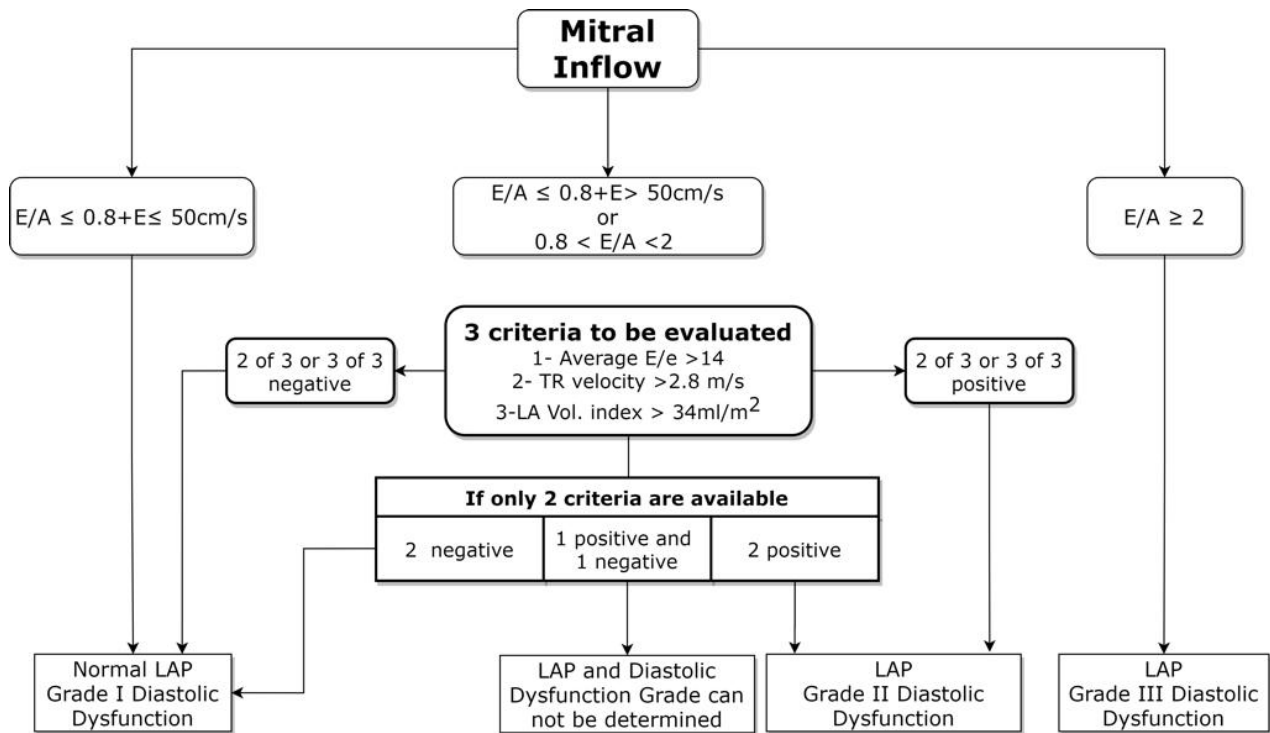


Figure 1. Diagnostic Criterias of Diastolic Dysfunction (LAP: Left atrial pressure, TR: Tricuspid Regurgitation)

Venous blood samples were obtained from the antecubital vein of both the patient and control group. The samples were centrifuged within 30 minutes, and on the same day, centrifugation was followed in the "CELL-DYN 3700 SL analyzer (Abbott Diagnostics, Chicago, U.S.A.)" device at the biochemistry laboratory the same hospital.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS Mac Version 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc.). Descriptive statistics and continuous variables were given as mean ± standard deviation, and categorical variables were presented as frequency and percentage. The Chi-square test was used to analyze the categorical data. Normal distribution suitability was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test. Independent-samples t-test was used to compare two groups to determine significant differences between groups. Pearson correlation analysis was performed in both groups. Binary logistic regression analysis was used in diastolic dysfunction prediction. Linear regression analysis was

used in E/e' ratio prediction. A value of less than 0.05 (p-value) was considered statistically significant.

Results

TTE and ECG parameters were compared between the patient group and the control group. EF (p=0.073), E (p=0.717), A (p=0.475), E/A ratio (p=0.557), lateral e' (p=0.061), pulse (p=0.545), QT (p=0.228), and QTc (p=0.150) values were similar between the patient group and the control group. e' (p<0.001) and septal e' (p=0.049) were significantly higher in the control group. Left atrium (LA) volume index (p<0.001), peak tricuspid regurgitation (TR) velocity (p<0.001) and E/e' (p<0.001) were significantly higher in the patient group (Table 1).

The sample consisted of 50 patients and 50 healthy controls. There was no significant difference between the groups in terms of age (p=0.101), gender (p=0.534), and BMI (p=0.070) (Table 1).

Table 1. Sociodemographic and Clinical Variables of Patient and Control Groups

Variables	Patient Group (n=50)	Control Group (n=50)	p value
Age (years)	34.90±9.86	30.58±8.55	0.101
Gender	Male	17 (34%)	0.534
	Female	33 (66%)	
Grade of DD	Normal	21 (42%)	<0.001**
	Grade 1	15 (30%)	
	Grade 2	14 (28%)	
mMRC	Grade 1	22 (44%)	0.010*
	Grade 2	6 (12%)	
BMI	25.57±3.41	24.54±2.94	0.070
EF	64.00±3.23	62.72±3.80	0.073
E	0.78±0.04	0.78±0.04	0.717
A	0.75±0.04	0.75±0.03	0.475
E/A Ratio	1.03±0.09	1.04±0.02	0.557
e'	5.62±1.02	6.95±0.73	<0.001**
E/e' Ratio	14.31±2.00	11.46±1.43	<0.001**
Septal e'	7.32±1.30	7.78±0.74	0.049*
Lateral e'	10.60±1.65	11.19±1.03	0.061
LA Volume Index	32.97±3.54	30.31±2.79	<0.001**
TR Velocity	2.77±0.33	2.58±0.16	<0.001**
Pulse	69.04±9.02	70.14±9.07	0.545
QT	372.90±20.65	377.50±17.06	0.228
QTc	142.33±14.05	146.49±14.63	0.150
White blood cell (10 ³ /uL)	7.97±1.87	8.00±1.50	0.914
Hemoglobin (g/dL)	14.46±1.46	14.59±1.48	0.665
Neutrophil (10 ⁶ /uL)	4.73±1.65	4.88±1.40	0.606
Lymphocyte (10 ³ /uL)	2.53±0.88	2.37±0.61	0.305
Monocyte (10 ³ /uL)	0.51±0.19	0.49±0.17	0.578
Eosinophil (10 ³ /uL)	0.18±0.16	0.19±0.18	0.703
Basophil (10 ³ /uL)	0.09±0.05	0.07±0.05	0.593
CRP (m/L)	0.50±0.56	0.26±0.18	0.005*
D-Dimer (µg/L)	281.64±88.84	239.54±67.74	0.009*

*p<0.05; **p<0.001; Student's t-test and chi-square test were used; Abbreviations= E: Early Wave; A: Atrial Wave; LA: Left Atrium; TR: Tricuspid Regurgitation; DD: Diastolic Dysfunction; mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; BMI: Body Mass Index; EF: Ejection Fraction; QTc: Corrected QT Interval; CRP: C-Reactive Protein

White blood cell (p=0.914), hemoglobin (p=0.665), neutrophil count (p=0.606), lymphocyte count (p=0.305), monocyte count (p=0.578), eosinophil count (p=0.703) and basophil count (p=0.593) values were similar between the patient group and the control group. C-reactive protein (CRP) (p=0.005) and D-dimer (p=0.009) were significantly higher in the patient group (Table 1).

According to the logistic regression analysis, BMI was found to have a predictive effect on the diagnosis of DD (p=0.007) (Table 4).

In the comparison between genders in the patient group, there was no significant difference in parameters (BMI, EF, E, A, E/A ratio, pulse, QT, QTc, e', E/e', septal e', lateral e', left atrium volume index, tricuspid regurgitation velocity, white blood cell, neutrophil count, lymphocyte count, monocyte count, eosinophil count, basophil count, CRP, D-dimer) (p>0.05) other than hemoglobin (p<0.001).

There was a significant difference in mMRC between the patient and control groups (p=0.010). All cases in the sample had grade 2, grade 1 DD, or normal diastolic function. There was a significant difference between the patient

group and the control group in terms of DD (p<0.001) (Table 1).

In the patient group, patients with normal diastolic function (NDF) and patients with DD (grade 1 or grade 2 DD) were compared in terms of clinical parameters. Age (p<0.001), BMI (p<0.001) and eosinophil count (p=0.031) of DD patients were significantly higher. EF, E, A, EA, e', septal e', lateral e', E/e', left atrium volume index, tricuspid regurgitation velocity, and D-dimer were significantly different between patients with NDF and patients with DD. Hemogram and QTc values were similar between the groups (p>0.05). The findings are shown in Table 2.

When controlling for the effect of age in the patient group, a significant positive correlation was found between BMI and E/e' ratio (r=0.428; p=0.001), while this significance was not detected in the control group (r=0.118; p=0.414). According to the linear regression analysis, BMI had a significant and positive predictive effect on the E/e' ratio (p=0.004) (Table 3).

Table 2. Comparison of Clinical Parameters Between Patients with Normal Diastolic Function and Patients with Diastolic Dysfunction in the Patient Group

Variables	NDF (n=21)	DD (n=29)	p value
Age (years)	28.85±6.19	39.27±9.77	<0.001**
BMI	23.35±2.69	27.18±2.96	<0.001**
EF	66±2.46	62.55±2.97	<0.001**
E	0.81±0.01	0.76±0.04	<0.001**
A	0.72±0.03	0.78±0.04	<0.001**
E/A Ratio	1.12±0.05	0.97±0.07	<0.001**
e'	6.62±0.46	4.89±0.69	<0.001**
E/e' Ratio	12.39±0.85	15.69±1.33	<0.001**
Septal e'	8.54±0.69	6.44±0.85	<0.001**
Lateral e'	12.15±0.87	9.48±1.08	<0.001**
LA Volume Index	29.90±1.69	35.20±2.78	<0.001**
TR Velocity	2.56±0.11	2.93±0.36	<0.001**
Pulse	70.95±9.98	67.65±8.16	0.206
QT	364.52±18.83	378.96±20.06	0.013*
QTc	142.95±15.17	141.89±13.44	0.796
White blood cell (10 ³ /uL)	7.77±1.93	8.11±1.84	0.537
Hemoglobin (g/dL)	14.49±1.63	14.43±1.35	0.884
Neutrophil (10 ⁶ /uL)	4.41±1.34	4.96±1.84	0.253
Lymphocyte (10 ³ /uL)	2.68±1.12	2.42±0.66	0.351
Monocyte (10 ³ /uL)	0.49±0.20	0.52±0.19	0.544
Eosinophil (10 ³ /uL)	0.13±0.11	0.22±0.18	0.031*
Basophil (10 ³ /uL)	0.09±0.20	0.09±0.14	0.992
CRP (m/L)	0.49±0.65	0.51±0.49	0.893
D-Dimer (µg/L)	251.04±71.58	303.79±94.56	0.037*

*p<0.05; **p<0.001; Student's t-test was used; Abbreviations= NDF: Normal Diastolic Function; DD: Diastolic Dysfunction; E: Early Wave; A: Atrial Wave; BMI: Body Mass Index; EF: Ejection Fraction; LA: Left Atrium; TR: Tricuspid Regurgitation; IVRT: Isovolumetric Relaxation Time; QTc: Corrected QT Interval; CRP: C-Reactive Protein

Table 3. Effect of BMI and Laboratory Parameters on E/e' ratio

Parameters	β	p value	r _{partial}	%95 Confidence Interval	
				Lower	Upper
BMI	0.421	0.004**	0.428	0.082	0.412
Hemoglobin (g/dL)	0.078	0.626	0.076	0.003	0.005
Lymphocyte (10 ³ /uL)	0.089	0.521	0.101	0.000	0.001
Monocyte (10 ³ /uL)	0.117	0.387	0.135	0.002	0.004
Eosinophil (10 ³ /uL)	0.191	0.194	0.202	0.001	0.006
CRP	0.015	0.922	0.181	1.032	1.138
D-Dimer	0.191	0.220	0.015	0.003	0.011
Constant		0.250		3.603	13.462

**p<0.01; Linear regression analyses were used. Abbreviations= BMI: Body Mass Index; CRP: C-Reactive Protein.

Table 4. Effect of BMI and Laboratory Parameters on Diastolic Dysfunction

Parameters	p value	Odds ratio	%95 Confidence Interval	
			Lower	Upper
BMI	0.007**	1.478	1.115	1.958
White blood cell (10 ³ /uL)	0.558	0.998	0.993	1.004
Hemoglobin (g/dL)	0.694	0.999	0.993	1.004
Neutrophil (10 ⁶ /uL)	0.504	1.002	0.996	1.007
Lymphocyte (10 ³ /uL)	0.787	1.001	0.995	1.006
Monocyte (10 ³ /uL)	0.496	1.003	0.995	1.010
Eosinophil (10 ³ /uL)	0.178	1.006	0.996	1.016
CRP	0.574	0.591	0.095	3.696
D-Dimer	0.215	1.006	0.996	1.016
Constant	0.102	<0.001		

**p<0.01; Logistic regression analyses were used. Abbreviations= BMI: Body Mass Index; CRP: C-Reactive Protein.

Discussion

While most patients with COVID-19 recover and turn back to normal health, some patients can have complaints that can last for weeks or even months after recovery from acute illness (13). Inasmuch as patients who are not hospitalized and have mild symptoms can experience persistent or subsequent symptoms (14). Late symptoms may be related to psychiatric, renal, neurological, dermatologic, cardiovascular, and respiratory (13). Dyspnea, a respiratory sign, is a subjective experience of breathing discomfort that can only be known through a patient's report and may occur after COVID-19 (18). Although dyspnea due to acute COVID-19 has been studied frequently, information is lacking on dyspnea that persists after recovery (14). This study compared patients who had no history of dyspnea before COVID-19 with healthy controls. DD was significantly higher in the patient group. Although BMI values were similar between groups, there was a significant positive correlation between BMI and E/e' ratio in the patient group, but not in the control group.

Rozenbaum et al. (19) investigated the relation between BMI and diastolic function in a relatively large cohort of metabolically healthy obese with preserved EF. They defined the metabolically healthy as lack of known diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia. Eventually, they suggested that high BMI is associated with an increased risk of DD even in metabolically healthy patients. Peterson et al. (20) designed a study to determine the effects of obesity on LV function in young metabolically healthy obese women, and they reported that obesity in young otherwise-healthy women is associated with decreased diastolic function. Peterson et al. (20) stated that decreased diastolic function was negatively correlated with BMI. Chadha et al. (9) investigated the impact of obesity on the alteration of LV functions in non-diabetic, non-hypertensive, and normolipidemic obese Asian Indians and reported that DD is significantly higher in obese subjects. Iacobellis et al. (21) evaluated cardiac parameters in uncomplicated obese subjects with long-term obesity, normal glucose tolerance, normal blood pressure, and regular plasma lipids and demonstrated that obese participants presented DD compared with normal subjects. Pascual et al. (22) reported that BMI correlated significantly with indices of LV function in obese subjects who had no other pathological conditions.

More of the studies mentioned above can be found in the literature. Although the significant relationship between BMI and DD was studied in these studies, the relationship between BMI and DD, which did not meet the obesity criteria, was not studied sufficiently. A similar situation is valid for COVID-19. Many studies have examined the negative impact of obesity on the COVID-19 process (1). In COVID-19, as in many other conditions, a significant relationship was found between obesity and DD (2). However, on the border of overweight, the relationship between BMI and DD has not yet been investigated in COVID-19.

According to BMI, general population is classified in five categories: underweight (BMI < 18.5 kg/m²), normal weight (BMI 18.5-24.9 kg/m²), class I obesity - overweight (BMI 25.0-29.9 kg/m²), class II obesity - obesity (BMI 30.0-39.9 kg/m²), class III obesity - extreme obesity (BMI > 40 kg/m²) (23). In this study, both groups were at the limit of normal weight or overweight, and they did not have any confounding factors such as diabetes mellitus, hypertension, and cardiac pathology. The patients had dyspnea that started after COVID-19 and continued despite the improvement of the acute period of the infection. Subjects had grade 1, grade 2 DD, or NDF. DD in the patients group was significantly higher than in the control group. The TTE parameters of NDF and DD cases in the patient group were compared, and the findings were in favor of NDF. A significant relationship was found between the E/e' ratio used in DD grading and BMI in the patient group. The findings showed that BMI can be used to predict the E/e' ratio and DD that occurs following acute COVID-19 infection. Magoon (24) stated that the subclinical ventricular relaxation impairment, the conglomeration of factors specific to COVID-19 such as systemic inflammatory milieu, endothelial dysfunction, microvascular thrombosis, arrhythmias, disturbed ventricular cross-talk, and myocardial oxygen supply-demand perturbations might be associated with LV DD in COVID-19 despite a preserved LV EF. Although studies link DD with the use of high positive end-expiratory pressure, there is no such situation in our study (25).

CRP level was significantly different between the patient group and the control group. However, there was no difference between the NDF and the DD in the patient group. D-dimer was significantly different both between the patient group and the control group and between the NDF and the DD in the patient group. This study revealed that D-dimer could be used to exclude the post-COVID-19 DD. The relationship between D-dimer and COVID-19 has been known since the first studies in this field (26). Increased rates of D-dimer have a significant connection to mortality. The relationship between D-dimer levels and survival rate was examined in various studies.

Moreover, several studies have examined the relationship between D-dimer levels and the severity of the COVID-19 (27). The literature reports that recovered COVID-19 patients may have significantly higher D-dimer levels than healthy controls. Chen et al. (28) observed markedly higher D-dimer concentrations in a cohort in non-survivors compared to recovered COVID-19 patients. The findings of this study are compatible with the literature in this sense. On the other hand, it was seen in this study that eosinophil count gave significant results in predicting the E/e' ratio. However, the hemogram parameters of the patient group and the control group and NDF and DD in the patient group were similar. The major limitation of this study is its cross-sectional design. A prospective method starting from the early days of COVID-19 with regular follow-up TTE measurements would

yield more convincing results about the nature of dyspnea or DD in COVID-19. Another limitation is that weight changes were not known, and different adipose tissue locations may have other pathological effects. While hydration status may influence diastolic assessment, a reliable fluid balance was unavailable in all subjects. Alcohol consumption, smoking status, and illicit drug use, which may affect diastolic function, were unavailable.

In this study, we found that DD was more common in people who had recently had COVID-19 and did not have any other disease than the healthy control group.

Conclusions

This study is the first to examine late symptoms of COVID-19 in metabolically healthy people and address the relationship of higher BMI to DD. These early abnormalities in cardiac function may have important implications for explaining the DD associated with increased cardiopulmonary morbidity caused by higher BMI. This study suggested that higher BMI itself or indirect effects of adipose tissue affect LV function, not only its related metabolic comorbidities. Further studies are needed to evaluate whether these TTE findings translate into clinical settings.

Ethical Approval: The approval of the local ethics committee was obtained, and all study participants provided written informed consent (Adiyaman University Ethics Committee, Protocol number: 2021/01-7 Date: 19/01/2021).

Author Contributions:

Concept: S.A.

Literature Review: S.A.

Design : S.A.

Data acquisition: S.A.

Analysis and interpretation: S.A.

Writing manuscript: S.A.

Critical revision of manuscript: S.A.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no competing interests.

Disclosure: The funding entities had no role in the study's design, the collection and analysis of data, the decision to publish, or the preparation of the manuscript.

References

- Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020; 22(1):9-19.
- Finer N, Garnett SP, Bruun JM. COVID-19 and obesity. *Clin Obes.* 2020; 10(3):e12365.
- Malik VS, Ravindra K, Attri SV, Bhadada SK, Singh M. Higher body mass index is an important risk factor in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020; 27(33):42115-42123.
- Peres KC, Riera R, Martimbianco ALC, Ward LS, Cunha LL. Body mass index and prognosis of COVID-19 infection. A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11:562.
- Ni YN, Luo J, Yu H, Wang YW, Hu YH, Liu D, et al. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Crit Care.* 2017; 21(1):36.
- Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(6):1005.
- Pranata R, Lim MA, Yonas E, Vania R, Lukito AA, Siswanto BB, et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2020; 101178.
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(7):1195-1199.
- Chadha DS, Gupta N, Goel K, Pandey RM, Kondal D, Ganjoo RK, et al. Impact of obesity on the left ventricular functions and morphology of healthy Asian Indians. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009; 7(2):151-158.
- Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jun 30:10.1002/jmv.26237.
- Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 98:180-186.
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4-e6.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6):603-605.
- Davido B, Seang S, Tubiana R, de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(11):1448-1449.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999; 54(7):581-586.
- Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: A population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1036-1043.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2016; 17(12):1321-1360.
- Campbell ML. Dyspnea. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017; 29(4):461-470.
- Rozenbaum Z, Topilsky Y, Khoury S, Pereg D, Laufer-Perl M. Association of body mass index and diastolic function in metabolically healthy obese with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2019; 277:147-152.
- Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(8):1399-1404.
- Iacobellis G, Ribaldo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecchi E, Di Mario U, et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res.* 2002;

- 10(8):767-773.
22. Pascual M, Pascual DA, Soria F, Vicente T, Hernández AM, Tébar FJ, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003; 89(10):1152-1156.
 23. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(2):681-703.
 24. Magoon R. Left-ventricular diastolic dysfunction in COVID-19: Opening the Pandora's Box! *Korean J Anesthesiol*. 2021.
 25. Chin JH, Lee EH, Kim WJ, Choi DK, Hahm KD, Sim JY, et al. Positive end-expiratory pressure aggravates left ventricular diastolic relaxation further in patients with pre-existing relaxation abnormality. *Br J Anaesth*. 2013; 111(3):368-373.
 26. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol*. 2020; 190(1):e24-e27.
 27. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020; 13(11):1265-1275.
 28. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368:m1091.

Aktif Venöz Ülseri Olan Hastalarda Klinik Özellikler, Yara Kültürü Sonuçları ve Ülserle İlişkili Dermatolojik Bulgular

Clinical Characteristics, Wound Culture Results and Ulcer-Related Dermatological Findings in Patients with Active Venous Ulcers

Şule GÖKŞİN¹ , Şafak ŞİMŞEK² 

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli, TÜRKİYE

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, aktif venöz ülseri olan hastalarda klinik özellikleri, yara kültürü sonuçları ve ülserle ilişkili dermatolojik bulguları belirlemektir.

Materyal ve metod: Çalışmamıza aktif venöz ülseri olan 28 hasta dahil edildi. Veriler hasta dosyalarından geriye dönük olarak analiz edildi.

Bulgular: Hastaların %89.2'si erkek, %75'i 40 yaşın üzerindeydi. Ortalama yaş 53.89 ± 14.46 idi. Venöz ülser etiolojisinde ikincil nedenler (%71.5) ilk sırada yer aldı. Anatomik olarak derin venöz tutulum (%78.6) en sıkı. Hastaların %64.3'ünde posttrombotik sendrom ve %35.7'sinde izole venöz yetmezlik vardı. Hastaların %42.8'inde ilk kez ülser görülürken, diğerlerinde (%57.2) tekrarlayan ülser vardı. Ortalama ülser süresi 3.08 ± 3.35 yıldır. Ortalama ülser boyutu 6.3×8.4 cm² idi. Ülser sıklıkla tekti (%89.2) ve en çok medial malleolün (%71.5) üzerinde yerleşmişti. Hastaların %50'sinde solda, %42.8'inde sağda ve %7.2'sinde her iki ekstremitede yerleşim göstermekteydi. Yara kültüründe en sık üreyen mikroorganizmalar sırasıyla *pseudomonas aeruginosa* (%32.1), *proteus mirabilis* (%28.5), *escherchia coli* (%28.5) ve *staphylococcus aureus* (%21.3) idi. Ülserle ilişkili dermatolojik bulgular; lipodermatoskleroz (%92.8), hiperpigmentasyon (%92.8), ödem (%75), ekzematöz staz dermatiti (%32.1), korona flebektatika (%28.5), likenifikasyon (%25), flebolenfödem (%17.8), sellülit (%17.8), atrofi blanche (%10.8), otosensitizasyon dermatiti (%7.1) ve onikomikoz (%21.3) idi.

Sonuç: Aktif venöz ülser klinik olarak kronik venöz yetmezliğin son aşamasıdır. Venöz ülser tedavisi zordur ve nüksü sıktır. Venöz ülser tedavisinde başarıya ulaşmak için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Venöz ülser, Etiyoloji, Klinik, Deri bulguları, Kültür, Mikroorganizma

Abstract

Background: The aim of this study was to determine clinical characteristics, wound culture results and ulcer-related dermatological findings in patients with active venous ulcers.

Materials and Methods: 28 patients with active venous ulcers were included in the study. Patient's data were analyzed retrospectively.

Results: 89.2% of the patients were male and 75% were over 40 years old. Mean age was 53.89 ± 14.46 . Secondary etiologic causes (71.5%) were in the first place. Anatomically, deep venous involvement (78.6%) was the most common. Postthrombotic syndrome was in 64.3% and isolated venous insufficiency in 35.7% of the patients. While 42.8% of the patients had ulcers for the first time, others (57.2%) had recurrent ulcers. The average ulcer duration was 3.08 ± 3.35 years. The average ulcer size was 6.3×8.4 cm². Venous ulcer was on the left in 50%, on the right in 42.8% and on both extremities in 7.2% of the patients. Ulcer was frequently sole (89.2%). Ulcer was mostly located above medial malleolus (71.5%). The most common microorganisms grown in wound culture were *pseudomonas aeruginosa* (32.1%), *proteus mirabilis* (28.5%), *escherchia coli* (28.5%) and *staphylococcus aureus* (21.3%), respectively. Ulcer-related dermatological findings were lipodermatosclerosis (92.8%), hyperpigmentation (92.8%), edema (75%), eczematous stasis dermatitis (32.1%), corona phlebectatica (28.5%), lichenification (25%), phlebolympheidema (17.8%), cellulitis (17.8%), atrophie blanche (10.8%), autosensitization dermatitis (7.1%) and onychomycosis (21.3%).

Conclusions: Active venous ulcer is clinically the last stage of chronic venous insufficiency. Venous ulcer treatment is difficult and recurrence is frequent. A multidisciplinary approach is required to achieve success in the treatment of venous ulcers.

Keywords: Venous ulcer, Etiology, Clinic, Skin findings, Culture, Microorganism

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Şule GÖKŞİN

Çamlaraltı Mahallesi, Doğan Demircioğlu Caddesi, No:71 Aytuğ Apt. Daire:5, PK 20160, Kınıklı – Denizli, TÜRKİYE

E-mail: sule.goksin@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.10.2021

Kabul tarihi / Accepted: 29.12.2021

DOI: 10.35440/hutfd.1009266

Giriş

Venöz hastalık, venöz sistemin uzun süreli morfolojik ve fonksiyonel anormallikleri olarak tanımlanır (1). Venöz yetmezlik ise, primer / sekonder konjenital ya da akkiz venöz patolojilerle oluşabilen ciddi venöz kapak yetersizliği nedeniyle gelişen venöz hipertansiyon ve staz sonucu ödem ile başlayıp tedavi edilmediği takdirde venöz ülser kadar ilerleyebilen klinik durumları ifade eder (2). Toplumda görülme insidansı %10-33 oranındadır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür (3,4).

Venöz yetersizlik daha ziyade tromboz, enfeksiyon, travma ve termomekanik hasarlara sekonder olarak venöz kapaklarda oluşan inflamatuvar destrüktif süreçlere bağlı olarak gelişir (5).

Primer venöz hastalık yavaş ilerleme eğilimindedir ve genellikle yüzeysel damarlarda başlayan kapak reflüsü ile ilişkilidir. Posttrombotik sekonder venöz hastalık ise, derin damarlardan kaynaklanan tıkanma ve reflü kombinasyonları ile ilişkili daha hızlı ilerleyen bir hastalıktır (5).

Semptomlar venöz hastalığın klinik evresine göre değişiklik gösterir. Telenjektazi ve retiküler venlerin olduğu klinik evrelerde hastalarda sadece kozmetik şikayetler olabilirken, venöz hastalığın ileri evrelerinde görülen venöz ülserler ciddi semptomlara neden olur. Venöz ülserle ilişkili olan birçok dermatolojik klinik durum ve bulgu venöz ülserle eşlik edebilir (5).

Venöz ülser toplumda %0.15-0.3 oranında görülür (6). Venöz staz ülseri genellikle distal medial malleolar bölgede meydana gelir. Tabanı et kırmızısı renginde, sıg, ödemli, nemli ve gevrektilir. Sınırları hafif düzensiz ancak keskin sınırlıdır, etrafını çevreleyen ciltte hiperpigmentasyon, bazen likenifikasyon ve ekzematöz değişiklikler vardır. İkincil enfeksiyonlar ülseri komplike hale getirebilir ve tedavisini güçleştirir. Ayak bileği ödemi sıklıkla mevcuttur (5).

Venöz ülser tanısı klinik muayene ve doppler ultrasonografi ile kolayca konabilen ancak tedavisi zor ve tedavi maliyeti oldukça yüksek olan, iş gücü kaybına ve yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya sebep olabilen bir hastalıktır. Venöz ülser, tedavi süresi uzun olmakla birlikte iyileşebilen ancak nüks oranı oldukça yüksek olan bir hastalıktır (7).

Venöz ülser, kalp ve damar cerrahisi, enfeksiyon hastalıkları, dermatoloji, plastik cerrahisi ve radyoloji kliniklerinin katkıları ile multidisipliner bir yaklaşımla takibi ve tedavisi yapılması gereken klinik bir durumdur.

Bu çalışmanın amacı, aktif venöz ülserli hastaların klinik özelliklerini, yara kültürü sonuçlarını ve ülserle ilişkili dermatolojik bulguları belirlemektir.

Materyal ve Metod

Hasta popülasyonu

1 Ocak 2018 ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında dermatoloji ve kalp damar cerrahisi polikliniklerinde muayenesi yapılan, aktif venöz ülser kesin tanısıyla yatırılıp tedavisi başlanan ve mikrobiyolojik kültür sonucu pozitif olan 28 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma yöntemi

Hastaların demografik verileri, klinik ve venöz ülserle ait özellikleri hasta dosyalarından geriye dönük olarak analiz edildi. Venöz doppler ultrasonografi ve mikrobiyolojik kültür sonuçları ile birlikte hastaların klinik, etiyolojik, anatomik ve patolojik evresi ve ayrıca ülserle ilişkili deri bulguları da dosyalardaki kayıtlardan çıkarıldı.

Bu çalışma tek-merkezli retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışma için üniversitenin etik kurulundan onay alınmıştır (11.10.2021, 192.168.159.32 – 59072).

Venöz ülser sınıflaması

Hastaların klinik, etiyolojik, anatomik ve patofizyolojik sınıflaması için CEAP (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology) sınıflaması kullanılmıştır.

İstatistiksel yöntem

Hastalara ait verilerden sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler ise sayı ve sıklık (%) olarak ifade edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 53.89 ± 14.46 iken, büyük çoğunluğu 40 yaş üzerindedir. Venöz ülserli hastaların büyük çoğunluğunu erkek hastalar oluştururken, ülser sıklıkla sol alt ekstremitede lokalize ve tek lezyon şeklinde görülmektedir. Ülserlerin çoğunluğunu tekrarlayan ülserler oluşturmaktadır. Hastalara ait demografik veriler ve ülserle ait özellikler Tablo 1'de detaylı olarak verilmiştir.

Tüm hastalar aktif venöz ülserli hastalardan oluşmakta olup, hastalarda venöz yetersizliğin büyük çoğunluğunun derin venöz tromboza sekonder olarak gelişen posttrombotik sendrom nedeniyle olduğu tespit edildi. Derin venler ilk sırada tutulurken, venöz doppler ultrasonografide reflü ve obstrüksiyon en sık görülen patolojydır. Hastaların CEAP sınıflaması ve ayrıntılı klinik evrelemesi Tablo 2'de görülebilir. Hastalarda venöz ülser oluşumuna neden olan venöz patoloji ve bu patolojiyi oluşturan klinik durumlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik kültür sonucunda en çok üreyen mikroorganizmanın *Pseudomonas aeruginosa* olduğu tespit edildi. Mikrobiyolojik kültür sonuçlarına ait detaylı veriler Tablo 4'te görülebilir.

Venöz ülserli hastaların hemen hemen tamamında lipodermatoskleroz, hiperpigmentasyon ve ödem mevcuttu. Hastalara eşlik eden ülserle ilişkili deri bulguları içinde ekzematöz staz dermatiti, likenifikasyon, sellülit, flebolenfödem, corona flebektatika ve onikomikoz sık görülürken, otosensitizasyon dermatiti, atrofi blanche (beyaz atrofik plak) ve skarlarla iyileşmiş ülser daha az gözlemlendi. Diğer eşlik eden dermatolojik bulgular ve bunlara ait sayısal ve oransal veriler Tablo 5'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve venöz ülserin özellikleri

Demografik veriler ve Klinik özellikler	Sayı/Ortalama%/Oran/interval	
Hasta sayısı	28	%100
Ortalama yaş ve yaş aralığı	53.89 ± 14.46	[29-80 yaş]
Yaş intervali		
≤40 yaş	7	%25
>40 yaş	21	%75
Cinsiyet		
Erkek	25	%89.2
Kadın	3	%10.8
Erkek/Kadın	25/3	8.3
DM		
(+)	5	%17.8
Geçirilmiş girişimsel ya da cerrahi venöz işlem		
(+)	9	%32.2
Venöz Ülser Özellikleri		
Boyut	6.3 x 8.4 cm ²	[2 cm x 20 cm]
Süre*	3.08 ± 3.35 yıl	[1 ay- 10 yıl]
Taraf	28	%100
> Sol	14	%50
> Sağ	12	%42.8
> Bilateral	2	%7.2
Sayı		
> 1	25	%89.2
> 2	2	%7.2
> 3	1	%3.6
Lokalizasyon		
> İç malleol üstü	20	%71.5
> Dış malleol üstü	4	%14.2
> Sirküferansiyel	1	%3.6
> Tibia ön yüzü	3	%10.8
Oluşum		
> İlkkez	12	%42.8
> Rekürren	16	%57.2

*İlk ülserin başlangıcından bugüne kadar geçen süre.

Tablo 2. Hastalarımızın CEAP sınıflaması.

CEAP Sınıflaması	Sayı	%
C (Klinik)		
> Klinik evre [C0-C6]		
C0	Görünür venöz hastalık yok	
C1	Telenjektazi ve ya retiküler venler	
C2	Varis	
C3	Ödem	
C4	Staz Dermatiti	
C5	İyileşmiş Ülser	
C6*	Aktif Ülser	28
E (Etyolojik)		
Ec	Konjenital (c) (Klippel Trenaunay..vs.)	-
Ep	Primer (p)	8
Es	Sekonder (s) (Posttrombotik sendrom, Travma, vs.)	20
En	Venöz hastalık yok (n)	-
A (Anatomik)		
As	Süperfisyal (s) ven	14
Ad	Derin (d) ven	22
Ap	Perforan (p) ven	6
An	Tespit edilememiş (n)	-
> Tutulmuş özelliği		
✓ s		3
✓ d		13
✓ s + d		6
✓ s + p		3
✓ s + d + p		2
✓ d + p		1
P (Patolojik)		
Pr	Reflü (r)	10
Po	Obstrüksiyon (o) , tromboz	7
Pr+o	Reflü ve obstrüksiyon (r + o)	11
Pn	Venöz patoloji yok (n)	-

*Hastaların hepsi aktif venöz ülser evresinde olan hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 3. Hastalarda venöz ülser oluşumunu indükleyen klinik durumlar

Klinik Durum			
✓	Post-trombotik sendrom	18	%64,3
	▪ Derin venöz tromboz oluşumunu indükleyen hastalık varlığı		
	➤ Sistemik hastalık	➤ 4	➤ %14.2
	➤ Travma	➤ 3	➤ %10.8
	➤ Ekstremitede kırık	➤ 2	➤ %7.2
	➤ Kalça ve ya diz operasyonu	➤ 2	➤ %7.2
	➤ İmmobilizasyon	➤ 3	➤ %10.8
	▪ Hemipleji	○ 1	○ %3.6
	▪ Vertebral tbc.	○ 1	○ %3.6
	▪ İleri yaş	○ 1	○ %3.6
	➤ Trombofili	➤ 2	➤ %7.2
	▪ Faktör-V Leiden mutasyonu	○ 1	○ %3.6
	▪ Esansiyel Trombositoz	○ 1	○ %3.6
	➤ Yanık	➤ 1	➤ %3.6
	➤ Tümör	➤ 1	➤ %3.6
	▪ Osteosarkom	○ 1	○ %3.6
✓	Kronik venöz yetersizlik	10	%35.7

Tablo 4. Mikrobiyolojik kültür sonuçları.

Kültür	Sayı	% / Oran
Materyal alma yöntemi		
• Sürüntü	21	%75
• Küretaj, debritleme	7	%25
Sonuç		
• Mikroorganizma türü		
	Tek mikroorganizma	16 %57.2
	Miks mikroorganizma	12 %42.8
• Mikroorganizma tür sayısı		
	1	17 %60.6
	2	10 %35.8
	3	1 %3.6
• Kültürlerde üreyen farklı mikroorganizma sayısı	40	1.43*
• Üreyen mikroorganizma		
	<i>Psödomonas Aeroginosa</i>	9 %32.1
	<i>Proteus Mirabilis</i>	8 %28.5
	<i>Escherichia Coli</i>	8 %28.5
	<i>Stafilococcus Aureus</i>	6 %21.3
	<i>Corynebacterium Striatum</i>	3 %10.8
	<i>Enterococcus Faecium</i>	2 %7.2
	<i>Enterobacter Aerogenes</i>	2 %7.2
	<i>Streptococcus Pyogenes</i>	1 %3.6
	<i>Morgenella Morgagnii</i>	1 %3.6

*Her hasta için kültürde üreyen ortalama mikroorganizma tür sayısı

Tablo 5. Hastalara eşlik eden venöz ülserle ilişkili deri bulguları

Ülserle ilişkili Dermatolojik Bulgular*	Sayı	%
✓ İyileşmiş kontralateral ülser (epitelize)	1	%3.6
✓ Skar ile iyileşmiş kontralateral ülser	2	%7.2
✓ Atrofi Blanche (Beyaz atrofik plak)	3	%10.8
✓ Telenjektazi	12	%42.8
✓ Retiküler ven, varis	9	%32.1
✓ Corona flebectatica	8	%28.5
✓ Lipodermatoskleroz	26	%92.8
✓ Hiperpigmentasyon	26	%92.8
✓ Ödem, ekstremitede çap farkı	21	%75
✓ Flebolenfödem (ayak sırtında lokalize ödem)	5	%17.8
✓ Likenifikasyon	7	%25
✓ Ekzematöz staz dermatiti	9	%32.1
✓ Otosensitizasyon dermatiti**	2	%7.1
✓ Sellülit	5	%17.8
✓ Onikomikoz	6	%21.3

*Aktif venöz ülseri olan hastalarda bilateral alt ekstremitede yapılan muayene ile saptanan dermatolojik bulgulardır.

**Ekzema disseminasyonu.

Tartışma

Venöz ülser hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, fizik ve psişik bozukluğa, iş gücü kaybına sebep olan morbiditesi yüksek bir hastalıktır (1).

Venöz ülseri olan hastalar sıklıkla 50 yaş üzerindedir. Ancak 40 yaş altı hastalarda da venöz ülser görülebilmektedir (3). Çalışmamızda, hastaların yaş ortalaması 50'nin üzerindeydi. Kırk yaş altı hasta oranı ise 1/4'tü. Venöz ülser nedeniyle hastaneye yatış erkeklerde daha sıklıkla. Bu durum, erkeklerde sigara kullanımının daha yaygın olması, yara iyileşmesinin kadınlara nazaran daha güç ve erkek hastaların tedaviye uyumlarının daha düşük olmasıyla açıklanabilir.

Venöz ülser tedavisi sonrası iyileşme güç ve sonrasında nüks sıklığıdır. Hastalarımız içinde nüks ülser oranı %57.2 idi. İyileşme sonrası nüksü engellemek için idame tedavi ve basınçlı çorap kullanımı gereklidir (6).

Venöz bacak ülseri patofizyolojisi ile ilgili birçok teori vardır; ancak venöz vasküler faktör en önemlisidir. Diğer ilgili durumlar arasında kalıtsal faktörler (protein C, protein S eksiklikleri ve aktif protein C direnci gibi), tersine dönmüş fizyolojik ödem döngüsü ve cildin lokal travma ve mikroorganizmalara karşı azalmış direnci bulunur (8-10).

Kronik venöz yetersizlik, venöz obstrüksiyon olsun veya olmasın, kapak yetersizliğinin bir sonucudur (11). Venöz mikroanjyopati, trombin ve mikrovasküler obliterasyonla birlikte büyük dallanmış kapiller damarların varlığının sayıca azalmış olmasıyla karakterizedir (12). Tüm bu değişiklikler mikrovasküler iskemi ve ödem oluşturur. Perfüzyon basıncındaki artış daha sonra kapiller damarlarda aşırı sayıda lökosit sekestrasyonuna neden olur. Sonuç olarak, aktive edilmiş lökositler, kapiller endoteliuma zarar vererek geçirgenliğini artırır ve ciltte iskemiye, trofik değişikliklere ve ülser neden olur (13,14).

Venöz yetersizlik kronik ilerleyici bir hastalıktır. Bu yüzden, venöz yetersizlik erken evrede tespit edilir edilmez tedavisi iyi yapılmalı, ülserle gidiş engellenmelidir.

Venöz ülserin derin ve büyük olması, anamnezde derin ven trombozu olması, derin venöz yetersizliğin bulunması, ileri yaş, ülser bölgesi çevresinde yetersiz perforatör venlerin varlığı, geçirilmiş yüzeysel venöz işlem, uzun süredir iyileşmeyen ülser olması, ülser iyileşmesini negatif yönde etkilemektedir. Bunun yanında hipertansiyon, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, obezite, inflamatuar ya da otoimmün hastalık ve sigara kullanımı da venöz ülser iyileşmesini geciktiren risk faktörleridir (15-17). Çalışmamızda, derin venöz yetersizlik etyolojisinde %71.5 oranında posttrombotik sendrom ve travma olduğunu tespit ettik. Derin venöz tutulum hastalarımızın %78.6'sında mevcuttu. Hastalarımızın %32.2'sinde ülserle aynı tarafta daha önceden geçirilmiş girişimsel ya da cerrahi venöz işlem varlığını saptadık.

Venöz ülserde klinik olarak infeksiyon semptomları ve bulgusu olan hasta oranı ortalama % 5'dir (18). Venöz ülserde tabanda koyu kırmızı renk, opak tipte renk değişik

liği, eksüda volümü ve viskozitesinde artış, kırılgranü-lasyon dokusu, ülser kenarını oluşturan ciltte inflamasyon, hiperemi ve lokal ısı artışı, kötü koku (malodor) varlığı, ağrıda artış veya ağrı karakterinde değişiklik, CRP de 10-100 kat artış infeksiyon bulgusu olarak kabul edilmektedir (18-20). Bizim çalışmamızdaki hasta grubu yatırılarak tedavi edilen hastalardan oluştuğundan infeksiyon oranı daha yüksek idi. Hastaların %17.8'inde sellülit mevcuttu. İnfeksiyon için mikroorganizma dikkate alındığında kültürde üreme oranı yaklaşık %95'dir (18). En sık tespit edilen mikroorganizmalar gram + bir bakteri olan *Stafilokok ve gram – basil olan Psödomonas türleridir* (18,21). Biz çalışmamıza sadece kültürde üremesi olan hastaları dahil ettiğimizden, tüm hastaların (%100) kültüründe üreme vardı. Çalışmamızda kültürde en çok üreyen bakteri *psödomonas aeroginosa* idi. Buna takiben sırasıyla *proteus mirabilis, escherichia coli ve stafilokokus aureus* en çok üreyen bakterilerdi. Üreyen bakterilere bakıldığında bunların dirençli suşlar olduğu görülmektedir. Venöz ülserli hastalarda infeksiyon bulgusu ile dirençli suşların varlığı arasında direkt bir bağlantı tespit edilememiştir (18,22). Ancak, infeksiyon gelişmesinde patojen mikroorganizmanın türü önemli olduğu kadar, infeksiyon yükünün de önemli olduğu bilinmektedir (18,23). Virülansı yüksek ve biofilm oluşturma kabiliyeti olan, antibiyotiklere dirençli psödomonas ve stafilokok gibi bakteriler venöz ülser tedavisini güçleştirir (18,24,25).

Antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda ülser iyileşmesinin daha hızlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2). Klinik olarak venöz ülserde infeksiyon varlığının tespitinde, venöz ülser için daha spesifik olduğu düşünülen infeksiyon bulgularını tanımlayan EWMA (European Wound Management Association) protokolü kullanılır (22). Venöz ülserde antibiyotik kullanımı; infeksiyon, tedaviye dirençli uzun süredir iyileşmeyen ülser, virülansı ve biofilm oluşturma kabiliyeti yüksek olan bakterilerin varlığında düşünülmelidir. Yara iyileşme sürecindeki anahtar faktör, mikrobiyal yükü azaltmak için lezyonun derinlemesine temizlenmesi ve bakımındadır (22,26).

Venöz ülser iyileşmesinde, antibiyotik tedavisine ve yara bakımına ek olarak, standart medikal tedavi, elevasyon, elastik bandaj, basınçlı çorap ve ek destek tedavi uygulamaları büyük öneme sahiptir (6). İyileşme sonrası nüksü engellemeye yönelik yapılan idame tedaviler de büyük önem taşır.

Venöz ülserle ilişkili birçok dermatolojik hastalık ve bulgu ülserle eşlik edebilmektedir. Venöz yetmezlikli hastalarda cilt bulguları sebebiyle dermatoloji konsültasyonlarının istemi tüm dermatoloji konsültasyonların %1-6'sını oluşturmaktadır (27). Venöz ülserli hastalarımızın hemen hemen tamamına yakınında hiperpigmentasyon, lipodermatoskleroz ve ödem mevcuttu. Bunun dışında ülser çevresinde %32.1 oranında ekzematöz staz dermatiti ve %25 oranında likenifikasyon gözlemledik.

Bacıklarda görülen alerjik kontakt dermatitin en sık sebebi staz dermatiti, ülser için kullanılan topikal tedaviler, elastik bandaj ve çoraplardır. Ekzematöz staz dermatitli hastaların 1/3'ünde otosensitizasyon veya ekzema disseminasyonu görülür. Otosensitizasyon dermatitine en çok neden olan ekzema türü staz dermatitidir (28). Ekzematöz staz dermatiti olan hastalarımızın 2'sinde (%7.1) ekzema disseminasyonu olduğunu gözlemledik.

Sellülit gibi enfeksiyon bulguları hastalarımızın %17.8'inde görüldü. Bunların dışında hastalarımızın %21.3'ünde onikomikoz tespit edildi. Sáez de Ocariz ve ark. venöz yetmezliği olan hastalara onikomikozun %36.1 oranında eşlik ettiğini bildirmişlerdir (27).

Venöz ülser, kronik venöz yetersizliğinin son evresinde gelişen tedavisi zor klinik bir durumdur. Tedavisi uzun, üstelik tedavi sonrası nüks oranı da bir hayli yüksektir. Venöz ülser oluşumunu tetikleyen posttrombotik sendrom ve venöz yetersizliğin erken evrede teşhisi, takibi ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Venöz yetersizlik ve ülserde; teşhis, takip ve tedavide en iyi sonuçlara ulaşmak için multidisipliner klinik yaklaşım zorunludur.

Etik onam: Bu çalışma tek-merkezli retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışma için üniversitenin etik kurulundan onay alınmıştır (11.10.2021, 192.168.159.32 – 59072).

Yazar Katkıları:

Konsept: Ş.G.

Literatür Tarama: Ş.G., Ş.Ş

Tasarım: Ş.G.

Veri toplama: Ş.G.

Analiz ve yorum: Ş.G.

Makale yazımı: Ş.G.

Eleştirel incelenmesi: Ş.G.

Fon sağlama (mevcut ise): Ş.Ş.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009;49:498-501.
2. Aykut K, Çetinkol Y, Albayrak G, Güzeloğlu M. Venöz ülserlerde bakteri kolonizasyonu ve antibiyoterapinin yara iyileşmesine etkisi. *Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 2012; 22 (2): 107-10.
3. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53:149.
4. Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:171.
5. Dean SM. Cutaneous manifestations of chronic vascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;60(6):567-79.
6. Nelson EA, Jones J. Venous leg ulcers. *BMJ Clin Evid.* 2008;2008:1902.
7. Sermsathanasawadi N, Jieamprasertbun J, Pruekprasert K, Chinsakchai K, Wongwanit C, Ruangsetakit C, et al. Factors that influence venous leg ulcer healing and recurrence rate after endovenous radiofrequency ablation of incompetent saphenous vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):452-57.
8. Binaghi F, Cannas F, Fronteddu PF, Pitzus F. Relation between changes in the microcirculation in the capillaries supplying the toenails and the degree of chronic venous insufficiency. *Minerva Cardioangiol* 1994; 42: 163-68.
9. Phillips TJ, Dover JS. Leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 965-87.
10. Fisher DA. Activated protein C resistance and anticardiolipin antibodies in patients with venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:299-300.
11. Lynch TG, Dalsing MC, Ouriel K, Ricotta JJ, Wakefield TW. Developments in diagnosis and classification of venous disorders: noninvasive diagnosis. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 160-78.
12. Bollinger A, Leu AJ, Hoffmann U, Franzceck UK. Microvascular changes in venous disease: an update. *Angiology* 1997; 48: 27-32.
13. Ibrahim S, MacPherson DR, Goldhaber SZ. Chronic venous insufficiency: mechanisms and management. *Am Heart J* 1996; 132: 856-60.
14. Dormandy A. Pathophysiology of venous leg ulceration. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997; 17 (Suppl. 1): 2-5.
15. Melikian R, O'Donnell TF Jr, Suarez L, Iafrazi MD. Risk factors associated with the venous leg ulcer that fails to heal after 1 year of treatment. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019;7(1):98-105.
16. Gohel MS, Taylor M, Earnshaw JJ, Heather BP, Poskitt KR, Whyman MR. Risk factors for delayed healing and recurrence of chronic venous leg ulcers: analysis of 1324 legs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:74-7.
17. Karanikolic V, Karanikolic A, Petrovic D, Stanojevic M. Prognostic factors related to delayed healing of venous leg ulcer treated with compression therapy. *Dermatologica Sinica* 2015;33:206-9.
18. Dos Santos SLV, Martins MA, do Prado MA, Soriano JV, Bachion MM. Are there clinical signs and symptoms of infection to indicate the presence of multidrug-resistant bacteria in venous ulcers? *J Vasc Nurs.* 2017;35(4):178-86.
19. Franks PJ, Barker J, Collier M, Gethin G, Haesler E, Jawien A, et al. Management of Patients with Venous Leg Ulcer: Challenges and Current Best Practice. *J Wound Care* 2016;25(Suppl 6):S1-67.
20. Aguiar FJ, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LA, Sumita NM, et al. Proteína C reativa: aplicac,~oes clinicas e propostas para utilizac,~ao racional. *Rev Assoc Med Bras* 2013;59(1):85-92.
21. Villegas MV, Blanco MG, Sifuentes-Osornio J, Rossi F. Increasing prevalence of extended-spectrum-beta lactamase among gram-negative bacilli in Latin America - 2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz J Infect Dis* 2011;15(1):34-9.
22. Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJ, et al. EWMA Document: Antimicrobials and Non-healing Wounds—Evidence, Controversies and Suggestions. *J Wound Care* 2013;22(5 Suppl):S1-92.
23. Martins MA, Tipple AFV, Reis C. Ulcera cronica deperna de

pacientes em tratamento ambulatorial: análise microbiológica e de suscetibilidade antimicrobiana. *Cienc Cuid Saude* 2010;9(3):464-70.

24. Cooper RA, Ameen H, Price P, McCulloch DA, Harding KG. A clinical investigation into the microbiological status of "locally infected" leg ulcers. *Int Wound J* 2009;6(6):453-62.
25. Landis SJ. Chronic wound infection and antimicrobial use. *Adv Skin Wound Care* 2008;21:531-40.
26. Alhede M, Alhede M. The biofilm challenge. *EWMA* 2014;14(1):54-8.
27. Sáez de Ocariz MM, Arenas R, Ranero-Juárez GA, Farrera-Esponda F, Monroy-Ramos E. Frequency of toenail onychomycosis in patients with cutaneous manifestations of chronic venous insufficiency. *Int J Dermatol.* 2001;40(1):18-25.
28. Belsito DV. Autosensitization dermatitis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Fredberg IM, Eisen AZ, Wolf K. Newyork, McGraw-Hill, 2003; 1177-80.

Akut Koroner Sendrom ile Gelen Hastalarda Çok Damar Hastalığı ile Monosit/HDL-C Oranı Arasındaki İlişki

The relationship Between Multivessel Disease and Monocyte/HDL-C Ratio In Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome

Kenan TOPRAK¹ ¹ Siverek Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Akut koroner sendromlar tüm dünyada ölümün en sık nedenleri arasındadır. İnflamasyon akut koroner sendrom (AKS) etyolojisi ve patogenezi için önemli bir yere sahiptir. Bugüne kadar inflamasyonu değerlendirmek için bir çok farklı parametre kullanılmıştır. Monosit /HDL-C oranı (MHO) son yıllarda kullanıma giren yeni bir inflamasyon belirteçidir. Çalışmamızın amacı, AKS ile başvuran hastalarda MHO'nun klinik önemini saptamaktır.

Materyal ve metod: Bu retrospektif çalışmaya, akut koroner sendrom tanısıyla kliniğimize başvurmuş ve koroner anjiyografi yapılmış 195 hasta dahil edildi. Tüm hastaların rutin hematolojik ve biyokimyasal parametreleri geriye dönük olarak incelendi. Monosit sayısının HDL kolesterole bölünmesi ile MHO elde edildi. Hastalar MHO tertillerine göre 3 gruba ayrıldı. Her 3 grup, anjiyografik özellikler ve MHO açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Her 3 grup arasında bazal demografik karakteristikler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak, MHO arttıkça 3 damar hastalığı sıklığının da giderek arttığı tespit edildi. (sırasıyla % 12, %33, %52, $p < 0.001$). Korelasyon analizinde yaş ($r = 0.326$, $p < 0.001$) ve MHO'nun ($r = 0.347$, $p < 0.001$) kritik darlık bulunan damar sayısı ile pozitif şekilde korele olduğu tespit edildi. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş (risk oranı: 1.052; %95 güven aralığı: 1.020 - 1.085; $p = 0.001$), MHO (risk oranı: 1.075, %95 güven aralığı: 1.036 - 1.116; $p < 0.001$) ve Diyabetes mellitus (risk oranı: 2.462; %95 güven aralığı: 1.192 - 5.087; $p = 0.015$) çok damar hastalığının bağımsız prediktörleri olarak tespit edildi. MHO sınır değerinin ≥ 19.1 alınması, % 71.9 duyarlılık ve % 61.8 özgüllük ile akut koroner sendromlu hastalarda çok damar hastalığını öngördü.

Sonuç: MHO yeni bir inflamasyon belirteçidir. Çalışmamızda MHO'nun AKS ile başvuran hastalarda çok damar hastalığını bağımsız bir şekilde öngördüğünü tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Monosit/HDL oranı; Akut koroner sendrom; İnflamasyon; Çok damar hastalığı

Abstract

Background: Acute coronary syndromes are among the most common causes of death worldwide. Inflammation has an important place in the etiology and pathogenesis of ACS (acute coronary syndrome). To date, many different parameters have been used to assess inflammation. Monocyte HDL ratio (MHR) is a new marker of inflammation that has come into use in recent years. The aim of our study is to determine the clinical significance of MHR in patients presenting with ACS.

Materials and Methods: In this retrospective study, 195 patients who applied to our clinic with the diagnosis of acute coronary syndrome and underwent coronary angiography were included. Routine hematological and biochemical parameters of all patients were analyzed retrospectively. MHR was obtained by dividing the number of monocytes by HDL cholesterol. The patients were divided into 3 groups according to their MHR tertiles. All 3 groups were compared for angiographic features and MHR.

Results: There was no significant difference between the 3 groups in terms of baseline demographic characteristics. However, it was determined that the frequency of 3-vessel disease increased gradually as MHR increased. (12%, 33%, 52%, respectively, $p < 0.001$). In the correlation analysis, age ($r = 0.326$, $p < 0.001$) and MHR ($r = 0.347$, $p < 0.001$) were positively correlated with the number of vessels with critical stenosis. In the multivariate logistic regression analysis, age (hazard ratio: 1.052; 95% confidence interval: 1.020 - 1.085; $p = 0.001$), MHR (hazard ratio: 1.075, 95% confidence interval: 1.036 - 1.116; $p < 0.001$) and diabetes mellitus (hazard ratio: 2.462; 95% confidence interval: 1.192 - 5.087; $p = 0.015$) were identified as independent predictors of multivessel disease. Taking the MHR cut-off value ≥ 19.1 predicted multivessel disease in patients with acute coronary syndrome, with a sensitivity of 71.9% and a specificity of 61.8%.

Conclusions: MHR is a new marker of inflammation. In our study, we found that MHR independently predicted multivessel disease in patients presenting with ACS.

Keywords: Monocyte/HDL ratio; Acute coronary syndrome; Inflammation; Multivessel disease

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Kenan TOPRAK

Kardiyoloji bölümü, Siverek devlet hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

E-mail: kentoprak@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 04.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 04.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1067425

Giriş

Akut koroner sendrom (AKS) dünyada önemli bir mortalite ve ekonomik yük nedenidir ve dünya çapında yılda >2,5 milyondan fazla hastane yatışlarından sorumludur (1,2). AKS'li hastaların yaklaşık %15'i bir yıl içinde tekrarlayan kardiyovasküler olaylar yaşar (3).

Koroner arter, iyi gelişmiş üç katmanlı bir yapıdır. En içteki katman, dolaşımdaki arteriyel kanla temas eden endotel hücrelerle kaplı olan tunika intima olarak adlandırılır. Endotel hücreleri, sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir vasküler homeostaz mekanizmasına sahiptir ve bu mekanizmanın başarısızlığı aterosklerotik hastalık sürecine yol açar. Çok damar hastalığı, 2.5 mm veya daha fazla çapa sahip iki veya daha fazla ana koroner arterde belirgin darlık (>%70) olarak tanımlanır (4). ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) ile başvuran hastaların yaklaşık %40 ila %50'sinde çok damar koroner arter hastalığı vardır (4).

Aterosklerotik sürecin başlangıcında ve ilerlemesinde inflamasyon, oksidatif stres ve endotelial disfonksiyonun rolü göz önüne alındığında, çeşitli inflamatuvar biyobelirteçlerin koroner arter hastalığının şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5).

Aterosklerotik lezyon bölgesindeki inflamatuvar hücrelerin plak yırtılmasında önemli bir patofizyolojik rolü vardır (6). Çeşitli sitokinlerin ve moleküllerin kaynağı olan dolaşımdaki monositler; trombositler ve endotelial hücrelerle etkileşime girerek inflamatuvar ve protrombotik süreçlerde rol oynar (7). Bu hücreler aynı zamanda aterosklerotik plaklardaki inflamatuvar sürecin en önemli bileşenlerinden biridir. Akut miyokard enfarktüsünün (AMI) akut fazı sırasında yüksek monosit sayısı, plak ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (8), ayrıca monositozun, koroner arter hastalığı (KAH) ve AMI için bağımsız bir belirteç olduğu saptanmıştır (9). Aksine, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), vazorelaksasyona yardımcı olarak, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol oksidasyonuna müdahale ederek ve endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonunu arttırarak endotel hücrelerini korur (10). Son zamanlarda, monosit/HDL-C oranı (MHO), kolayca elde edilebilen laboratuvar belirteçlerinin prediktif ve prognostik değerini tek bir fraksiyonda birleştirerek, kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır (11). Sonuç olarak MHO, monositlerin proinflamatuar etkisi nedeniyle oksidatif stresi ve HDL-C'nin antioksidan ve antiinflamatuvar etkisini birleştirir (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda MHO ve akut koroner sendrom arasındaki ilişki ortaya konmuştur (13). Akut koroner sendromlu hasta popülasyonunda, MHO, stent trombozunun ve hastane içi gelişen major kardiyak olayların yanı sıra mortalitenin bir göstergesi olduğu ortaya konmuştur (14). Çalışmalar ayrıca MHO ve aterosklerotik damar yaygınlığı ve ve ateroskleroz yükü arasındaki ilişkiyi incelemiştir (11). Ancak MHO ile kritik darlık ulunan damar sayısı arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar nispeten yetersiz ve çelişkilidir. Biz bu çalışmamızda, akut koroner sendrom ile anjiyografi yapılan hastalarda MHO ile kritik darlık bulunan damar sayısı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma popülasyonu

Bu geriye dönük çalışmada kliniğimize AKS tanısı ile başvuran ve KAG (koroner anjiyografi) yapılmış olan 195 ardışık hasta dahil edildi. AKS tanısı için güncel kılavuzlar kullanıldı. Daha önce bilinen KAH, ciddi kalp kapağı hastalığı, malignite, akut enfeksiyon, antihiperlipidemik tedavi alan, ciddi karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tip 2 diyabetes mellitus, açlık kan şekeri seviyesi ≥ 126 mg / dL ve/veya hastanın daha önce diyabet tanısı alınması ve tedavi edilmesi olarak tanımlandı. Sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ya da antihipertansif tedavi kullanıyor olmak ve/veya bilinen hipertansiyona sahip olmak hipertansiyon olarak tanımlandı. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul tarafından onaylandı (tarih: 24.01.2022, no: 22/02/16) ve Helsinki Bildirgesi'nin kurallarına uygun olarak uygulandı.

Biyokimyasal analiz

Merkezimize akut koroner sendromla başvuran hastaların retrospektif olarak geçmiş laboratuvar kayıtları tarandı. Anjiyografi öncesi hastalardan periferik venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı parametrelerini ölçmek için otomatik bir kan hücresi sayacı (Beckman Coulter analizörü, California, ABD) kullanıldı. Kreatinin, C-reaktif protein (CRP), Na, K, albümin, ürik asit, trigliserit, HDL-C, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), hemogram dahil olmak üzere kan biyokimyasal parametrelerinin seviyeleri ölçüldü. Her hastanın monosit/HDL-C oranı ilk başvuru anındaki monosit sayısı ve HDL kolesterol değeri baz alınarak hastalardan alınan venöz kan örnekleri üzerinden standart laboratuvar yöntemleri kullanılarak analiz edilen kayıtlı kan sonuçları üzerinden hesaplandı. Hastalar monosit/HDL-C oranına göre 3 tertile ayrıldı: grup 1 (MHO = 10.6 ± 2.7 olanlar), grup 2 (MHO = 18.2 ± 2.0 olanlar ve grup 3 (MHO = 31.0 ± 7.7).

Koroner anjiyografi

Tüm hastalara standart Judkins tekniği ile femoral veya radial yaklaşımla koroner anjiyografi yapıldı. Tüm hastaların kayıtlı anjiyografik görüntüleri iki bağımsız kardiyolog tarafından değerlendirildi. Aterosklerotik damarlar görsel olarak ciddi obstrüksiyon varlığına göre numerik olarak sınıflandırıldı. Majör epikardiyal arterlerde %70 ve üzeri darlık, kritik damar hastalığı olarak adlandırıldı.

İstatistiksel analiz

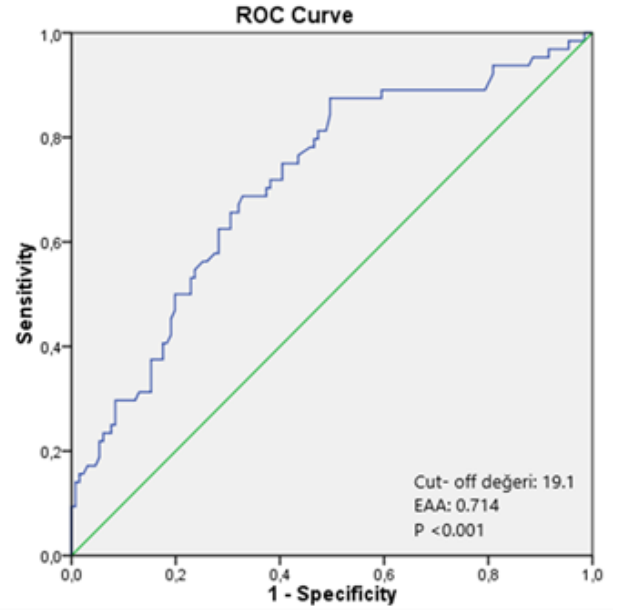
Tüm istatistiksel hesaplamalar için Sosyal Bilimler için İstatistik Programı 20 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD veya median (25-75. çeyreklikler) olarak ifade edildi ve dağılıma göre Student t veya Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve sayı olarak ifade

edildi ve Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin korelasyonunu belirlemek için Spearman veya Pearson korelasyon katsayıları kullanıldı. 3 damar hastalığının bağımsız prediktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. MHO'nun 3 damar hastalığını öngörmedeki kesme (cut-off) değerinin belirlenmesi için Receiver operating characteristics (ROC) eğrisi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 195 hasta dahil edildi. Hastalar MHO tertillerine göre 3 gruba ayrıldı. Grupların bazal karakteristik, laboratuvar ve anjiyografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Gruplar arasında bazal demografik özellikler açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ancak, MHO arttıkça hastalarda çok damar hastalığı bulunma sıklığının da giderek arttığı tespit edildi (sırasıyla % 12, %33, %52, $p < 0.001$). MHO düşük olanlarda kandaki HDL oranı daha yüksek idi (1., 2., 3. tertillerde sırasıyla 40.2 ± 11.3 , 34.1 ± 5.0 , 30.2 ± 7.1 , $p < 0.001$). Ayrıca lenfosit ve monosit sayısı çok damar hastalığı olanlarda daha yüksek idi ($p < 0.001$). Yapılan korelasyon analizinde, Monosit/HDL oranı ile çok damar hastalığı ($r = 0.347$, $p < 0.001$) ve yaş ($r = 0.326$, $p < 0.001$) arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu (Tablo 2). Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş (risk oranı: 1.052; %95 güven aralığı: 1.020 - 1.085; $p = 0.001$), MHO (risk[odds] oranı: 1.075, %95 güven aralığı: 1.192 - 5.087; $p < 0.001$) ve diyabetes mellitus (risk oranı: 2.462; %95 güven aralığı: 1.192 - 5.087; $p = 0.015$) çok damar hastalığının bağımsız prediktörleri olarak tespit edildi (Tablo 3).

MHO sınır değerinin ≥ 19.1 alınması, % 71.9 duyarlılık ve % 61.8 özgüllük ile akut koroner sendromlu hastalarda çok damar hastalığını öngördürdü (Şekil 1).



Şekil 1. Monosit/HDL Oranının çok damar hastalığını öngördürmedeki ROC (receiver operating characteristics) eğrisi analizi, Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda başvuru sırasındaki monosit sayısı/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) oranı (MHO) eşik değerinin 19.1 den büyük olması % 71.9 duyarlılık ve % 61.8 özgüllük ile çok damar hastalığını öngördürür, EAA:eğri altında kalan alan

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	1.Tertil n=65	2.Tertil n=65	3.Tertil n=65	P
Değişkenler	10.6 ± 2.7	18.2 ± 2.0	31.0 ± 7.7	
Yaş,yıl	60.4 ± 11.9	60.7 ± 12.4	61.8 ± 11.5	0.796
Cinsiyet, erkek (%)	37 (56)	51 (78)	47 (72)	0.23
Hipertansiyon (%)	35 (53)	39 (60)	38 (58)	0.761
Diabet (%)	17 (26)	21 (32)	19 (29)	0.743
Sigara (%)	33 (50)	47 (72)	45 (69)	0.22
Glukoz (mg/dl)	161.2 ± 98.4	154.7 ± 70.0	144.1 ± 58.8	0.449
Kreatinin (mg/dl)	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.067
Ürik asit (mg/dl)	5.1 ± 1.7	5.3 ± 1.3	5.6 ± 2.0	0.225
Albumin (g/dl)	4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.3	0.728
Trigliserid (mg/dl)	184.1 ± 140.5	175.4 ± 80.7	217.3 ± 139.5	0.128
HDL (Yüksek dansiteli Kolesterol) (mg/dl)	40.2 ± 11.3	34.1 ± 5.0	30.2 ± 7.1	0.000
LDL (Düşük dansiteli Kolesterol) (mg/dl)	101.5 ± 39.2	115.8 ± 36.7	110.8 ± 37.8	0.100
C- reaktif protein (mg/dL)	1.0 ± 2.5	0.8 ± 1.1	1.0 ± 1.3	0.714
Hematokrit (%)	41.8 ± 6.0	43.6 ± 5.5	42.9 ± 5.9	0.189
Hemoglobin (gr/l)	13.2 ± 2.0	13.9 ± 1.8	13.7 ± 2.1	0.069
Platelet (10 ⁶ /µL)	266.7 ± 71.8	266.4 ± 61.3	274.2 ± 80.0	0.779
Nötrofil(10 ⁶ /µL)	6507 ± 2773	7799 ± 3327	7168 ± 4325	0.117
Lenfosit(10 ⁶ /µL)	1752 ± 739	2223 ± 837	2782 ± 1042	<0.001
Monosit(10 ⁶ /µL)	444 ± 155	654 ± 115	1168 ± 933	<0.001
3 damar hastalığı (%)	8 (12)	22 (33)	34 (52)	<0.001

MHO: Monosit/HDL Oranı

Tablo 2. Çok damar hastalığı ile MHO ve yaş arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Değişkenler	r	p
Monosit/HDL Oranı	0.347	<0.001
Yaş	0.326	<0.001

Tablo 3. Çok damar hastalığının bağımsız öngördürücülüğünü gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	OR (% 95 güven aralığı)	p
Yaş	1.052 (1.020 – 1.085)	0.001
Diabet	2.462 (1.192 – 5.087)	0.015
Monosit/HDL Oranı	1.075 (1.036 – 1.116)	<0.001

Tartışma

Bu çalışmamızda, akut koroner sendrom ile gelen hastalarda başlangıç MHO'nun 3 damar hastalığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdik. Aynı zamanda, MHO değeri attıkça, yaş ve çok damar hastalığı oranının da arttığı görüldü. MHO parametresinin, AKS hastalarında, çok damar hastalığı için bağımsız birer risk faktörü olabileceği saptandı.

Ateroskleroz, kan akışı bozukluğu bölgelerinde ortaya çıkan, iyileşmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (15). Kolesterol içeren plazma lipoproteinlerinin bu bölgelerde subendotelial tutulması ve akış aracılı inflamatuvar değişiklikler endotel hücrelerinde aterojenik süreci tetiklediği düşünülmektedir (15,16). Bu aterosklerotik plağın merkezinde monositlerden türetilen makrofajlar, oksitlenmiş LDL'yi sindirerek ve tehlikeli köpük hücrelerini oluşturarak aktif rol alırlar. Monosit sayısının aterosklerozda plak oluşumu ve ilerlemesinin bağımsız ve anlamlı bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (17). Bath ve arkadaşları sağlıklı bireylerden ve hiperkolesterolemili hastalardan alınan monositlerin migrasyon özelliklerini incelemiş ve hiperkolesterolemik hastalardan elde edilen monositlerin sağlıklı bireylerden elde edilen monositlerden çok daha iyi göç ettiğini bulmuştur (18). Monositlerin aksine HDL-C, LDL oksidasyonunu engeller ve antiinflamatuvar, antioksidan, antitrombotik ve faydalı vasküler etkilere sahiptir (19). HDL-C oranı arttıkça orantılı olarak bu özelliklerin daha da arttığı ortaya konulmuştur (20). Kandaki beyaz kan hücresi sayımlarındaki farklılıklar, inflamatuvar durumla ilişkilidir ve bunların kardiyovasküler hastalıklardaki öngördürücülüğü ve prognostik değeri daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (21).

Yüksek monosit sayısı ve düşük HDL-C düzeylerinin inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili olabileceği gösterilmiş (19) ve MHO'nun kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir (13). Bazı çalışmalarda, yüksek MHO değerleri olan primer perkütan koroner girişim (pPCI) ile tedavi edilen ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarda stent trombozu oranının 2.2 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda MHO, stent trombozunun bağımsız bir öngördürücüsü olarak rapor edilmiştir (14). Bir sistemik inflamasyon belirteci olarak serum CRP seviyeleri ile ve MHO arasındaki ilişki, primer PCI ile tedavi edilen STEMI hastalarında da ortaya

konulmuştur (22,23). Koroner anjiyografi uygulanan ve koroner aterosklerozun ciddiyeti ve karmaşıklığının SYNTAX skoru (SXskor) ile değerlendirildiği stabil KAH hastalarında, MHO ve CRP seviyeleri pozitif olarak korele olduğu saptanmıştır (r= 0.390) ve yüksek SXskoru≥23 olan stabil KAH hastalarında anlamlı olarak MHO daha yüksek bulunmuştur (24). Ayrıca MHO'nun koroner aterosklerozun yükü ile bağımsız olarak ilişkili olduğu, MHO'nin SYNTAX skoru (r= 0.371) ve CRP seviyesi (r= 0.336) ile önemli ölçüde ilişkili olduğu doğrulanmıştır (24). Ayrıca, MHO'nin her birim yükselmesi, yüksek SXskor riskinde %8.3'lük bir artışla ilişkilendirilmiştir (23). Başarılı bir çıplak metal stent uygulanan angina pektorisli hastalarda, en yüksek MHO'sı olanlarda restenoz oranı, en düşük MHO'sı olan hastalardan daha yüksek olduğu saptanmış, MHO'nun prosedür öncesi değerinin stent restenozunun bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (25).

Özellikle, MHO ve CRP düzeylerinin prosedür öncesi değerleri, stent içi restenozda, çıplak metal stent implantasyondan sonra stabil veya stabil olmayan angina pektorisli olan stent dışı restenoz hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (26). Ayrıca MHO, yüksek CRP ve ürik aside ek olarak stent içi restenozun bağımsız bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır (27). Açık göz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MHO'nin STEMI hastalarında hastane mortalitesi, uzun vadeli mortalite, hastane içi majör advers kardiyak olaylar (MACE) ve uzun vadeli MACE'in bağımsız bir öngördürücüsü olduğu da gösterilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, bu parametrelerin hiçbiri tek başına ele alındığında monosit sayısı veya HDL-C ile ilişkili bulunmamıştır (28,29). Çetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MHO değerleri yüksek olan AKS'li hastalarda, hastane içi ve uzun süreli MACE oluşumu, MHO değeri düşük olan AKS hastalarına kıyasla 1.4 kat daha yüksek bulunmuştur (23). Balta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, başarılı akım sağlanan hastalara kıyasla no-reflow fenomeni gelişen STEMI hastalarında anlamlı olarak daha yüksek MHO değerleri gözlenmiş; bu hastalarda, pPCI'den sonra, MHO seviyeleri, no-reflow fenomeninin bağımsız öngördürücüsü olarak rapor edilmiştir (30). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, selektif koroner anjiyografi yapılan hastalarda, MHO'nun yüksek olduğu grupta, olaysız sağkalım oranları daha yüksekti ve MHO, bu hastalarda MACE riskinin artmasıyla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Ancak, yazarlar MHO'nin MACE'lerin bağımsız bir öngörücüsü olmasına rağmen, prognostik etkisinin monosit sayımından üstün olmadığını belirtmişlerdir (29). Yapılan bir çalışmada STEMI hastalarında MHO'nun trombus tükü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30). Anjiyografik olarak orta dereceli koroner stenozu için fraksiyonel akım rezerv ölçümü yapılan hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışma, hemodinamik olarak anlamlı lezyonları olan (fraksiyonel akım rezerv değeri ≤0.80) hastalarda MHO değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yazarlar, MHO'nun fonksiyonel olarak anlamlı anjiyografik olarak orta dereceli koroner arter stenozunun bağımsız bir öngörücüsü olduğunu bildirmiştir (32).

Biz çalışmamızda çok damar hastalığı yaş ile MHO arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduk. Ayrıca HDL , lenfosit ve monosit sayıları ile çok damar hastalığı arasında anlamlı ilişki saptadık. Akut koroner sendromla gelen hastalarda yaş ve aterosklerotik yük arasında daha önceki çalışmalarda pozitif ilişki ortaya konmuştur (33). Ancak akut koroner sendrom başvuran hastalarda çok damar hastalığı ile MHO arasında literatürde çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Çetin ve ark.'nın yaptığı çalışmada çok damar hastalığı ile MHO arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (23) . Bunun aksine Oylumlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada çok damar hastalığı ile MHO arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (12). Biz kendi çalışmamızda Cetin ve ark.'nın yaptığı çalışmayla uyumlu olarak çok damar hastalığı olanlarda daha yüksek seviyelerde MHO saptadık (23). Ayrıca ilginç olarak 3. tertilde literatürle uyumsuz olarak daha yüksek lenfosit oranları saptadık. Bunun nedeni her ne kadar kesin olmasa bile , akut inflamasyona reaktif bir cevap olabilir çünkü yapılan çalışmalarda akut koroner sendromda CD4 T hücrelerinin plak anstabilitesinde rol aldığı gösterilmiştir (34). Ek olarak hem lenfositler hem de monositler, aterosklerotik sürecin başlatılmasında ve ilerlemesinde çok önemli bir role sahip olduğu daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (35). Ayrıca çalışmamızda MHO'na ek olarak yaş ve diyabetin de çok damar hastalığının bağımsız prediktörleri olarak saptadık. Bu bulgumuz literatür ile uyumluydu (36).

MHO ile çok damar hastalığı arasındaki ilişkinin altında yatan kesin mekanizmalar bilinmemektedir. Önceki çalışmaların gösterdiği gibi, ateroskleroz endotel hücrelerinin yapışma molekülünü aktive eder ve mononükleer hücrelere bağlanır. Monositler arter endoteline bağlandıklarında köpük hücreleri oluşturmak için intimaya girerler (37). Aktive monositler hasarlı veya aktive endotel ile etkileşime girer ve lezyonel makrofaj birikimini ve plak makrofaj içeriğini etkiler , bu da monosit kemotaktik protein 1 ligandı, vasküler hücre adezyon molekülü 1 ve hücreler arası adezyon molekülü 1 dahil olmak üzere bazı proinflamatuvar aracı moleküllerin aşırı ekspresyonuna yol açar. Monositler, sonunda oksitlenmiş LDL-C'yi yutan ve ilk köpüklü hücreleri oluşturan makrofajlara farklılaşır (38). HDL-C molekülleri makrofaj göçünü engeller ve bu hücrelerden kolesterol kalıntılarını giderir. HDL-C, hematopoietik sistemdeki hematopoietik kök hücreleri ve multipotent progenitör hücre proliferasyonunu baskılar (38). HDL-C, monositleri inhibe ederek, aktive edilmiş monosit yapışmasını, yayılmasını ve monositlere farklılaşan progenitör hücrelerin proliferasyonunu kontrol eden mekanizmalarda rol oynar (39). Anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif etkilerinin yanı sıra HDL, endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırarak vazodilatasyonu da destekler (40). Bu nedenle, monositler proinflamatuvar ve prooksidan etkiler gösterir, ancak HDL-C bu süreçleri tersine çevirme faktörü olarak işlev görür.

Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Birincisi tek merkezli ve görece olarak az sayıda hasta ile yapılmasıdır. İkinci

olarak, koroner anjiyografik değerlendirmenin görsel yorumlama ile yapılmasıdır. Üçüncü olarak, koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetinin göstergesi olan skorlamalar ile karşılaştırma yapılması makalemize daha fazla katkı sağlayabilirdi. Ayrıca akut koroner sendrom hastaları dışında, stabil anjina pektorisli hastalarda da enflamatuvar parametreler ile beraber MHO parametrelerinin değerlendirilmesi bu konunun açıklığa kavuşmasında fayda sağlayabilir (41).

Sonuç

Koroner arter hastalığı olan hastalarda daha yüksek MHO ve çok damar hastalığı artan MHO'nun ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesi ve sonuçta ortaya çıkan kardiyovasküler olaylar için bir öngörücü olabileceğini desteklemektedir. Bu bağlamda, MHO çok damar hastalığını öngörmede etkili olduğundan bu oranın daha yüksek olduğu sağlıklı popülasyonda koruyucu tedavilerin daha da yoğunlaştırılması, ileride gerçekleştirilecek kardiyovasküler olayları önlemede etkili bir strateji olabilir.

Etik onam: Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul tarafından onaylandı (tarih: 24.01.2022, no: 22/02/16) ve Helsinki Bildirgesi'nin kurallarına uygun olarak uygulandı.

Yazar Katkıları:

Konsept: K.T.

Literatür Tarama: K.T.

Tasarım: K.T.

Veri toplama: K.T.

Analiz ve yorum: K.T.

Makale yazımı: K.T.

Eleştirel incelenmesi: K.T.

Fon sağlama (mevcut ise): K.T.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Makki N, Brennan TM, Girotra S. Acute coronary syndrome. J Intensive Care Med. 2015 ;30(4):186-200
2. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. BMJ. 2003 ;326(7401):1259-61.
3. Wachira JK, Stys TP. Cardiovascular disease and bridging the diagnostic gap. S D Med. 2013 ;66(9):366-9.
4. Mehta SR, Bossard M. Acute Coronary Syndromes and Multivessel Disease: Completing the Evidence. JACC Cardiovasc Interv. 2020 ;13(13):1568-1570.
5. Sager HB, Nahrendorf M. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2016;60:185-93.
6. Fiechter M, Ghadri JR, Jaguszewski M, Siddique A, Vogt S, Haller RB, et al. Impact of inflammation on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013 ;14(11):807-14.
7. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. J Leukoc Biol. 2006;80:1156-6

8. Nozawa N, Hibi K, Endo M, Sugano T, Ebina T, Kosuge M, et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2010 ;74(7):1384-91.
9. Afiune Neto A, Mansur Ade P, Avakian SD, Gomes EP, Ramires JA. Monocitose é um marcador de risco independente para a doença arterial coronariana [Monocytosis is an independent risk marker for coronary artery disease]. *Arq Bras Cardiol*. 2006 ;86(3):240-4.
10. Kuvin JT, Rămet ME, Patel AR, Pandian NG, Mendelsohn ME, Karas RH. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am Heart J*. 2002 ;144(1):165-72.
11. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Cetin ZG, et al. Relation Between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio With Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. *Am J Cardiol*. 2015 1;116(11):1685-9.
12. Oylumlu M, Oylumlu M, Arik B, Demir M, Ozbek M, Arslan B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol and lymphocyte to monocyte ratios are predictors of in-hospital and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome. *Int J Clin Pract*. 2021 ;75(5):e13973.
13. Wu TT, Zheng YY, Chen Y, Yu ZX, Ma YT, Xie X. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as long-term prognostic marker in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis*. 2019 22;18(1):180.
14. Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, Aydin S, Topaloglu S, Aras D, et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. 2015;9(10):967-77.
15. Uno K, Nicholls SJ. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in atherosclerosis. *Biomark Med*. 2010 ;4(3):361-73.
16. Usalp S, Altuntaş E, Bağirtan B, Yücel E, Bayraktar A, Özdemir B, ve ark. İlk Defa Akut Koroner Sendromla Başvuran Diabetes Mellituslu Hastalarda Enflamatuvar Parameteler ve Homosistein İkilemi. *MN Kardiyoloji*. 2021; 28(4):206-212.
17. Tabas I, García-Cardeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*. 2015 ;209(1):13-22.
18. Bath PM, Gladwin AM, Martin JF. Human monocyte characteristics are altered in hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 1991 ;90(2-3):175-81.
19. Kuvin JT, Rămet ME, Patel AR, Pandian NG, Mendelsohn ME, Karas RH. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am Heart J*. 2002 ;144(1):165-72.
20. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol*. 1999 ;84(3):252-7.
21. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005 ;45(10):1638-43.
22. Açıköz SK, Açıköz E, Şensoy B, Topal S, Aydoğdu S. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J*. 2016;23(5):505-512.
23. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, Aydin S, Topaloglu S, Kisacik HL, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016 ;25(11):1077-1086.
24. Akboga MK, Balci KG, Maden O, Ertem AG, Kirbas O, Yayla C, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. *Biomark Med*. 2016;10(4):375-83.
25. Tok D, Turak O, Yayla Ç, Ozcan F, Tok D, Çağlı K. Monocyte to HDL ratio in prediction of BMS restenosis in subjects with stable and unstable angina pectoris. *Biomark Med*. 2016 ;10(8):853-60.
26. Yilmaz S, Akboga MK, Sen F, Balci KG, Aras D, Temizhan A, et al. Usefulness of the monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio to predict bare metal stent restenosis. *Biomark Med*. 2016 ;10(9):959-66.
27. Ucar FM. A potential marker of bare metal stent restenosis: monocyte count - to- HDL cholesterol ratio. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 ;16(1):186.
28. Balta S, Celik T, Ozturk C, Kaya MG, Aparci M, Yildirim AO, et al. The relation between monocyte to HDL ratio and no-reflow phenomenon in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2016 ;34(8):1542-7.
29. Zhang Y, Li S, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y, et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography. *Ann Med*. 2016 ;48(5):305-12.
30. Balta S, Celik T, Ozturk C, Kaya MG, Aparci M, Yildirim AO, et al. The relation between monocyte to HDL ratio and no-reflow phenomenon in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2016 ;34(8):1542-7.
31. Arisoy A, Altunkaş F, Karaman K, Karayakalı M, Çelik A, Ceyhan K, et al. Association of the Monocyte to HDL Cholesterol Ratio With Thrombus Burden in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Nov;23(8):992-997.
32. Brunetti ND. 'Hot stuff': inflammatory lymphocyte populations in acute coronary syndrome. *Cell Mol Immunol*. 2015 ;12:513-4.
33. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-1695.
34. Burgess S, Juergens CP, Yang W, Shugman IM, Idris H, Nguyen T, et al. Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2021 ;323:13-18.
35. Combadière C, Potteaux S, Rodero M, Simon T, Pezard A, Esposito B, et al. Combined inhibition of CCL2, CX-3CR1, and CCR5 abrogates Ly6C(hi) and Ly6C(lo) monocytosis and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation*. 2008; 117:1649-57.
36. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1541-51.

37. Westerterp M, Gourion-Arsiquaud S, Murphy AJ, Shih A, Cremers S, Levine RL, et al. Regulation of hematopoietic stem and progenitor cell mobilization by cholesterol efflux pathways. *Cell Stem Cell*. 2012;11(2):195–206.
38. Ansell BJ, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G, et al. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation*. 2003 2;108(22):2751-6.
39. Yvan-Charvet L, Pagler T, Gautier EL, Avagyan S, Siny RL, Han S, et al. Tall AR.ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. *Science*. 2010;328(5986):1689–93.
40. Kuvin JT, Rämetsä ME, Patel AR, Pandian NG, Mendelsohn ME, Karas RH. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am Heart J*. 2002;144(1):165–72.
41. Usalp S, Altuntaş E, Bağirtan B, Yücel E, Bayraktar A. Stabil Anjina Pectoris ile Başvuran Hastalarda Koroner Yavaş Akımın Klinik ve Laboratuvar Belirleyicileri. *CBU-SBED*. 2021;8(4):691-696.

Evaluation of Platelet Transfusions Practice: Results of at a Tertiary Healthcare Center in Turkey

Trombosit Transfüzyonu Uygulamasının Değerlendirilmesi: Türkiye'de Üçüncü Basamak Sağlık Merkezi Sonuçları

Ahmet SEYHANLI¹ , Cagatay CAKIR² , Fatih DEMIRKAN³ ,
Guner Hayri OZSAN³ , Inci ALACACIOGLU³ 

¹Department of Hematology, Sivas Numune Hospital, Sivas, TURKEY

²Department of Internal Medicine, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

³Department of Hematology, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Abstract

Background: Platelet transfusion is an effective method used to prevent and treat bleeding in thrombocytopenic patients. The impact of platelet transfusion without respecting the ABO compatibility on platelet transfusion refractoriness is debated. We aimed to evaluate platelet transfusions practice at our tertiary care hospital.

Materials and Methods: We analyzed 849 hematology-oncology patients who underwent platelet transfusion at Dokuz Eylül University Hospital between January 2014 and December 2020. Case under the age of 18 were excluded from the study. We retrospectively assessed the demographic data of selected cases, the types of transfusion products employed, and patients' laboratory parameters.

Results: Hematology-oncology patients accounted for 44.6% (n=849) of the transfusions. Much of the remainder is used in the emergency department 11.7% (n=224) and intensive care 6.8% (n=131). Eight hundred and forty-nine hemato-oncological patients were retrospectively identified between 2014 and 2020. The median age was 60 (18–91) years, with 44.6% women. ABO-identical platelet transfusions were 93.6%. Eighty-one percent of platelets were transfused to patients with counts $< 25 \times 10^6 \mu\text{L}$. Post transfusion the next day, platelet count increment $< 10 \times 10^6 \mu\text{L}$ was 31.6%, 37.5%, 30.0% for ABO compatible, ABO major incompatible, and ABO minor incompatible, respectively.

Conclusions: We conclude that platelet transfusions should always be made to only ABO identical platelets whenever possible. As with every blood product transfusion, comprehensive and practical national policies should be developed based on international guidelines for causing minimum side effects and maximum efficacy for platelet transfusion.

Key Words: Platelet transfusion, ABO blood group, Refractoriness, ABO compatibility

Öz.

Amaç: Trombosit transfüzyonu trombositopenik hastalarda kanamayı önlemek ve tedavi etmek için kullanılan etkili bir yöntemdir. ABO uyumluluğu gözetilmeksizin trombosit transfüzyonunun trombosit transfüzyon refrakterliği üzerindeki etkisi tartışılmalıdır. Üçüncü basamak hastanemizde ABO ile uyumlu olan ve olmayan trombosit transfüzyonu uygulamalarımızı değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi'nde Ocak 2014 ile Aralık 2020 tarihleri arasında trombosit transfüzyonu yapılan 849 hematoloji-onkoloji hastasını analiz ettik. 18 yaş altı olgular çalışma dışı bırakıldı. Seçilmiş vakaların demografik verilerini, kullanılan transfüzyon ürünlerinin uygunlukları ve hastaların laboratuvar parametrelerini geriye dönük olarak değerlendirdik.

Bulgular: Transfüzyon yapılan hastaların %44,6'sını (n=849) hematoloji-onkoloji hastaları oluşturdu. Transfüzyon uygulamalarının %11,7'si (n=224) acil serviste ve %6,8'i (n=131) yoğun bakım ünitelerinde uygulandı. 2014 ve 2020 yılları arasında 849 hemato-onkolojik hasta geriye dönük olarak tarandı. Ortanca yaş 60 (18–91) idi ve %44,6'sı kadındı. ABO-tam uyumlu trombosit transfüzyonları %93,6 idi. Trombositlerin %81'i, sayısı $< 25 \times 10^6 \mu\text{L}$ olan hastalara transfüze edildi. Transfüzyondan bir sonraki gün, trombosit sayısı artışı $< 10 \times 10^6 \mu\text{L}$, sırasıyla ABO uyumlu, ABO majör uyumsuz ve ABO minör uyumsuz için sırasıyla %31,6, %37,5, %30,0 idi.

Sonuç: Trombosit transfüzyonlarının mümkün olduğunca sadece ABO ile uyumlu trombositlere yapılması gerektiği sonucuna vardık. Her kan ürünü transfüzyonunda olduğu gibi, trombosit transfüzyonunda da minimum yan etki ve maksimum etkinliğe neden olmak için uluslararası kılavuzlara dayalı kapsamlı ve pratik ulusal politikalar geliştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Trombosit transfüzyonu, ABO kan grubu, refrakterlik, ABO uyumluluğu

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Ahmet ŞEYHANLI
Department of Hematology
Institute/University/Hospital Republic of
Turkey Ministry of Health Sivas Provincial
Health Directorate Sivas Numune Hospital
Sivas, TURKEY

E-mail: ahmet8563@yahoo.com

Received / Geliş tarihi: 01.02.2022

Accepted / Kabul tarihi: 02.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1066407

Introduction

Platelet transfusion is a standard and effective therapy for preventing and treating bleeding in different thrombocytopenic patients. Indications for platelet use vary. Cameron et al. showed that hematology-oncology patients accounted for 67% of the platelet transfusions (1). Much of the remainder is used in cardiac surgery (7–10%) and intensive care (5–9%) (2). Two forms of platelet products for transfusion are whole blood platelets and apheresis platelets. Apheresis Platelet concentrates are obtained from single donor apheresis platelets (SDAP). Random donor platelets (RDP) are obtained from 4 to 6 units of pooled donor whole blood with the use of Buffy-coat (BC) and platelet-rich plasma (PRP) method. The main reason for preferring RDP use is the low cost and recycling of blood resources. Patients receiving SDAP have significant amounts of donor plasma that can cause a higher risk of hemolytic reactions and acute lung injury but a lower risk of transmitting infectious disease due to fewer donor exposures. Both RDP and SDAP can be preserved in plasma or special platelet additive solutions (PAS) (3). Consensus remains elusive on the best transfusable platelet product. Refractoriness to platelet transfusion is the inability to reach the platelet count with transfusion. The two causes of refractoriness are immune and non-immune. Among immune-related refractoriness, antibodies against HLA antigens are the primary cause. Non-immune causes implicate splenomegaly, fever, and ABO incompatibility (4, 5). Ogasawara K. et al. genetically determined ABO antigens on the surface of platelets (6). Human platelets do not express any rhesus (Rh) antigens. The Rh type of a platelet product causes no problem for transfusion incompatibility directly; however, potential sensitization to Rh antigens on residual red cells in the platelet product should be avoided. There is no unanimity of the clinical significance of ABO-incompatible platelet transfusion. Several studies have shown the superiority of the transfusion response with ABO identical platelets to ABO-incompatible (7–9), though it is currently not standard of procedure. A survey of a high number of North American laboratories reported a lack of a clear policy regarding the use of ABO-incompatible platelets by 17% of transfusion services (10). We evaluated platelet transfusions practice at the 9 Eylul University Hospital in Turkey.

Materials and Methods

Eight hundred forty-nine (platelet-transfused hematology-oncology patients) were analyzed from January 2014 to December 2020 at the 9 Eylul University Hospital in Turkey. Case under the age of 18 were excluded from the study. The selected cases' demographics data, the types of transfusion products used, and patients' laboratory parameters were retrospectively evaluated. Platelet ABO matching categories were as defined below: ABO-identical platelet, donor and recipient have the same ABO platelet antigens and plasma antibodies; ABO minor mismatch, donor's plasma ABO antibo-

dies show incompatibility with recipient's platelet ABO antigens, and ABO major mismatch, incompatibility of donor's platelet ABO antigens with recipient's plasma ABO antibodies. The study protocol was approved by Dokuz Eylul University Ethics Committee (01/02/2021, 2021/03–48).

Statistical Analysis

Data were analyzed statistically using Windows software SPSS v24.0. Descriptive statistics were made. Parametric data are presented as mean \pm standard deviation, non-parametric data as median, categorical data as a percentage.

Results

Hematology-oncology patients accounted for 44.6% (n=849) of the transfusions. Much of the remainder is used in the emergency department (11.7%, n=224) and intensive care (6.8%, n=131) (Table 1).

Table 1. Total percentage of patients by clinics

Clinics	No. (%)
Hemato-oncology	849 (44.6)
Emergency department	224 (11.7)
Intensive care unit	131 (6.8)
Cardio-vascular surgery	98 (5.1)
Gastroenterology	66 (3.4)
Others	535 (28.1)
Total	1903 (100)

Eight hundred and forty-nine hemato-oncological patients were identified between 2014 and 2020 retrospectively. The median age was 60 (18–91) years with 379 (44.6%) women and 470 (55.4%) men. The most common group aged 50-69 years (47.8%) was transfused with platelets. A total of 381 (44.9%) apheresis and 468 (55.1%) whole blood-derived cases were transfused. According to the ABO blood group, 385 (45.3%) patients were A, 145 (17.1%) were B, 64 (7.5%) were AB, and 255 (30%) patients were in the O group. Seven hundred and seventy 770 (90.7%) patients were Rh-positive, and 79 (9.3%) were Rh-negative. Table 2 shows further details about demographic characteristics. Of these, 795/849 (93.6%) patients were classified as ABO compatible, 30/849 (3.5%) as major incompatibility, and 24/849 (2.8%) as minor incompatibility. Table 3 lists characteristics of patients regarding whether they received ABO and Rh compatibility of platelet transfusions. Eighty-one percent of PLTs were transfused to patients with counts $< 25 \times 10^6 \mu\text{L}$; 4.5% of patients had counts $> 50 \times 10^6 \mu\text{L}$. Routine monitoring of next-day platelet count increment for all patients is illustrated in Table 4. Post transfusion next day, platelet count increment $< 10 \times 10^6 \mu\text{L}$ was 31.6%, 37.5%, 30.0% for ABO compatible, ABO major incompatible, and ABO minor incompatible, respectively. Table 5 lists the distribution of post platelet transfusion increment for ABO compatibility.

Table 2. Baseline patient characteristics

Baseline patient characteristics	No. (%)
Sex	
Female	379 (44.6)
Male	470 (55.4)
Age, y	
18-29	59 (6.9)
30-49	181 (21.3)
50-69	406 (47.8)
≥70	203 (23.9)
Platelet source	
Apheresis	381 (44.9)
Whole blood-derived	468 (55.1)
Primary diagnosis	
Acute leukemia	256 (30.2)
Myelodysplastic syndrome	71 (8.4)
Lymphoma	206 (24.3)
Others	316 (37.2)
Patient ABO type	
A	385 (45.3)
B	145 (17.1)
AB	64 (7.5)
O	255 (30.0)
Patient Rh type	
Rh (+)	770 (90.7)
Rh (-)	79 (9.3)

Table 3. Platelet transfusions by ABO and Rh product type

ABO blood type of recipient	ABO compatibility No. (%)		
	ABO-identical	Minor mismatch	Major mismatch
A	371 (43.7)	9 (1.1)	5 (0.6)
B	130 (15.3)	5 (0.6)	10 (1.2)
AB	54 (6.4)	10 (1.2)	-
O	240 (28.3)	-	15 (1.8)
Rh blood type of recipient	Rh compatibility No. (%)		
	Rh (+)	Rh (-)	
Rh (+)	751 (88.5%)	19 (2.2%)	
Rh (-)	10 (1.2%)	69 (8.1)	

Table 4. Routine monitoring of next-day platelet count increment on all patients

Platelet count (μL)	Pre-transfusion No. (%)	Post-transfusion No. (%)	Post-transfusion increment No. (%)
<10 x10 ⁶	216 (25.4)	50 (5.9)	268 (31.6)
10-24 x10 ⁶	474 (55.8)	272 (26.7)	272 (32.0)
25-49 x10 ⁶	121 (14.3)	353 (41.6)	242 (28.5)
>50 x10 ⁶	38 (4.5)	219 (25.8)	67 (7.9)

Table 5. Post platelet transfusion next day platelet count increment by ABO compatibility

Next day platelet Count increment (μL)	ABO compatible No. (%)	ABO minor compatibility No. (%)	ABO Major compatibility No. (%)
<10 x10 ⁶	252 (31.6)	7 (37.5)	9 (30.0)
10-24 x10 ⁶	254 (32.0)	9 (37.5)	9 (30.0)
25-49 x10 ⁶	226 (28.5)	6 (25.0)	10 (33.3)
>50 x10 ⁶	63 (7.9)	2 (8.3)	2 (6.7)

Discussion

The transfusion of blood products is a critical process that should be performed after proper analysis of the profit-loss balance. We employ platelet transfusion for therapeutic or prophylactic purposes. The practical and safe threshold for prophylactic platelet transfusion in a clinically stable patient is a platelet count of $10 \times 10^6 \mu\text{L}$ because it adequately prevents spontaneous bleeding (11–13). The threshold for platelet transfusions to control bleeding, such as multi-lumen catheter insertion, was $25 \times 10^6 \mu\text{L}$; for an invasive procedure such as major surgery, liver, or lung biopsy, the threshold was $<50 \times 10^6 \mu\text{L}$ (14). Sixty-three percent of our patients had a platelet count of $<25 \times 10^6 \mu\text{L}$ for platelet transfusion, and nearly all patients had multi-lumen catheter insertion. RDP is used commonly in many European centers, while in the USA, between two-thirds and three-quarters of all transfusions given are SDAP (14–17). We used 55% RDP and 45%SDAP in our hospital. PAS's use decreases the amount of plasma in platelets to 20% compared to plasma's use, so that plasma-related adverse effect is low. PAS cannot be used due to its prohibitive costs (17). Platelet transfusion refractoriness (PTR) is multifactorial and can be divided into immune or non-immune. Among immune-related refractoriness, antibodies against human leukocyte antigens (HLA) or less often against human platelet specific antigens (HPA) are the primary causes. Non-immune causes constitute approximately 80% of PTR and are implicated in infection-sepsis, splenomegaly, fever, and ABO incompatibility (4, 5, 18). Whether each of these factors can affect post-transfusion platelet increments remains unclear. One study revealed the presence of ABO blood antigens on the surface of platelets (10). There is little information about the clinical outcome of ABO compatibility in platelet transfusions in current clinical practice and commonly transfused without respect for ABO compatibility. Carr et al. reported that a greater incidence of early refractoriness in patients receiving ABO-incompatible platelets (19) particularly leads to an increased risk of morbidity and mortality (20). Jimenez et al. demonstrated that ABO major incompatible platelet transfusions yielded one-third of the platelet recovery of ABO identical transfusions (21). Heal JM et al. reported a possible survival advantage

for adult leukemia patients on ABO identical platelet transfusions (22). On the contrary, few studies suggest that transfusion of ABO non-identical platelets does not impact clinical outcomes (19, 23). Several studies detected anti-D alloimmunization when RhD-negative patients were transfused with RhD-positive platelets from single-donor apheresis (24–26); this may be a vital issue, especially when receiving RhD-positive platelet transfusions to RhD-negative childbearing women and pediatric patients. Following our hospital's transfusion policy, most platelet transfusions performed in our patients were ABO-Rh compatible products. However, a few patients received ABO-Rh incompatible platelet transfusions. Hence, we made no intergroup statistical comparisons. The present study had a few limitations. It was a retrospective study on patients with different clinical conditions based on single-center data. The platelet transfusion's adverse effect and long-term outcome could not be evaluated. Data from the pediatric population was excluded.

To our knowledge, the current study is the first one to report on the proportion of ABO compatible versus incompatible platelet transfusion received with hematology-oncology patients who require platelet transfusions in Turkey. Believable, platelet transfusions should always be made to only ABO identical platelets whenever possible. As with every blood product transfusion, effective national policies should be developed based on international guidelines for ensuring minimum side effects and maximum efficacy for platelet transfusion.

Ethical Approval: The study protocol was approved by Dokuz Eylül University Ethics Committee (01/02/2021, 2021/03–48).

Author Contributions:

Concept: A.S, I.A

Literature Review: A.S, C.C

Design : F.D A.S

Data acquisition: C.C, A.S

Analysis and interpretation: A.S, I.A,G.H.O

Writing manuscript: A.S,I.A,G.H.O

Critical revision of manuscript: . F.D,G.H.O,I.A

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Cameron B, Rock G, Olberg B, Neurath D. Evaluation of platelet transfusion triggers in a tertiary-care hospital. *Transfusion* 2007; 47(2): 206-11.
- Estcourt L, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2016; 176(3).
- Andreu G, Vasse J, Herve F, Tardivel R, Semana G. Introduction of platelet additive solutions in transfusion practice. *Journal de la Societe francaise de transfusion sanguine* 2007; 14(1): 100-6.
- Petraszko, Tanya, Zeller, Michelle. Platelet Transfusion, Alloimmunization and Management of Platelet Refractoriness 2018; 6
- Triulzi DJ, Assmann SF, Strauss RG, Ness PM, Hess JR, Kaufman RM, et al. The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119(23): 5553-62.
- Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, Furihata K. Study on the expression of ABH antigens on platelets. 1993; 279
- Aster RH. Effect of anticoagulant and ABO incompatibility on recovery of transfused human platelets. *Blood* 1965; 26(6): 732-43.
- Pfisterer H, Stich W. ABO Rh blood groups and platelet transfusion. *Blut* 1968; 17(1): 1-5.
- Kelton J, Hamid C, Aker S, Blajchman M. The amount of blood group A substance on platelets is proportional to the. *Blood* 1982; 59(5).
- Curtis BR, Edwards JT, Hessner MJ, Klein JP, Aster RH. Blood group A and B antigens are strongly expressed on platelets of some individuals. *The Journal of the American Society of Hematology* 2000; 96(4): 1574-81.
- Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, Masarik SR, Chongkolwatana V, Creger RJ, et al. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma* 2001; 41(1-2): 67-76.
- Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337(26): 1870-5.
- Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, et al. Safety and cost effectiveness of a 10× 109/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20× 109/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *The Journal of the American Society of Hematology* 1998; 91(10): 3601-6.
- Blumberg N, Heal JM, Phillips GL. Platelet transfusions: trigger, dose, benefits, and risks. *F1000 Med Rep* 2010; 2.
- Ness PM, Campbell-Lee SA. Single donor versus pooled random donor platelet concentrates. *Curr Opin Hematol* 2001; 8(6): 392-6.
- Whitaker B, Green J, King M. The 2007 Nationwide Blood Collection and Utilization Survey Report. 2010; 17.
- Storch EK, Custer BS, Jacobs MR, Menitove JE, Mintz PD. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. *Blood Rev* 2019; 38: 100593.
- Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 2008; 142(3): 348-60.
- Carr R, Hutton JL, Jenkins JA, Lucas GF, Amphlett NW. Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness. *Br J Haematol* 1990; 75(3): 408-13.
- Kerkhoffs JLH, Eikenboom JC, Van De Watering LM, Van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans PW, Brand A. The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion* 2008; 48(9): 1959-65.
- Jiménez TM, Patel SB, Pineda AA, Tefferi A, Owen WG. Factors that influence platelet recovery after transfusion: resolving donor quality from ABO compatibility. *Transfusion* 2003; 43(3): 328-34.
- Heal JM, Kenmotsu N, Rowe JM, Blumberg N. A possible survival advantage in adults with acute leukemia receiving ABO-identical platelet transfusions. *Am J Hematol* 1994; 45(2): 189-90.
- Solves P, Carpio N, Balaguer A, Romero S, Iacoboni G, Gómez I, et al. Transfusion of ABO non-identical platelets does not

- influence the clinical outcome of patients undergoing autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Blood Transfusion* 2015; 13(3): 411.
24. Molnar R, Johnson R, Sweat L, Geiger T. Absence of D alloimmunization in D–pediatric oncology patients receiving D-incompatible single-donor platelets. *Transfusion* 2002; 42(2): 177-82.
 25. Villalba A, Santiago M, Freiria C, Montesinos P, Gomez I, Fuentes C, et al. Anti-D alloimmunization after RhD-positive platelet transfusion in RhD-negative women under 55 years diagnosed with acute leukemia: results of a retrospective study. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2018; 45(3): 162-6.
 26. O'Brien KL, Haspel RL, Uhl L. Anti-D alloimmunization after D-incompatible platelet transfusions: a 14-year single-institution retrospective review. *Transfusion* 2014; 54(3): 650-4.

The Effect of ERCP on Mortality and Morbidity in Acute Pancreatitis

Akut Pankreatitte ERCP'nin Mortalite ve Morbiditeye Etkisi

Esat Taylan UĞURLU ¹ , Mehlika BİLGİ KIRMACI ² 

¹ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital, General Surgery Clinic Şanlıurfa, Turkey

² Afyon Health Sciences University Hospital Department of General Surgery, Afyon, Turkey

Abstract

Background: Gallstones and biliary sludge are the most important causes of acute pancreatitis (AP) in our country. For many years, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has been used to diagnose and treat acute biliary pancreatitis (ABP). The patient's treatment with acute biliary pancreatitis should be assessed in light of current international guidelines. This study aimed to analyze the patients who were admitted to our clinic with the diagnosis of acute biliary pancreatitis and underwent Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) for treatment, in the light of the literature.

Materials and Methods: The records of patients who underwent ERCP with a diagnosis of acute biliary pancreatitis in our general surgery endoscopy department between April 2020 and March 2021 were retrospectively reviewed.

Results: ERCP was performed in 131 patients with acute biliary pancreatitis. 60 (45.8%) of the patients were male, whereas 71 (54.2%) were female. ERCP was performed on 121 (92.36%) patients for common choledochal stones, 9 (6.87%) for periampullary/distal end of the choledochal tumor, and 1 (0.76%) for acute pancreatitis due to biliary tract rupture after hepatic cyst surgery. While 30 patients underwent ERCP, endoscopic sphincterotomy (ES), and the placement of a plastic stent in the common bile duct, 99 patients underwent ERCP, ES, and stone extraction from the common bile duct. There was no operative mortality.

Conclusions: Acute pancreatitis is a very heterogeneous disease, ranging from mild edematous pancreatitis to severe necrotizing pancreatitis with a mortality of 20%. There are still many controversial issues in the diagnosis and treatment of this disease. However, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, a minimally invasive biliary pancreatitis procedure, should be at the forefront of diagnosis and treatment.

Keywords: Acute biliary pancreatitis, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, choledocholithiasis

Öz.

Amaç: Ülkemizde akut pankreatitin (AP) en önemli nedeni safra taşı ve safra çamurudur. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) uzun yıllardır akut biliyer pankreatitin (ABP) tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır. Akut biliyer pankreatitli hastanın tedavisi; güncel uluslararası kılavuzlar eşliğinde değerlendirilmelidir. Bu çalışmada akut biliyer pankreatit tanısı ile kliniğimize yatırılan ve tedavi amacıyla Endoskopik Retrograde Kolanjiyo pankreatografi (ERCP) yapılan hastaları literatür eşliğinde analiz etmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Nisan 2020-Mart 2021 tarihleri arasında akut biliyer pankreatit tanısıyla Genel Cerrahi Endoskopi Ünitemizde ERCP yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: akut biliyer pankreatit tanısı alan 131 hastaya ERCP yapıldı. Hastaların 60'ı (%45,8) erkek, 71'i(%54,2) kadındı. Hastaların 121'i (%92,36) koledok taşı, 9'u(%6,87) periampuller/koledok distal uç tümörü, 1'i(%0,76) kist hadatik ameliyatı sonrası safra yollarına kist rüptürüne bağlı Akut Pankreatit nedeniyle ERCP' ye alınmışlardı. 30 hastaya ERCP, endoskopik sfinkterotomi (ES) ve koledoğa plastik stent yerleştirilmesi işlemi yapılırken 99 hastaya ERCP, ES ve koledoktan taş ekstraksiyonu işlemi yapıldı. Operatif mortalite olmadı.

Sonuç: Akut pankreatit; hafif ödematöz pankreatitten, %20 mortaliteye sahip şiddetli nekrotizan pankreatite kadar uzanan, oldukça heterojen dağılıma sahip bir hastalıktır; tanı ve tedavisinde halen birçok tartışmalı konu mevcuttur. Ancak biliyer pankreatitte minimal invaziv bir işlem olan Endoskopik retrogradkolanjiyopankreatografi tanı-teşhis ve tedavi sağlamlas bakımından ilk planda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akut biliyer pankreatit, Endoskopik retrogradkolanjiyopankreatografi, koledokolitiazis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Esat Taylan UĞURLU

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital, General Surgery Clinic Şanlıurfa, Turkey

e-mail: esattaylanugurlu@gmail.com

Geliş tarihi / Received:

22.03.2022

Kabul tarihi / Accepted:

11.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1091880

Introduction

Gallstones and biliary sludge are the most important causes of acute pancreatitis (AP). In developed countries, acute biliary pancreatitis (ABP) is associated with gallstones in 35-75% of cases. Only 3-7% of patients with gallstones develop pancreatitis. Acute pancreatitis occurs when the biliary and pancreatic ducts of the Ampulla of Vater open jointly, and a millimetric gallstone frequently obstructs the pancreatic duct (1). Small stones are often the cause of acute gallstone pancreatitis.

Compared to large stones, microscopic stones (<5 mm in diameter), as well as bile sludge and microlithiasis (2), can pass through the cystic duct and obstruct the ampulla. Pancreatitis is more common in women than males because cholelithiasis is more common in women (2).

Gallstone pancreatitis is caused by a stone blocking the pancreatic duct from the cystic duct. This obstruction increases the pressure in the pancreatic ducts and damages the duct and acinar cells. Severe pancreatitis frequently results in local inflammatory complications, a systemic inflammatory response, and even sepsis.

Despite modern diagnostic and treatment procedures, acute pancreatitis remains a disease with high morbidity and mortality. For many years, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has been used to diagnose and treat ABP. When treating the patient with acute biliary pancreatitis, the patient should be assessed according to current international guidelines. This method should also be used to assess the appropriate timing of the ERCP operation for the patient (3). Acute pancreatitis (AP) is a clinical picture that can appear in different clinical situations, from interstitial edematous pancreatitis, a mild form of the disease, to acute necrotizing pancreatitis, a severe condition and has a variable prognosis. Pancreatitis, which develops in 80% of patients, is acute edematous pancreatitis that is self-limiting and mild, rarely develops local and systemic complications, and can be improved with general supportive care. The remaining 20% of patients present with acute necrotizing pancreatitis, severe organ failure, high morbidity, and mortality (4).

The presence of at least two of the following three criteria leads to the diagnosis of acute pancreatitis:

- 1) Abdominal pain consistent with the disease,
- 2) Biochemical evidence of pancreatitis (amylase and lipase above three times the upper limit),
- 3) Presence of characteristic findings on abdominal imaging.

Although the disease takes a mild course in 80-85% of patients, the physician needs to predict the remaining 20% who may take a mortal course (3). An Ultrasonography (USG) is recommended in the first application to clarify the etiology of acute pancreatitis. In most cases, computed tomography (CT) is not necessary for the initial diagnosis, although it may be performed if the diagnosis is in doubt. In cases where the etiology cannot be clarified, it is recommended that an investigation with USG followed

by Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) or endoscopic USG be performed to reveal occult choledocholithiasis (3). Although measurement of serum pancreatic enzymes (amylase, lipase) is the "gold standard" in the diagnosis of pancreatitis, both may elevate in non-pancreatitis, but lipase proved to be more specific. The cut-off value for diagnosis is the elevation of these enzymes by more than three times the upper limit of normal. Many markers have been studied to determine the severity of pancreatitis, but no early marker of severity AP has been found. However, a CRP level of ≥ 150 mg/l on the 3rd day can be used as a prognostic factor for severe AP (5th). Procalcitonin is the most sensitive marker for the presence of pancreatic infection, and low levels have a substantial negative predictive value for infected necrosis. Although acute pancreatitis has been recognized for over a century, the basic treatment approach has not changed significantly. After the clinical application of endoscopic retrograde cholangiopancreatography was introduced, the location and timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in biliary pancreatitis were questioned. Few prospective randomized clinical studies have been conducted on this topic in the last 20 years, and it has been reported to be beneficial in severe pancreatitis in the early stages and concomitant cholangitis (5). In mild and temporary cases, it has been observed to provide no additional benefit. In light of recent data, it has been determined that it is more useful to evaluate many different parameters together, such as the duration of the biliopancreatic obstruction, the severity and course of the disease, and the availability of other diagnostic methods such as magnetic resonance cholangiopancreatography/endoscopic ultrasonography, and perform an analysis.

Based on the World Society of Emergency Surgery (WSES) resolutions held in Italy in 2018, the guideline states the indications for emergency ERCP as follows: Routine ERCP is not recommended for acute calculous pancreatitis. In the presence of cholangitis and acute calculous pancreatitis, as well as common bile duct obstruction and acute calculous pancreatitis, ERCP is indicated. Routine ERCP is not recommended only in predicting severe AP without cholangitis or obstruction of the common bile duct (3). The superiority of ERCP in treating biliary stones and cholangitis attacks in acute pancreatitis of biliary origin has been proven. This study aimed to retrospectively examine 131 patients who had undergone ERCP for acute pancreatitis in our clinic in the light of the literature.

Materials and Methods

The study was conducted with the decision of the Clinical Research Ethics Committee of Harran University dated 05.07.2021 and decision number:HRU/21.13.07. Acute pancreatitis was diagnosed in 256 patients at the General Surgery Clinic of Mehmet Akif Inan Training and Research

Hospital between April 2020 and March 2021 using physical examinations, laboratory tests, and imaging techniques. ERCP was performed in 131 patients with choledochal obstruction. The diagnosis of acute pancreatitis was established based on abdominal pain, a serum amylase level three times normal. All patients underwent diagnostic abdominal USG, MR cholangiography, and computed tomography. Demographic characteristics of patients, the severity of disease, complications after ERCP, mortality, and surgery were recorded. The Revised Atlanta Classification was used to classify the severity of acute pancreatitis. Informed consent for the procedure was obtained from all patients and their first-degree relatives. Prophylactic intravenous antibiotics (sulbactam sodium+cefoperazone sodium 1 g) were administered to each patient before the procedure. All patients were operated on under general anesthesia. The Olympus Exera II CV-180 and Fujifilm Processor VP-3500HD were used for the ERCP.

Results

60 (45.8%) of the patients were male, whereas 71 (54.2%) were female. The age range of patients was 18 to 96 years, and the mean age of all patients was 54.09 ± 20.55 years, 58.68 ± 19.15 years in men, and 50.21 ± 21.02 years in women. Table 1 displays demographic information about the patients. When the etiology of acute pancreatitis was studied, 131 (60.9%) patients had diseases obstructing the bile ducts, while other causes of acute pancreatitis were found in 125 (48.82%) patients (alcoholism, hyperlipidemia, pancreatic cancer, drug intake, and an undetectable cause).

Table 1. Demographic information about the patients

Demographic Data	
Age	(18-93)
Gender	Female: 71 (54,19%) Male: 60 (45.80%)
Etiology	Biliary obstruction: 131 (51,17%) No biliary obstruction:(48,82%)
Hospitalization Period	Average 9 days
Disease severity	Light: 85 (%33,20) Middle:158 (61,71) Severe:13 (5,07)

Of the patients who underwent ERCP for acute pancreatitis, 82% also had cholangitis. The diagnosis of cholangitis was made based on the cholangitis findings on MRCP along with leukocytosis, elevated bilirubin, laboratory findings with elevated liver function tests, clinical findings with fever, and abdominal pain.

Radiological examinations of patients who underwent ERCP revealed choledochal stones in 121 (92.36%), periampullary/choledochal distal end tumors in 9 (6.87%), and choledochal obstruction due to rupture of the bile ducts after cystic surgery in 1 (0.76%). All patients with choledochal stones also had stones in the gallbladder. At MR cholangiography, the mean diameter of the common

bile duct was 9.22 ± 2.57 mm (minimum 6.0, maximum 23 mm). Mean bilirubin levels were 4.02 ± 1.80 (min 1.0, max 9.0) mg/dl. 131 patients were taken for the ERCP procedure. Eight patients with choledochal stones could not be cannulated. All these patients were female and had a common bile duct diameter less than 9 mm and bilirubin levels less than 4. Endoscopic sphincterotomy (ES) was performed in all patients with choledochal stones. In 93 of these patients, stone extraction was performed with ES and balloon, and basket catheter. In 20 patients, a 10 French 12 cm plastic stent was inserted into the common bile duct following ES. In patients who underwent ERCP with the diagnosis of the distal common bile duct and papillary tumor, a plastic stent was placed after ES. After liver cyst surgery, ES was performed on a patient who had pancreatitis due to the cyst opening in the bile ducts, and a plastic stent was placed in the common bile duct. There was no during the process mortality. During the surgery, four patients experienced sphincterotomy-related bleeding. Bleeding was stopped with an adrenaline injection and balloon pressure. Postoperative blood transfusion was not required. Post ERCP, the patient's cholangitis did not regress, and he died of septic shock on day 2. The average hospital stay of patients was nine days.

Discussion

Acute pancreatitis presents a comprehensive clinical picture ranging from mild interstitial edema to severe hemorrhagic gangrene and necrosis. In addition to spontaneous recovery, a severe picture characterized by abdominal pain or hypotension, fluid sequestration, metabolic disorders, sepsis, and death may be observed clinically (4). Acute pancreatitis still has high morbidity and mortality today. Biliary factors are the most common etiologic factors causing acute pancreatitis. Gallstones are known to cause 35-75% of acute pancreatitis in developed countries (6-7).

The presence or absence of acute cholangitis with ABP is essential in deciding whether to perform ERCP. After antibiotic treatment and biliary decompression in the presence of acute cholangitis, mortality decreased from 100% to 9-40%. The concomitant occurrence of acute cholangitis in ABP is a condition requiring urgent ERCP (5). In randomized controlled studies, biliary sphincterotomy for acute biliary pancreatitis and early ERCP with stone removal has been shown to accelerate patient recovery (8).

ERCP can reveal papillary and ductal abnormalities

in patients with recurrent pancreatitis attacks whose etiology cannot

be detected by other methods (9).

In the literature, there are four extensive prospective randomized controlled studies and many meta-analyses that question the role of ERCP in the early setting at ABP and guide our clinical behavior. A prospective randomized

study conducted by Neoptolemos and his team from Leicester, England, investigating the role of early ERCP in ABP, published in *The Lancet* journal in 1988, was the first powerful study in the literature (10). 121 Patients with acute pancreatitis and gallstones on the USG were divided into a medical follow-up or ERCP emergency treatment within the first 72 hours. About half of the ERCP group was classified as severe pancreatitis. Choledochal stones were found in 63% of severe pancreatitis cases and 25% of mild pancreatitis cases. Endoscopic sphincterotomy (ES) was also performed on those who were found to have choledochal stones. A significant reduction in complications and mortality was observed in patients with severe pancreatitis who underwent ERCP and ES. In one study, the cases where endoscopic methods were prioritized for treatment were summarized as endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) stone extraction for biliary pancreatitis and endoscopic sphincterotomy (EST) for AP due to sphincter Oddi dysfunction, and EST and/or stenting in the pancreas divisum (11).

Sphincterotomy with ERCP and surgery reduces recurrence by 30% within six weeks in biliary pancreatitis, AP, and cholangitis (12).

The precipitating factor in pancreatitis due to gallstones is permanent obstruction of the biliopancreatic duct or periampullary edema, which develops even when the stone leaves. With increasing duration of permanent obstruction of the biliopancreatic duct, the rate of worsening pancreatic damage increases (10,13). Therefore, early ERCP is essential.

One hypothesis is that small stones cause transient obstruction in the common bile duct and trigger mild pancreatitis if they pass into the duodenum and the event resolves spontaneously, whereas large stones cause intermittent obstruction and trigger severe pancreatitis if they are permanently lodged in the common bile duct. In our study, there was no meaningful correlation between the severity of pancreatitis and the size of the stone pushed by ERCP from the common bile duct to the duodenum.

Some experimental and clinical studies have also shown that the duration of biliopancreatic obstruction is more important and meaningful to explain this situation (10,13).

According to one study, the duration of biliopancreatic obstruction is more important than the severity of pancreatitis in the decision to perform early ERCP (14). Because pancreatitis resolves rapidly in transient obstructions, it was found more appropriate to evaluate patients for ERCP with imaging in cases of permanent obstruction (more than 48 hours). In acute cholangitis and permanent obstruction, ERCP should be performed; in other cases, medical treatment is sufficient.

Limited data are available to determine when non-urgent ERCP should be performed in patients with acute biliary AP with persistent obstruction and without cholangitis.

The Cochrane analysis concluded that ERCP should be performed within 72 hours (15).

According to the recommendation of the American Gastroenterology Society, it seems appropriate that the timing of the ERCP procedure should not be less than 24 hours to allow the stone obstructing to pass spontaneously and that it should not exceed 48 hours to prevent the formation of long-term biliary obstruction (16).

In our study, patients were taken to ERCP within an average of 48-72 hours after hospitalization. The cure rate of acute pancreatitis and the cause of cholangitis were crucial for the decision to use ERCP. An ERCP procedure was performed after antibiotic suppression of the septic picture due to patients' cholangitis, pancreatitis, and fluid replacement. High-volume fluid replacement before ERCP was found to be an independent protective factor against moderate to severe PEP and was associated with a shorter hospital stay in one study (17).

In this study, 48.82% of 256 patients diagnosed with APR had no choledochal stones or other cause of choledochal obstruction, and ERCP was indicated in 131 (51.17%). In 82% of APR patients brought for ERCP, cholangitis was also seen. All patients were administered intravenous antibiotics (sulbactam sodium+cefoperazone sodium 1 g, metronidazole 500 mg). In 1 patient, cholangitis did not regress after ERCP, and the patient died on the 2nd postoperative day. In other patients, acute pancreatitis and cholangitis regressed. Leukocytosis and liver function tests regressed from the first day after the procedure. Rapid improvement was observed from day 3 onward in those whose bilirubin levels were above ten before ERCP and from day 1 onward in those below 10.

In preprocedural MRCPs of patients undergoing ERCP for acute pancreatitis, the mean diameter of the common bile duct was 10 mm. The MR cholangiographic diagnoses made to confirm the diagnosis of acute pancreatitis were compatible with those made on ERCP. As described in the literature, stones of the common bile duct were visualized as filling defects in MRCP images in our study, whereas irregular strictures in the distal common bile duct were detected in common distal end tumors and papillary tumors.

Diagnostic and therapeutic ERCP is also performed in acute recurrent pancreatitis. In recurrent acute pancreatitis where the etiology cannot be understood with MRCP, EUS is evaluated with ERCP. Etiology includes, in particular, the study of causes such as microlithiasis and biliary sludge, pancreatic divisum, dysfunction of the sphincter of Oddi, parasitic diseases. The diagnostic value of ERCP in recurrent acute pancreatitis with negative imaging has been reported to be 38-79% in the literature (18). A biliary and/or pancreatic sphincterotomy is required if ERCP is to be performed for this reason. In our study, ERCP was performed in 8 patients diagnosed with acute recurrent pancreatitis. In these patients, MRCP revealed filling de-

fects in the common bile duct. ES was performed in 8 patients during ERCP, and millimeter-sized stones and bile sludge were removed. ERCP is an invasive method, and the risk of pancreatitis after ERCP is even higher in these patients. A stent can be placed in the pancreatic duct in high-risk patients, or rectal indomethacin can be used (19). If gallstones or gallstone sludge cannot be detected in idiopathic acute recurrent pancreatitis, if EUS and/or MRCP findings are normal, ERCP with Oddi sphincter manometry may be considered. Empirical sphincterotomy of the bile ducts and/or pancreas can be performed without performing sphincter manometry of Oddi, i.e., ERCP can be used for primary treatment as a method to move from treatment to diagnosis (20).

In a study we conducted in a monocentric manner in our clinic, our rate of post ERCP pancreatitis (PEP) was 8.1% in a series of 513 patients who underwent ERCP in 19 months (21).

Our PEP rate was 8.9% in this series of 131 patients who underwent ERCP with a diagnosis of acute pancreatitis, and no significant difference was found. Acute cholangitis is the most widely accepted parameter for the early diagnosis of biliopancreatic obstruction. After many different diagnostic approaches, a consensus for the diagnosis of acute cholangitis was reached in Tokyo in 2007 (22).

ERCP is useful in the diagnosis and treatment of biliary pancreatitis (23,24). However, since it is an invasive procedure in which various complications such as worsening of pancreatic inflammation, bleeding, respiratory failure, cholangitis, cholecystitis, lumbar osteitis may occur; many different parameters such as these complications, the experience of the endoscopist, comorbidities, and adequate hygienic infrastructure should be considered when deciding to perform ERCP (14,25). In this study, ERCP was performed in patients with pancreatitis due to obstruction of the common bile duct (e.g., stone, tumor, hydatid cyst). After ERCP, clinical and laboratory results improved in a short time.

Conclusion:

The most common indication for ERCP is the presence of stones in the common bile duct. Emergency ERCP and endoscopic sphincterotomy are the main treatment options for acute suppurative obstructive cholangitis due to stones.

Decompression with ERCP in patients with acute biliary pancreatitis and concomitant cholangitis reduces patient mortality and morbidity. If there is no indication of cholangitis, an early ERCP is ineffective in mild or severe acute biliary pancreatitis.

Consequently, after reviewing the literature data, ERCP and sphincterotomy are recommended in all cases of acute biliary pancreatitis with cholangitis and jaundice, enlargement of the bile ducts in the USG, or a severe form.

Ethical Approval: The study was conducted with the decision of the Clinical Research Ethics Committee of Harran University dated 05.07.2021 and decision number:HRU/21.13.07.

Author Contributions:

Concept: E.T.U.

Literature Review: E.T.U.

Design : E.T.U.

Data acquisition: E.T.U.

Analysis and interpretation: M.B.G.

Writing manuscript: E.T.U.

Critical revision of manuscript: M.B.G.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support






References

1. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974;290:484-487
2. Wang DQ, Portincasa P, Liu M, Tso P. Overcoming Ductal Block: Emergency ERCP and Sphincterotomy Plus Common Bile Duct Stenting Improves Therapeutic Outcomes in Severe Gallstone Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2022 Jan;67(1):11-13.
3. Gülten M. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Acute Pancreatitis Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics. 2014;7(3):104-8
4. Dönmez E, Sekizli M, Açıkgöz S.B, Sekizli H. Relationship between serum endocan levels and clinical follow-up in patients with acute pancreatitis: Can serum endocan be a biomarker for acute pancreatitis? *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2019;18:27-32.
5. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:27
6. Van Geenen EJ, van der Peet DL, Bhagirath P, Mulder CJ, Bruno MJ. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 495-502.
7. Van Erpecum KJ. Complications of bile duct stones: acute cholangitis and pancreatitis. *Best Practice&Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20: 1139-52
8. Cotton, P.B. ERCP: risks, prevention, and management. In: *Advanced Digestive Endoscopy Series: ERCP Section*. Cotton, P.B.; Ed Charleston, S.C., USA: The Digestive Disease Center at the Medical University of South Carolina (MUSC). Edited by: Peter, B. Cotton and Joseph, W.C. Leung. Blackwell Pub, 2005; 13: 339-404
9. Schmalz, M.J. ve Geenen, J.E. Therapeutic pancreatic endoscopy. *Endoscopy* 1999; 31(1): 88-94
10. Tandoğa G, Coşkun BN, Eroğlu A. et al. Retrospective analysis of the treatment approach in patients with acute pancreatitis, Şişli Etfal Hospital Medical Bulletin 2012;46(1);9-15
11. Hookey LC, Debroux S, Delhaye M, et al. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 635-43.
12. İNCE A.T. Current Approach in the Treatment of Acute Pancreatitis Turkey Clinics J Gastroenterohepatol-Special Topics. 2013;6(2):1-6
13. Korkmaz M, Ünal H, Selçuk H, Yılmaz U. When should ERCP be performed in acute pancreatitis with biliary etiology? *Journal of Endoscopy* August 2009.17(2);95-98

14. Rünzi M, Saluja A, Lerch MM, et al. Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: an experimental study in the opossum. *Gastroenterology* 1993;105:157-64.
15. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5)
16. Binicier ÖB, Patir DÇ. Acute Pancreatitis Treatment. *Turkey Clinics J Intern Med.* 2021;6(1):22-38
17. Sagi SV, Schmidt S, Fogel E, Lehman GA, McHenry L, Sherman S, et al. Association of greater intravenous volume infusion with shorter hospitalization for patients with post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(6): 1316-20
18. Acosta JM, Rubio Galli OM, Rossi R, et al. Effect of duration of ampullary gall Stone obstruction on severity of lesions of acute pancreatitis. *J AmCollSurg* 1997;184:499-505.
19. Petrov MS. Early use of ERCP in acute biliary pancreatitis with (out) jaundice. An unjaundiced view. *JOP. J Pancreas (Online)* 2009;10:1-7.
20. Pfau PR, Banerjee S, Barth BA, Desilets DJ, Kaul V, Kethu SR, et al. Sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1175-80.
21. Uğurlu ET, Tercan M. Our Experiences in Monocentric Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2021; 18(2): 233-239.
22. Wada K, Takada T, Kawarada Y, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:52-8.
23. Sherman S, Gottlieb K, Lehman GA. Therapeutic biliary endoscopy. *Endoscopy.* 1994;26:93-112.
24. Oría A, Cimmino D, Ocampo C, et al. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245: 10-7.
25. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2022-44

Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Bilimsel Araştırmalara Yönelik Tutumları

Attitudes of Medical Faculty Students Towards Scientific Researches

Zerrin GAMSIZKAN¹ , Mehmet Ali SUNGUR² , Mehmet Göktuğ GÜNEL³ ,
Muhammed Yasin AKÇAKOCA⁴ , Kudret SELKI⁵ 

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Düzce, TÜRKİYE.

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Bilişim ve Biyoistatistik Anabilim Dalı, Düzce, TÜRKİYE

³ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem VI, Düzce, TÜRKİYE

⁴ Silivri 6 nolu Aile Sağlığı Merkezi, İstanbul, TÜRKİYE

⁵ Düzce Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Düzce, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, tıp öğrencilerinin bilimsel araştırmalara yönelik tutumlarının hangi düzeyde olduğunu tespit etmektir. Çalışmada ayrıca Öğrencilerin cinsiyetlerine ve sınıf düzeylerine göre araştırmaya yönelik tutumları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı da incelenmiştir.

Materyal ve metod: alıştırma, tanımlayıcı kesitsel olarak planlanmıştır. Tıp Fakültesi'nde eğitim gören öğrencilerin bilimsel araştırmalara karşı tutumları sorgulanmıştır. Çalışmada 'Bilimsel Araştırmaya Yönelik Tutum Ölçeği' kullanılmıştır.

Bulgular: Öğrencilerin ölçek alt boyutlarından aldıkları puan ortalamaları incelendiğinde; araştırmacılara yardımcı olmaya isteksizlik puanları $21,39 \pm 8,33$ ile bilimsel araştırmalara yönelik olumsuz tutum puanları $23,50 \pm 8,15$; bilimsel araştırmalara yönelik olumlu tutum puanları $23,86 \pm 6,37$ ve araştırmacılara yönelik olumlu tutum puanları $22,00 \pm 7,20$ ise olarak belirlendi. Araştırmalara yönelik olumsuz tutum puanı üçüncü sınıf öğrencilerde en az düzeyde tespit edilmiş olup, hem birinci sınıf öğrencilerden hem de dördüncü ve altıncı sınıf öğrencilerden anlamlı olarak farklıydı ($p < 0,001$). Araştırmalara yönelik olumlu tutum açısından dördüncü ve beşinci sınıflar en düşük ve üçüncü sınıf öğrencilerinden anlamlı şekilde farklılık gösteriyordu ($p < 0,02$). Üçüncü sınıfların bu boyuttan en yüksek puanı olan öğrenciler olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre tıp öğrencilerinin bilimsel araştırmalara yönelik olumlu ve olumsuz tutum puanlarının benzer olduğu tespit edildi. Öğrencilerin cinsiyeti açısından bilimsel araştırmalara yönelik tutumda anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Bilimsel araştırma uygulama dersi alan üçüncü sınıf öğrencilerinin araştırmacılara ve araştırmalara karşı olumlu tutumu anlamlı olarak yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Tıp öğrencisi, Bilimsel araştırmalara yönelik tutum, Tıp eğitimi

Abstract

Background: The aim of this study is to determine the level of attitudes of medical students towards scientific researches. In the study, it was also examined whether there was a significant difference between students' attitudes towards researches according to their gender and grade levels.

Materials and Methods: The study was planned as descriptive cross-sectional. The attitudes of the students studying at the Faculty of medicine towards scientific research were questioned. In the study, the "Attitude Scale Towards Scientific Research" was used.

Results: When the average scores of the students from the sub-dimensions of the scale are examined; unwillingness to help researchers were 21.39 ± 8.33 , and negative attitudes towards scientific research were 23.50 ± 8.15 ; Positive attitude scores towards scientific research were determined as 23.86 ± 6.37 and positive attitude scores towards researchers were determined as 22.00 ± 7.20 . The negative attitude score towards the research was determined at the lowest level in the third year students and it was significantly different from both the first year students and the fourth and sixth grade students ($p < 0.001$). In terms of positive attitudes towards research, fourth and fifth grade students differed significantly from the lowest and third grade students ($p < 0.02$). It was determined that the third graders were the students with the highest scores from this dimension.

Conclusions: According to our study results, it was determined that the positive and negative attitude scores of medical students towards scientific research were similar. No significant difference was found in the attitudes towards scientific research in terms of the gender of the students. No significant difference was found in the attitudes towards scientific research in terms of the gender of the students. The positive attitude of the third year students who took scientific research practice course towards researchers and research was found to be significantly higher.

Keywords: Medical students, Attitudes towards scientific researches, Medical Education

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Zerrin GAMSIZKAN

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konuralp/Düzce, 81100, TÜRKİYE

E-mail: zgamsizkan@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 26.01.2022

Kabul tarihi / Accepted: 28.02.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1063207

Giriş

Geleceğin hekimlerinin mesleki uygulamalarında güncel rehberleri takip ederek kanıta dayalı akademik bilgilere ve yeterli becerilere sahip olmaları beklenmektedir. Günden güne artan medikal bilgiyi objektif olarak takip etmeleri için tıp öğrencilerinin eleştirel akıl yürütme becerisi kazanmaları gerekmektedir (1). Bu nedenle, tıp eğitimi müfredatının temel bir bileşeni olarak bilimsel araştırma faaliyetleri birçok tıp fakültesinde mezuniyet öncesinden başlamaktadır (2,3). Tıp eğitiminde bilimsel araştırmalar, genellikle öğretim üyelerinin bağlı oldukları üniversitelerde ve eğitim araştırma hastanelerinde gerek uzmanlık öğrencileri gerekse mezuniyet öncesi öğrencilerle birlikte düzenledikleri çalışma ve projelerle yürütülmektedir. Tıp fakültesi öğrencilerinin mesleğini öğrenirken kanıta dayalı tıp uygulamalarını benimsemeleri ve içselleştirmeleri açısından tıp fakültesi müfredatında bilimsel araştırma yöntemleri dersi yer almaktadır (4). Mezuniyet öncesi tıp eğitimi ulusal çekirdek eğitim programı kapsamında, tıp fakültesi mezunlarının ulusal yetkinlik ve yeterlik belgesi alabilmesi için, mesleği ile ilgili güncel literatür bilgisine ulaşabilmesi ve eleştirel olarak değerlendirebilmesi, klinik karar verme süreçlerinde kanıta dayalı tıp ilkelerini uygulaması beklenir (5). Bu bağlamda tıp fakültesinde eğitim müfredatlarında bilimsel araştırma yöntemleri teorik ve uygulama dersi şeklinde işlenmesi tavsiye edilmektedir (6). Bu gereklilikler vurgulanmasına rağmen bazı araştırmalar tıp öğrencilerinin bilimsel araştırmalara katılma ve hekimliğin yanı sıra araştırmacı kimliği edinme konusunda isteksiz olduğunu söylemektedir (7,8). Öğrencilerin mezun olmadan önce bilimsel araştırma yaparak bu deneyimlerini ilerideki kariyerlerini yönlendirmede kullanabilecekleri, mesleklerini kanıta dayalı icra edebilecekleri ortamlar yaratmanın önemi vurgulanmaktadır (9).

Düzce tıp fakültesi eğitim müfredatında değişik sınıf düzeylerinde bilimsel araştırma yöntemleri konulu dersler bulunmaktadır. Ayrıca 2018-2019 yılı müfredatında üçüncü sınıfa bu teorik derslere ek olarak, öğrencilerin gruplar halinde bilimsel araştırma yapmanın tüm basamaklarını deneyimlemeleri için ders saati tanımlanmıştır. Bu uygulama dersi kapsamında öğrencilerin geri bildirimleri ve bilimsel araştırmalara yönelik tutumlarını belirlemek önemlidir. Ayrıca bilimsel araştırmalara yönelik tutumları etkileyebilecek faktörlerin de incelenmesi gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı, tıp fakültesi öğrencilerinin bilimsel araştırmalara yönelik tutumlarının hangi düzeyde olduğunu tespit etmektir. Çalışmada ayrıca Öğrencilerin cinsiyetlerine ve sınıf düzeylerine göre araştırmaya yönelik tutumları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı da incelenmiştir.

Materyal ve Metod

Araştırmamız, tanımlayıcı kesitsel olarak planlanmıştır. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2018-2019 Eğitim-Öğretim yılında öğrenimine devam etmekte olan tüm öğrencilere ulaşmaya çalışılmış ve Anket yolu ile bilimsel araştırmalara yönelik tutum sorgulanmıştır. İlgili Eğitim-Öğretim yılı itibarıyla öğrenimine devam eden 754 öğrenci çalışmanın evrenini oluşturmuştur. Araştırmada örneklem seçimine gidilmemiş olup çalışmaya katılmayı kabul eden öğrenciler, çalışmanın örneklemini

oluşturmuştur. Çalışma için Düzce Üniversitesi Etik kurulundan onay alınmıştır (Protokol No: 2018/197).

Bilimsel Araştırmaya Yönelik Tutum Ölçeği (BAYTÖ)

Çalışmamızda Tıp Fakültesi öğrencilerinin Bilimsel araştırmalarla ilgili düşüncelerini ölçmek için, Korkmaz ve arkadaşları tarafından 2011'de geliştirilen 'Bilimsel Araştırmaya Yönelik Tutum Ölçeği (BAYTÖ)' kullanılmıştır (10). Ölçek beşli Likert tipinde 30 maddeden oluşmakta olup, 4 alt boyut içermektedir. Faktörlerde yer alan maddelerin her biri; Hiç katılmıyorum (1), Katılmıyorum (2), Kararsızım (3), Katılıyorum (4), Tamamen Katılıyorum (5) şeklinde derecelendirilmiştir. Ölçeği oluşturan faktörler Araştırmacılara Yardımcı Olmaya İsteksizlik Bilimsel Araştırmalara Yönelik Olumsuz Tutum, Bilimsel Araştırmalara Yönelik Olumlu Tutum, ve Araştırmacılara Yönelik Olumlu Tutum şeklindedir. Ölçeğin ilk iki alt boyutu araştırmalara yönelik olumsuz tutum diğer iki boyutu araştırmalara yönelik olumlu tutumu ifade etmekte olup, ölçek değerlendirirken toplam puan hesaplanmayıp, araştırmalarda alt boyutlar ayrı ayrı analiz edilerek yorumlanmaktadır (11).

İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenmiş, basıklık ve çarpıklık katsayıları da incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için sayı (yüzde) şeklinde verilmiştir. Grup karşılaştırmalarında Independent samples t test ve One-way ANOVA (post hoc Fisher LSD) test kullanılmış, korelasyon analizleri Pearson korelasyon analizi ile yapılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS v.22 programı ile yapılmış, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya gönüllü olarak katılan 256 öğrenci dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 21,99±1,91 (min: 18- max: 28) olan öğrencilerin %14,1'i (n=36) birinci sınıf, %11,7'si (n=30) ikinci sınıf, %14,5'i (n=37) üçüncü sınıf, %21,5'i (n=55) dördüncü sınıf, %23,0'i (n=59) beşinci sınıf, %15,2'si (n=39) altıncı sınıftı. Öğrencilerin ölçek alt boyutlarından aldıkları puan ortalamaları incelendiğinde; araştırmacılara yardımcı olmaya isteksizlik puanları 21,39±8,33 ile bilimsel araştırmalara yönelik olumsuz tutum puanları 23,50 ±8,15; bilimsel araştırmalara yönelik olumlu tutum puanları 23,86±6,37 ve araştırmacılara yönelik olumlu tutum puanları 22,00± 7,20 ise olarak belirlendi (Tablo-1).

Tablo 1. Öğrencilerin BAYTÖ ve Alt Boyutlarından Aldıkları Puan Ortalamaları

Ölçek ve Alt Boyutları	Ort.±SS	Min-Max
Araştırmacılara yardımcı olmaya isteksizlik	21,39	8-40
Araştırmalara yönelik olumsuz tutum	23,50	9-44
Araştırmalara yönelik olumlu tutum	23,86	7-35
Araştırmacılara yönelik olumlu tutum	22,00	6-30

Tablo 2. Öğrencilerin Cinsiyeti ile Bilimsel araştırmaya yönelik tutum ölçeği puan ortalamalarının karşılaştırılması

		Ort±SS	Min-Max	P
Araştırmacı-lara yardımcı olmaya isteksizlik	Kız	21,67±7,77	8-40	0,656
	Erkek	21,21±8,68	8-40	
Araştırmalara yönelik olumsuz tutum	Kız	23,06±8,06	9-44	0,494
	Erkek	23,78±8,22	10,42	
Araştırmalara yönelik olumlu tutum	Kız	24,37±6,43	7-35	0,306
	Erkek	23,53±6,34	9-35	
Araştırmacı-lara yönelik olumlu tutum	Kız	22,15±6,90	6-30	0,795
	Erkek	21,91±7,40	6-30	

Öğrencilerin sınıf düzeyleri ile bilimsel araştırmalara yönelik tutum ölçeği alt boyutları arasında farklılık olup olmadığı incelendiğinde; Araştırmalara yönelik olumsuz tutum puanı üçüncü sınıf öğrencilerde en az düzeyde tespit edilmiş olup, hem birinci sınıf öğrencilerden hem de dördüncü ve altıncı sınıf öğrencilerden anlamlı olarak farklıydı ($p<0,001$). Araştırmalara yönelik olumlu tutum açısından dördüncü ve beşinci sınıflar en düşük ve üçüncü sınıf öğrencilerinden anlamlı şekilde farklılık gösteriyordu ($p<0,02$). Üçüncü sınıfların bu boyuttan en yüksek puanı olan öğrenciler olduğu tespit edildi. Araştırmacılar yönelik olumlu tutum açısından dördüncü ve altıncı sınıflar en düşük ve üçüncü sınıf öğrencilerden anlamlı şekilde farklılık gösteriyordu ($p<0,015$). Üçüncü sınıf öğrencilerin bu boyuttan aldığı puan en yüksek olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Öğrencilerin Sınıfı ile Bilimsel araştırmaya yönelik tutum ölçeği puan ortalamalarının karşılaştırılması

		Ort±SS	Min-Max	P
Araştırmacı-lara yardımcı olmaya isteksizlik	1	20,92±8,19	10-38	0,187
	2	19,70±9,03	12-40	
	3	19,30±6,25	8-40	
	4	21,51±9,31	8-40	
	5	22,15±8,12	8-40	
	6	23,77±8,19	9-40	
Araştırmalara yönelik olumsuz tutum	1	25,56±5,97	15-41	0,001
	2	22,80±8,61	10-40	
	3	18,84±4,95	9-27	
	4	24,98±8,08	13-41	
	5	22,51±8,09	10-44	
	6	25,95±10,19	12-44	
Araştırmalara yönelik olumlu tutum	1	23,83±6,20	12-34	0,020
	2	24,47±6,16	9-35	
	3	27,00±4,61	15-35	
	4	22,55±6,89	13-41	
	5	22,90±6,16	10-44	
	6	23,74±7,01	12-44	
Araştırmacı-lara yönelik olumlu tutum	1	21,81±6,97	6-30	0,015
	2	22,17±7,41	7-30	
	3	25,51±3,57	17-30	
	4	20,31±7,56	6-30	
	5	22,44±6,72	8-30	
	6	20,46±8,92	6-30	

Tartışma

Bu çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin bilimsel araştırmalara yönelik tutumları incelenmiştir. Çalışmada kullandığımız

BAYTÖ ölçeği alt boyutlarının analizine göre öğrencilerin araştırmacılar ve bilimsel araştırmalara yönelik olumlu ve olumsuz tutum puanlarının benzer düzeylerde olduğu görülmüştür. Yaptığımız literatür araştırmasına göre çalışmada kullandığımız ölçek veya benzeri nicel yöntemlerle ülkemizdeki tıp fakültelelerinde okuyan öğrencilerin tutumu ölçülmemiştir. Bununla birlikte bilimsel araştırma derslerinin geri bildirimlerini nitel yöntemlerle incelemiş araştırmalar mevcuttur. Ege Tıp fakültesinde yapılan bir çalışmada, öğrencilerin bilimsel araştırmalara katılmaları için temel motivasyonun, araştırma yapmayı öğrenme arzusu olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada dikkat çeken olumsuz tutum ifadeleri de vardır. Öğrencilerin zaman eksikliği, yeterli mentorluk eksikliği ve araştırma yapmanın asistanlık için rekabet avantajı sağlamaması gibi nedenler, bilimsel araştırma yapmanın önündeki önemli engeller olarak ifade edilmiştir (12,13). Bu sonuç da bizim çalışmamızda olduğu gibi öğrencilerin bilimsel araştırmalara yönelik tutumlarının olumlu ve olumsuz yönleri olduğunu göstermektedir. Olumlu yönlerin vurgulanması ve geliştirilmesi, olumsuz yönlerin değiştirilerek güncellenmesini tavsiye ediyoruz.

Çalışma sonuçlarımız kullanılan ölçeğin alt boyutları bağlamında incelendiğinde; alt boyutlarda anlamlı farklılıklar, öğrencilerin okudukları sınıf düzeylerinde ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda dikkat çeken bir sonuç, üçüncü sınıf öğrencilerinin diğer sınıflara göre daha az araştırmalara yönelik olumsuz tutum sergiledikleri görülmüştür. Bu sonuçla paralel olarak, yine üçüncü sınıfların araştırmalara yönelik olumlu tutum boyutundan en yüksek puanı olan öğrenciler olduğu tespit edilmiştir. Üçüncü sınıf öğrencilerin ayrıca araştırmacılar yönelik olumlu tutum boyut puanı da diğer öğrencilerden daha yüksek bulunmuştur. Fakültemizde üçüncü sınıf müfredat programına bilimsel araştırma uygulamalarının eklenmiş olmasının bu sonuçla ilgisi olduğunu düşünüyoruz. Bu da bilimsel araştırma yöntemleri teorik derslerinin yanı sıra araştırma uygulamalarının da tıp fakültesi müfredatında tanımlanması gerektiğini göstermektedir. Nitekim yine sağlık alanında yapılan bir çalışmanın sonuçları, araştırma dersinin hem araştırmalara yönelik farkındalık ve tutumu olumlu yönde etkilediği hem de araştırma ve bilimsel etkinliklere katılımı arttırdığını göstermiştir (14). Bilimsel araştırma yöntemleri uygulama dersinin üçüncü sınıfa eklenmesi doğru bir strateji gibi görünmekle birlikte yine çalışma sonuçlarımızda 6. sınıfların araştırmacılar yardımcı olmaya isteksizliklerinin yüksek olduğu ve yine aynı şekilde araştırmacılar yönelik olumlu tutumun da düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun ülkemizde son sınıf öğrencilerinin tıpta uzmanlık sınavına ağırlık vermeleri dolayısıyla bilimsel araştırmalara ve araştırmacılar yönelik olumsuz tutumda olabileceklerini düşündürmektedir (15,16). Buna benzer bir kaygı da bilimsel araştırmalara ayrılan zamanın ders çalışma zamanını alması olabilir. Nitekim Portekiz'de yapılan bir çalışmada tıp öğrencilerinin bilime ve araştırmaya ilgisinin alt sınıflardan üst sınıflara doğru bilimsel araştırmaların zaman alması, ders notlarının önceliği gibi sebeplerle gittikçe azaldığını tespit edilmiştir (17). Dönemsel bir tutum olabileceği gibi bu olumsuz tutumun devam etmemesi için tıp eğitiminde bilimsel araştırmaların özendirilmesi gerekmektedir. Bazı çalışmalar, bilimsel araştırma

yöntemleri derslerinin erken sınıflardan itibaren müfredatta olmasını tavsiye etmektedir (18,19). Bununla birlikte bilimsel araştırmaların etkisinin boylamsal olarak izlenmesi gerektiği de belirtilmektedir (12). Bizim çalışmamızda da sınıflar arası bilimsel araştırmalara yönelik tutumlardaki değişkenlikler düşünüldüğünde, her sınıf düzeyinin kendi dinamikleri içinde değerlendirilerek bilimsel araştırma yöntemleri derslerinin yapılandırılması gerektiğini göstermektedir. Bilimsel araştırmanın tıp müfredatına entegrasyonu tıp öğrencilerinin mesleki gelişimi ve tıbbın ilerlemesi için sağladığı avantajlara rağmen yetersiz kalmaktadır. Bu yetersizlik teorik bilginin yanı sıra bilimsel araştırma yapma, eleştirel makale okuma ve düşünmeyi deneyimleme eksikliği olarak değerlendirilebilir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamız tanımlayıcı ve kesitsel olması bakımından tüm tıp fakültesi öğrencilerinin tutumu olarak genellenemez. Ayrıca öğrencilerin önceki deneyimlerini ve ilerideki değişiklikleri değerlendiremedik.

Sonuç

Çalışmamızda tıp fakültesi öğrencilerinin bilimsel araştırmalara yönelik tutumları değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre cinsiyet bağlamında bilimsel araştırmalara yönelik tutum değişmemektedir. Bununla birlikte çalışma sonuçlarımıza göre sınıf düzeylerine göre olumlu ve olumsuz tutumlar farklılaşabilmektedir. Ayrıca bilimsel araştırma uygulama dersi alan öğrencilerin araştırma ve araştırmacılara karşı olumlu tutumları artmaktadır. Tıp Fakültesi müfredat programında bilimsel araştırma dersi ve uygulamasının yer alması, öğrencilerin bilimsel araştırmalara karşı olumlu tutum sergilemelerini ve kanıta dayalı bilgiye öncelik vermelerini sağlar.

Etik onam: Bu çalışma için gerekli etik kurul onayı Düzce Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan alındı. (Etik kurul numarası: 2018/197,19.11.2018).

Yazar Katkıları:

Konsept: Z.G., M.A.S.

Literatür Tarama: Z.G., M.G.G., M.Y.A., K.S.

Tasarım: Z.G., M.G.G.

Veri toplama: M.G.G., M.Y.A., K.S.

Analiz ve yorum: Z.G., M.A.S.

Makale yazımı: Z.G., M.A.S., K.S.

Eleştirel incelenmesi: M.Y.A., M.A.S.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.



Kaynaklar

1. Bhagavathula AS, Bandari DK, Tefera YG, Jamshed SQ, Elnour AA, Shehab A. The Attitude of Medical and Pharmacy Students towards Research Activities: A Multicenter Approach. *Pharmacy (Basel)*. 2017;5(4):55.
2. Amin TT, Kaliyadan F, Al Qattan EA, Al Majed MH, Al Khanjaf HS, Mirza M. Knowledge, attitudes and barriers related to participation of medical students in research in three Arab Universities. *Educ Med J*. 2021;4(1):47-55
3. Basnet B, A Bhandari. "Investing in Medical student's Research:

- Promoting Future of Evidence Based Medicine in Nepal". *Health Renaissance*. 2014;11(3):297-300.
4. Collins JP, Farish S, McCalman JS, McColl GJ. A mandatory intercalated degree programme: revitalising and enhancing academic and evidence-based medicine. *Med Teach*. 2010;32(12):e541-6.
5. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (UÇEP). 2020 yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_dairesi/ULusal-cekirdek-egitimi-programlari/mezuniyet-oncesi-tip-egitimi-cekirdek-egitimi-programi.pdf
6. Mahomed S, Ross A, Van Wyk J. Training and assessing undergraduate medical students' research: Learning, engagement and experiences of students and staff. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 2021;13(1):e1-e8.
7. Solomon SS, Tom SC, Pichert J, Wasserman D, Powers AC. Impact of medical student research in the development of physician-scientists. *J Investig Med*. 2003;51(3):149-56.
8. Cluver J, Book S, Brady K, Back S, Thornley N. Engaging medical students in research: reaching out to the next generation of physician-scientists. *Acad Psychiatry*. 2014;38(3):345-9.
9. Chang Y, Ramnanan CJ. A review of literature on medical students and scholarly research: experiences, attitudes, and outcomes. *Acad Med*. 2015;90(8):1162-73.
10. Korkmaz O, Şahin A, Yeşil R. Bilimsel araştırmaya yönelik tutum ölçeği geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *İlköğretim Online*. 2011; 10(3): 961-973
11. Şahin Kürşad, M. Bilimsel Araştırmaya Yönelik Tutum Ve Epistemolojik İnanç Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2015; 15(2):217-46.
12. Öcek Z, Batı H, Sezer ED, Koroğlu ÖA, Yılmaz Ö, Yılmaz ND, Mandiracioğlu A. Research training program in a Turkish medical school: challenges, barriers and opportunities from the perspectives of the students and faculty members. *BMC Med Educ*. 2021;21(1):2.
13. Murdoch-Eaton D, Drewery S, Elton S, Emmerson C, Marshall M, Smith JA, Stark P, Whittle S. What do medical students understand by research and research skills? Identifying research opportunities within undergraduate projects. *Med Teach*. 2010;32(3):e152-60.
14. Göl İ, Ekici H. Hemşirelikte araştırma dersinin öğrencilerin araştırma ve gelişmelere yönelik farkındalık ve tutumuna etkisi. *Jaren*. 2020;6(3):498-505
15. Ozcakir A, Yaphe J, Ercan I. Perceptions of family medicine and career choice among first year medical students: a cross-sectional survey in a Turkish medical school. *Coll Antropol*. 2007;31(2):595-600
16. Korkmaz H. Tıp Öğrencilerinin Kariyer Seçimine Yönelik Motivasyonları Ve Karakteristik Özellikleri: Program Geliştirme Açısından Doğurguları. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2013;28(1):258-268
17. Pereira M, Correia G, Severo M, Veríssimo AC, Ribeiro L. Portuguese Medical Students' Interest for Science and Research Declines after Freshman Year. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(10):1357.
18. Ommering BWC, van Blankenstein FM, Waaijer CJF, Dekker FW. Future physician-scientists: could we catch them young? Factors influencing intrinsic and extrinsic motivation for research among first-year medical students. *Perspect Med Educ*. 2018;7(4):248-255.
19. Kharraz R, Hamadah R, AlFawaz D, Attasi J, Obeidat AS, Alkattan W, Abu-Zaid A. Perceived barriers towards participation in undergraduate research activities among medical students at Alfaisal University-College of Medicine: A Saudi Arabian perspective. *Med Teach*. 2016;38 Suppl 1:S12-8.

Evaluation of OSAS in Patients Planned Bariatric Surgery Who Has Morbid Obesity

Bariatrik Cerrahi Planlanan Morbid Obezli Hastaların OSAS Açısından Değerlendirilmesi

Hasan ELKAN¹ , Mehmet Erkan KAPLAMA² 

¹ Sanliurfa Education and Research Hospital, Department of General Surgery, Sanliurfa, Turkey

² University Of Health Sciences, Sanliurfa M. Akif Inan Education and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Sanliurfa, Turkey

Background: Before bariatric surgery, diagnosis of OSAS is vital for the prevention of both operative and postoperative complications. In diagnosing of OSAS, polysomnography (PSG) is the gold-standard method, but it cannot be performed on all patients due to cost and time limitations. We aimed to determine the new predictive factors that we can use to identify patients on whom we will perform PSG.

Materials and Methods: Preoperative height, weight, body mass index (BMI), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), mean platelet volume (MPV), platelet mass index (PMI), and platelet-lymphocyte ratio (PLR) of the patients were recorded. PSG was performed, and apnea-hypopnea indices (AHI) were determined. This process was repeated one year after the surgery.

Results: A laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) was performed in 57 patients. There were statistically significant differences regarding age, height, BMI, and PMI values between the patients with and without OSAS before surgery ($P < 0.05$). Also, statistically significant differences were detected in preoperative and postoperative BMI and PMI values of patients whose OSAS ultimately improved ($P < 0.05$).

Conclusions: LSG is an effective method to reduce weight and, therefore, to improve OSAS. Also, BMI and PMI parameters are the most important predictive values in predicting OSAS. PSG can be performed on selected patients based on predictive values.

Key Words: Obesity, obstructive sleep apnea, polysomnography, bariatric surgery, platelet mass index

ÖZ.

Amaç: Bariatrik cerrahi öncesi OUAS (Obstrüktif uyku apne sendromu) tanısı, hem operatif hem de post-operatif komplikasyonların önlenmesi için hayati önem taşımaktadır. Polisomnografi (PSG) OUAS tanısında altın standart yöntem olmasına rağmen maliyet ve zaman kısıtlılığı nedeniyle tüm hastalara uygulanamamaktadır. PSG uygulayacağımız hastaları belirlemek için kullanabileceğimiz yeni prediktif faktörleri belirlemeyi amaçladık

Materyal ve Metod: Hastaların ameliyat öncesi boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), nötrofil-lenfosit oranı (NLO), ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve trombosit kitle indeksi (PKİ) kaydedildi. PSG yapıldı ve apne-hipopne indeksleri (AHI) belirlendi. Bu işlem ameliyattan bir yıl sonra tekrarlandı.

Bulgular: 57 hastaya laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) yapıldı. Ameliyat öncesi OUAS olan ve olmayan hastalar arasında yaş, boy, VKİ ve PMI değerleri istatistiksel olarak anlamlı derece farklıydı ($P < 0.05$). Ayrıca, OUAS'ı nihai olarak düzelen hastaların ameliyat öncesi ve sonrası BMI ve PMI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi ($P < 0.05$).

Sonuç: LSG, ağırlığı azaltmak ve dolayısıyla OSAS'ı iyileştirmek için etkili bir yöntemdir. Ayrıca BMI ve PMI parametreleri OUAS'ı tahmin etmede en önemli prediktif değerlerdir. PSG, prediktif değerlere dayalı olarak seçilmiş hastalarda yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Obezite, Obstrüktif uyku apnesi, Polisomnografi, Bariatrik cerrahi, trombosit kitle indeksi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Mehmet Erkan KAPLAMA

University Of Health Sciences,
M. Akif Inan Education and Research Hos-
pital,
Department of Otorhinolaryngology
Sanliurfa, Turkey

e-mail: drmehmeterkan@yahoo.com

Received / Geliş tarihi:
09.02.2022

Accepted / Kabul tarihi:
06.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1070883

Introduction

Obesity is an increasing problem worldwide and an excessive or abnormal increase in body fat, disrupting human health, and shortens life expectancy. There are many complications associated with obesity, one of which is obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) (1). The most effective long-term treatment of obesity is bariatric surgery. In many cases, bariatric surgery provides dramatic weight loss and significant improvements in sleep disturbances and other comorbidities. The surgical intervention aims to lose at least 50% of excess weight with low operative morbidity, improve comorbidities with no long-term complications (2). In 5-year follow-up, laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) resulted in excess weight loss in 58.4% of body weight (3). OSAS is characterized by recurrent upper airway obstruction and recurrent intermittent hypoxia during sleep. The prevalence of OSAS in the general population is reported to be 2-4%. Advanced age, obesity, anatomical anomalies, and genetic factors are proposed risk factors for OSAS (4, 5). It was reported that OSAS was detected in 50-77% of obese patients. Obesity narrows the upper airway due to increased adipose tissue around the neck and especially the pharynx. It has been shown that the tendency for the upper airway narrowing was increased in obese people (6, 7).

There is no precise diagnostic physical examination finding in OSAS. History, physical examination, and questionnaires guide the diagnosis. (8, 9).

Routine laboratory test not helps to diagnose or determine the severity of OSAS. Mean platelet volume (MPV), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), which are simply detectable inflammatory markers with complete blood count test, have been investigated in some studies recently. However, different results have been reported in previous studies conducted in OSAS cases (10,11).

OSAS causes hypoxia and is associated with inflammation, increased platelet activity, and atherosclerosis. Increased platelet activation in patients with OSAS has been reported in previous studies (12,13). Some studies have shown that the platelet volume and the platelet count can serve as indicators of platelet activity, leading to the definition of the platelet mass index (PMI) as an indicator that considers two parameters (14). Based on this, we hypothesized that PMI could be an important new predictive factor in OSAS patients.

Polysomnography (PSG) is the gold standard in OSAS research, its application requires technical equipment, personnel, time and high cost. The Apnea-Hypopnea Index (AHI) is a parameter used to indicate the severity of sleep apnea. It is determined by the number of apnea and hypopnea events per hour of sleep. AHI results of adults are classified as follows;

AHI < 5: Normal,

5≤AHI<15: Mild sleep apnea,

15≤AHI<30: Moderate sleep apnea,

AHI≥30 (15) : Severe sleep apnea.

The objectives of this study were:

- 1) To determine the prevalence of OSAS in patients planned for obesity surgery.
- 2) To evaluate bariatric surgery's success after one year and determine the improvement in OSAS after surgery.
- 3) To investigate whether PMI is a new predictive factor.

Materials and Methods

Patients scheduled for bariatric obesity surgery and agreed to participate and signed informed consents at the Sanliurfa Education and Research Hospital between 2018 and May 2019 were included in the study. Ethical approval was obtained from Harran University Faculty of Medicine. Demographic features, preoperative height, weight, and BMI of the patients were recorded. MPV, NLR, PLR, and PMI were calculated. Finally, PSG was performed, and the AHI classification was performed. The patient's OSAS levels were determined according to AHI values. One year after the surgical intervention, all of these procedures were repeated, and the changes were compared statistically. Before surgery, the values of patients with and without OSAS were also compared. In addition, we provided dual control by comparing the values of those who had OSAS before surgery and recovered OSAS after surgery. The total weight loss (% TWL) was defined as ((operative weight – the follow-up weight)/(operative weight) × 100). Percentage of excess weight loss (%EWL) was defined as ((operative weight – follow-up weight)/(operative weight – ideal weight) × 100) with ideal weight based on body mass index (BMI) of 25 kg/m². PMI was calculated using the following formula: PMI = platelet count × mean platelet volume/103 (fL/nL). Platelet mass index (PMI) is associated with platelet functionality. The distribution and effects of the collected data were examined.

Statistical analysis

Data were analyzed using Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS) 24.0. The gender and OSAS data of the patients were presented with percentages and frequencies. Mean and standard deviation were examined to determine the patients' NLR, PLR, MPV, and PMI values .

Paired Samples t-Test was used to examine the differences in weight, BMI, AHI, NLR, PLR, MPV, and PMI values before and one year after surgery.

One Way ANOVA was used to determine the differences in weight, BMI, AHI, NLR, PLR, MPV and PMI values of the patients regarding OSAS degrees. LSD and Tukey tests were applied to determine between which groups the differences found as a result of variance analysis were significant. The difference in OSAS levels of patients before and after surgery was determined using the Chi-Square Test.

Results

The same surgeon performed the LSG surgical procedure for all patients. Overnight polysomnography was performed with a 44 channel E- series (Compumedics, Abootsford, VIC, Australia) via continuous sleep monitoring technique. No complications were observed in patients during their 1-year follow-up. A total of 57 patients, including 30 women (52.6%) and 27 (47.3%) men, were included in the study. The mean age was 37.5 ± 9.8 years.

Mean preoperative BMI was 47.8 ± 5.8 kg/m². One year after LSG, the patient's mean BMI was 33.4 ± 3.5 kg/m², while the mean TWL was 30.4 ± 7.5%, and EWL was 67.6 ± 18.7%. A statistically significant difference was found between preoperative and postoperative values in weight, BMI, and AHI parameters (Table 1). AHI decreased from 26.7 (s.d 8.3) to 9.9 (s.d 7.1). The decrease in BMI and weight reflects the success of surgical intervention regarding obesity.

Table 1. Preoperative and postoperative values in the parameters.

Parameters		Mean	s.d.	p
Weight (kg)	Preoperative	130.1	22.8	.000**
	Postoperative	90.8	10.4	
BMI (kg/m ²)	Preoperative	47.8	5.8	.000**
	Postoperative	33.4	3.5	
AHI	Preoperative	26.7	8.3	.000**
	Postoperative	9.9	7.1	

Paired Samples t-Test; p<0.05; p<0.01

BMI (body mass index)

AHI (apnea-hypopnea indices)

Table 2. OSAS degrees of patients before and after surgery

	OSAS Degrees	N(57)	%
Before Surgery	None (AHI mean 3.2)	18	31.5
	Mild (AHI mean 12.7)	12	21.1
	Moderate (AHI mean 27.6)	19	33.3
	Severe (AHI mean 37.3)	8	14.1
After Surgery (1 year)	None (AHI mean 2.9)	26	45.6
	Mild (AHI mean 10.8)	17	29.8
	Moderate (AHI mean 19,7)	14	24.6
	Severe	-	-

OSAS (obstructive sleep apnea syndrome)

AHI (apnea-hypopnea indices)

A statistically significant change was observed in the OSAS levels of patients before and after surgery. The OSAS degree of eight patients was severe before surgery, while

none of the patients had severe OSAS degrees after surgery. Similarly, there were 18 patients without OSAS before surgery and 26 patients with OSAS after surgery (Table 2).

Firstly, the differences in patients' preoperative parameters regarding the presence of OSAS were examined. There were statistically significant differences in age, height, BMI, and PMI values. The age, BMI, and PMI increased with an increase in patients' OSAS degrees. Also, patients' OSAS degrees increased with a decrease in height. The difference found for the age variable was found to be significant between patients without OSAS and those with moderate OSAS. The differences found for BMI and PMI parameters were significant between patients without OSAS and patients with moderate and high OSAS (Table 3).

Preoperative and postoperative parameters of 8 patients who had preoperative OSAS and recovered OSAS postoperatively in the first year were compared. Differences were detected in BMI and PMI values (Table 4).

Discussion

Platelet mass index is an indicator of platelet function, and small platelets are enzymatically less active than large platelets (16). VEGF production is initiated by factors such as platelet-derived growth factor-BB, keratinocyte growth factor, epidermal growth factor, tumor necrosis factor-α, and transforming growth factor-β1, and interleukin-β1. However, among those factors, hypoxia is probably one of the most effective stimuli that induce the construction of VEGF and its receptors. The data obtained showed that PMI values might increase parallel with VEGF increase during hypoxia (16, 17). In general, platelet function can be more accurately reflected by platelet mass than platelet count alone. This issue was first explored by Gerday et al, who found that the use of platelet mass reduces the number of platelet transfusions (18). OSAS is an increasingly prevalent disease globally; it is characterized by recurrent intermittent hypoxia, and intermittent hypoxia plays a role in increased platelet activity. To our knowledge, this is the first study to investigate the possible association between PMI and OSAS. We found a significant positive correlation between PMI and OSAS. PMI was significantly high in OSAS and was an independent factor for the prediction of OSAS. However, in future studies, this correlation should be demonstrated with more details by studying PMI in larger OSAS patient groups.

O'Keeffe et al. used preoperative PSG and reported an OSAS prevalence of 77% in obese patients before surgery (19). Frey et al. was studied in 40 consecutive patients who were evaluated bariatric by polysomnography. Obstructive insomnia disorder was present in 88% of the patients. OSAS was present in 29 of 41 (71%) patients, while upper airway resistance syndrome was present in 7 of 41 (17%) (20). In our study, the mean BMI value of morbidly

obese patients before the operation was 47.8 kg/m², and OSAS was present in 68.5% of these patients.

Table 3. Preoperative parameters in terms of OSAS degrees.

Parameters	No OSAS	OSAS			p	Difference
	1 No OSAS (AHI<5) (Mean ± s.d.)	2 Mild OSAS (5<AHI<15) (Mean ± s.d.)	3 Moderate OSAS (15<AHI<30) (Mean ± s.d.)	4 Severe OSAS (AHI >30) (Mean ± s.d.)		
Age	34,4±11,0	35,1±10,2	41,8±8,1	38,88±13,88	.038*	1-3
Weight	139,2±29,6	130,3±25,1	127,0±12,5	123,11±18,10	.468	-
BMI	46,2±5,8	47,1±5,7	49,2±6,0	49,46±6,05	.047*	1-3 1-4
Mpv	6,9±1,2	7,1±1,2	7,4±2,1	8,08±1,69	.294	-
NLR	1,2±0,4	1,5±0,7	1,6±0,9	1,89±0,91	.311	-
PLR	96,1±34,3	97,7±56,7	107,9±41,5	121,7±57,4	.613	-
PMI	1943.2±712.2	2084.7±652.6	2218.3±751.9	2357.7±803.2	.026*	1-3 1-4

One Way ANOVA ; *p<0.05 ; **p<0.01

OSAS (obstructive sleep apnea syndrome) BMI (body mass index)
MPV (mean platelet volume) NLR (neutrophil lymphocyte ratio)

AHI (apnea-hypopnea indices)
PLR (platelet lymphocyte ratio) PMI (platelet mass index)

Table 4. Comparison of preoperative and postoperative parameters of patients whose OSAS completely disappeared

Parameters	Preoperative OSAS (AHI>5) (Ort ± s.s.)	Postoperative No OSAS (AHI<5) (Ort ± s.s.)	p
Weight	91,40±9,54	91,00±11,30	.957
BMI	35,34±4,01	31,94±2,48	.023*
Mpv	7,90±0,96	7,15±1,01	.178
NLR	1,93±0,72	2,08±0,76	.302
PLR	120,94±32,75	102,49±29,75	.203
PMI	2176.8±769.1	1878.4±657.8	.021*

One Way ANOVA ; *p<0.05 ; p<0.01

OSAS (obstructive sleep apnea syndrome) BMI (body mass index)
MPV (mean platelet volume) NLR (neutrophil lymphocyte ratio)

AHI (apnea-hypopnea indices)
PLR (platelet lymphocyte ratio) PMI (platelet mass index)

Genio et al. showed that a significant improvement was observed at a 5-year follow-up after sleeve gastrectomy. The AHI improved in 80.6% (29/36) of patients after surgery (from 32.8 ± 1.7 to 5.8 ± 1.2) (21). Also, we observed a significant improvement in OSAS after LSG at the one-year follow-up. There were no patients with severe OSAS after the operation. OSAS rate decreased to 54.4%. The AHI improved from 26.7 ± 8.3 to 9.9 ± 7.1.

Similar to our study, Szczepaniak et al. reported a TWL of % 29.5 and EWL of % 60.2 one year after sleeve gastrectomy (22). One year after LSG, we obtained 30.4 ± 7.5% TWL and 67.6 ± 18.7% EWL.

We observed that the presence of OSAS was directly related to age, height, BMI and PMI. This result differs from previous studies in which there was no correlation. According to Rajala et al. studied 27 morbidly obese patients

(13 men and 14 women) with a BMI ≥40 kg/m². The mean BMI was 50 ± 12 kg/m². The incidence of AHI >10 in men and women was 77% and 7%, respectively. They found no difference in mean BMI or neck circumference in subjects with and without OSAS. There was no significant relationship between BMI and apnea severity during polysomnography (23). However, Dixon et al. Examined the predictors for OSAS in 99 morbidly obese subjects with a BMI >35 kg/m² and found four clinical and two biochemical factors that were independently predictive of AHI: observed sleep apnea, male gender, age, higher BMI, fasting insulin, and glycosylated hemoglobin A. OSAS had a prevalence of severe sleep apnea in 71% and 23.3% of participants (24). In addition to advanced age and BMI, we found PMI useful in predicting OSAS.

PLR, NLR and MPV have been studied in patients with

OSAS and different results have been obtained in the literature. According to Varol et al. found that MPV was significantly higher in severe OSAS patients compared to the control group (25). Yeo-Jeong et al. They reported that as AHI values increased, PLR increased (11). Sunbul et al. found that the NLR value was significantly higher in patients with OSAS compared to the control group (26). In our study, we did not find a relationship between OSAS and NLR, PLR and MPV. In addition, we found that PMI was significantly higher in OSAS patients.

PSG is a comprehensive test used to diagnose sleep oxygen disorders by examining brain waves, blood level, heart rate and breathing, as well as eye and leg movements during the night in a sleep lab. PSG is time-consuming, requires a special team, and is costly. Also, the number of sleep labs is limited worldwide. Therefore, the selection of patients who needs PSG is challenging. Our study shows that age, height, BMI, and PMI are important predictive values. PSG should only be requested by examining these parameters in patients presenting with sleep apnea complaints to prevent unnecessary testing.

CONCLUSION

In order to ensure the accuracy of the predictive values, the parameters of patients who had preoperative OSAS and patients who recovered OSAS after surgery were compared. As a result, it was concluded that BMI and PMI were the most important predictive values. It can be said that PSG before bariatric surgery not be a routine test; it can be performed on patients based on predictive values.

Ethical Approval: The study was approved by Harran University Local Ethics Committee (approval date:17.01.2019, decision number:HRU/19.01.37)

Author Contributions:

Concept: M.E.K, H.E.

Literature Review: H.E.

Design : M.E.K, H.E.

Data acquisition: H.E.

Analysis and interpretation: M.E.K.

Writing manuscript: M.E.K.

Critical revision of manuscript: H.E.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Report of WHO consultation. World Health Organization technical report series Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic,2000.
2. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Pane. Ann Intern Med. 1991;15;115(12):956-61.
3. Juodeikis Z, Brimas G. Long-term results after sleeve gastrectomy: A systematic review. Surg Obes Relat Dis. 2017;13:693-99.
4. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(9):1217-39.

5. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA.200,284(23):3015-21.
6. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. Arch Intern Med 1994;154:1705-11.
7. Göçmen H, Karadağ M. Obstrüktif uyku apnesi sendromu epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007;3:7-10.
8. Demir AU. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve obezite. Hacettepe Tıp Dergisi 2007;38:177-93.
9. Cephalometric Study of Posterior Airway Space in Patients Affected by Class II Occlusion and Treated with Orthognathic Surgery De Ponte, Francesco Saverio; Brunelli, Alessandra; Marchetti, Emanuele; More Journal of Craniofacial Surgery. 10(3):252-259, May 1999.
10. Varol E, Ozturk O, Gonca T, et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. Scand J Clin Lab Invest 2010;70(7):497-502.
11. Song YJ, Kwon JH, Kim JY, Kim BY, Cho KI. The platelet-to-lymphocyte ratio reflects the severity of obstructive sleep apnea syndrome and concurrent hypertension. Clinic Hypertens. 2016;22:1.
12. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, et al. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Respiration 2002;69:229-234.
13. Hui DS, Ko FW, Fok JP, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. Chest 2004;125:1768-1775.
14. N. Demir, E. Peker, I. Ece, K. Agengin, K.A. Bulan, O. Tuncer. Is platelet mass a more significant indicator than platelet count of closure of patent ductus arteriosus? J Matern Fetal Neonatal Med, 29 (2016), 915-1918
15. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester (Illinois, United States):American Academy of Sleep Medicine; 2007.
16. Yazır Y, Gonca S, Filiz S, Dalçık H. An Important Protein Family for Endothelial Cells; Vascular Endothelial Growth Factor (Vegf) Members of the Family, Structure and Synthesis. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 26 (4):181 – 184, 2004
17. Christensen RD. Platelet transfusion in the neonatal intensive care unit: Benefits, risks, alternatives. Neonatology 2011; 100:311–8.
18. Gerday E, Baer VL, Lambert DK et al. Testing platelet mass versus platelet count to guide platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. Transfusion 2009; 49: 2034–9.
19. O'Keefe T, Patterson EJ. Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. Obes Surg 2004;14:23-26.
20. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. Obes Surg 2003; 13: 676-83.
21. Del Genio G, Limongelli P, Del Genio F et al. Sleeve gastrectomy improves obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): 5 year longitudinal study. Surg Obes Relat Dis. 2016 Jan;12(1):70-4
22. Sczepaniak, J.P., Owens, M.L., Shukla, H. et al. Comparability of Weight Loss Reporting After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Using BOLD Data 2008–2011. OBES SURG 25, 2015; 788–795.
23. Rajala R, Partinen M, Sane T et al. Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients. J Intern Med 1991;230:

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2022;19(1):120-125.

DOI: 10.35440/hutfd.1070883

125-9.










24. Dixon JB, Schachler LM, O'Brien PE. Sleep disturbance and obesity: changes following surgically induced weight loss. *Arch Intern Med* 2001; 161: 102-6.

25. Varol E, Ozturk O, Gonca T, et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70(7):497-502.

26. Sunbul M, Sunbul EA, Kanar B, Yanartas O, Aydin S, Bacak A. et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio with presence and severity of obstructive sleep apnea. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(11):654-8.

COVID-19 Olgularında Yoğun Bakım Gereksiniminin Değerlendirilmesinde Tiyol ve İskemi Modifiye Albuminin Rolü

The Role of Thiol and Ischemia Modified Albumin in the Evaluation of Intensive Care Necessity in COVID-19 Cases

Funda EREN¹ , Salim NEŞELİOĞLU^{1,2} , Esra FIRAT OĞUZ¹ , Rıdvan FIRAT¹ , Osman İNAN³ ,
Emin GEMCİOĞLU³ , Enes Seyda ŞAHİNER³ , İhsan ATEŞ³ , Özcan EREL^{1,2} 

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Ankara, TÜRKİYE

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

³ Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Korona virüs hastalığı (COVID-19) 4,5 milyondan fazla insanın ölümüne sebep olmuş küresel bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada, yataklı servis ve yoğun bakım ünitesinde tedavi alan COVID-19 hastalarının tiyol ve iskemi modifiye albumin (İMA) düzeylerinin, hastaların mevcut klinik durumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya, PCR testi ile pozitif olduğu doğrulanmış, COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 300 hasta dahil edilmiştir. Hastalar tedavi edildiği birim esas alınarak iki gruba ayrılmıştır. Bu hastaların 160'ı serviste (grup 1), 140'ı yoğun bakım birimlerinde (grup 2) tedavi edilmiştir. Hastaların numunelerinde tiyol, İMA, CRP, ferritin ve lenfosit düzeylerinin ölçümü gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Gruplar karşılaştırıldığında grup 2'nin tiyol düzeyleri önemli derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca grup 2'nin İMA düzeylerinin, grup 1'e göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Diğer laboratuvar testleri değerlendirildiğinde, grup 2'nin CRP ve ferritin düzeyi yüksek ($p<0,001$), lenfosit sayısı ise düşük ($p<0,001$) olarak belirlenmiştir. Tiyol düzeyleri ile CRP, ferritin, lenfosit ve İMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=-0,58$, $p<0,001$; $r=-0,41$, $p<0,001$; $r=0,32$, $p<0,001$; $r=-0,39$, $p<0,001$). Ayrıca İMA düzeyleri ile CRP, ferritin, lenfosit ve tiyol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r=0,19$, $p=0,02$; $r=0,18$, $p=0,043$; $r=-0,15$, $p=0,047$; $r=-0,39$, $p<0,001$).

Sonuç: COVID-19 hastalarında güçlü bir antioksidan olan tiyol düzeyinin azalması, oksidatif strese sebep olan mevcut inflamatuvar süreçten kaynaklanmakla beraber tromboza sekonder gelişen iskemik şartlara bağlı oksidatif stresin etkisi ile de ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla inflamatuvar sürecin ve trombotik olayların daha şiddetli olarak gözlemlendiği yoğun bakım hastalarında İMA düzeylerinin artması, tiyol düzeylerinin azalmasını destekleyecek niteliktedir. Sonuç olarak yataklı serviste ve yoğun bakım ünitesinde tedavisi gerçekleştirilen COVID-19 hastalarının tiyol ve İMA düzeylerinin belirlenmesi, hastaların mevcut klinik durumu ve hastalığın seyri hakkında yardımcı olabilecek bir potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, İskemi modifiye albumin, Tiyol, Yoğun bakım

Abstract

Background: Corona virus disease (COVID-19) is a global public health problem that has killed more than 4.5 million people. In this study, it was aimed to evaluate the relationship between the thiol and ischemia modified albumin (İMA) levels of COVID-19 patients treated in the inpatient and intensive care unit with their current clinical status.

Materials and Methods: In this study, 300 patients who were confirmed to be positive by PCR test and diagnosed with COVID-19 infection were included. The patients were divided into two groups based on the unit they were treated. 160 of these patients were treated in the inpatient service (group 1) and 140 in the intensive care units (group 2). Thiol, İMA, CRP and ferritin levels were measured from the serum samples of the patients.

Results: When the groups were compared, the thiol levels of group 2 were found to be significantly lower ($p<0,001$). In addition, it was observed that the İMA levels of group 2 were significantly higher than group 1 ($p<0,001$). When other laboratory tests were evaluated, the CRP and ferritin levels of group 2 were high ($p<0,001$) and the lymphocyte count was low ($p<0,001$). A significant correlation was found between thiol levels and CRP, ferritin, lymphocyte and İMA levels ($r=-0,58$, $p<0,001$; $r=-0,41$, $p<0,001$; $r=0,32$, $p<0,001$; $r=-0,39$, $p<0,001$, respectively). In addition, a significant correlation was observed between İMA levels and CRP, ferritin, lymphocyte and thiol levels ($r=0,19$, $p=0,02$; $r=0,18$, $p=0,043$; $r=-0,15$, $p=0,047$; $r=-0,39$, $p<0,001$, respectively).

Conclusions: The decrease in the level of thiol, which is a powerful antioxidant, in COVID-19 patients suggests that although it is due to the existing inflammatory process that causes oxidative stress, it may also be caused by the effect of oxidative stress due to ischemic conditions developing secondary to thrombosis. Therefore, the increase in İMA levels in intensive care patients in whom the inflammatory process and thrombotic events are observed more severely supports the decrease in thiol levels. As a result, the determination of thiol and İMA levels of COVID-19 patients treated in the inpatient and intensive care unit suggests that it has the potential to help with the current clinical status of the patients and the course of the disease.

Keywords: COVID-19, Intensive care, Thiol, Ischemia modified albumin

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Funda EREN

Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, 06800, Çankaya, Ankara, TÜRKİYE

E-mail: fundakarakoyunlu@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 04.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 08.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1068150

Giriş

Korona virüs hastalığı (COVID-19) 4,5 milyondan fazla insanın ölümüne sebep olmuş küresel bir halk sağlığı sorunudur (1). Hastalık asemptomatik klinik bir tabloda ölümle sonuçlanabilen değişken klinik bir seyir gösterebilmektedir. Hastalık klinik seyrine göre ayaktan tedavi edilebildiği gibi hastanede yataklı servislerde ya da klinik seyrin çok agresif seyrettiği durumlarda yoğun bakımlarda da takip edilmektedir (2). COVID-19 hastalarında hastalığın şiddetinin, sitokin fırtınası olarak adlandırılan, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi sonucu gerçekleşen oksidatif hasarla ilgili olabileceği ileri sürülmektedir (3). Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (serbest radikallerin) üretimi sonucu oluşan oksidan durum ile antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır (4). COVID-19 gibi solunum yolu viral enfeksiyonları genel olarak sitokin üretimi, inflamasyon, hücre ölümü ve oksidatif stres ile bağlantılı olabilecek patofizyolojik süreçlerle ilişkilidir. Redoks sinyal yolları ile ilgili yeni değerlendirmeler oksidatif stresin makromoleküler hasara ve anormal hücre sinyallerine ve disfonksiyonel redoks kontrolüne yol açan tiyol redoks devrelerinin bozulmasına yol açtığı ileri sürülmektedir (4-6).

Tiyol grupları antioksidan moleküllerin başında gelir ve büyük bir kısmı albuminden kaynaklanmaktadır (5, 7). Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanserler, romatoid artrit ve kronik böbrek yetmezliği gibi birçok hastalıkta bu dengenin bozulduğu gösterilmiştir (8-12). Dolaşımda en fazla bulunan protein olan albuminin, serbest oksijen radikalleri, iskemi, hipoksi, asidoz gibi çeşitli etkenler sonucu N-terminal ucu modifiye olarak Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} gibi elementleri bağlayabilme kapasitesini azaltır. Albuminin bu formu iskemi modifiye albumin (İMA) olarak isimlendirilir (6, 13, 14). Fizyolojik şartlarda dolaşımdaki albuminin sadece %1-2'si modifiye halde bulunurken, vücutta iskemi oluşturan patolojik koşullarda ise bu oran yükselebilmektedir (15). İMA'nın, bir çok hastalıkta oluşan doku hipoksisine bağlı iskemi ve oksidatif stresi yansıtabileceği ileri sürülmektedir (16-19).

Bu çalışmada, yataklı servis ve yoğun bakım ünitesinde tedavi alan COVID-19 hastalarının tiyol ve İMA düzeylerinin, hastaların mevcut klinik durumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya, PCR testi ile pozitif olduğu doğrulanmış, COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 300 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 160'ı serviste 140'ı yoğun bakım birimlerinde tedavi edilmiştir ve hastalar tedavi edildiği birim esas alınarak iki gruba ayrılmıştır.

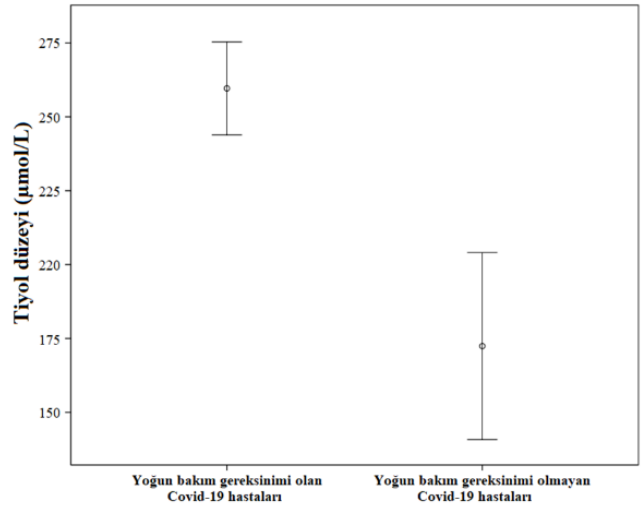
Hastalardan tiyol, İMA, CRP ve ferritin düzeylerinin ölçümü için jelli biyokimya tüplerine, lenfosit sayımı için ise EDTA'lı tüplere venöz kan örnekleri alınmıştır. Jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 1500 x g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Serumları ayrılan kan örnekleri -80°C'de dondurucuda saklanmıştır. Çalışma Ankara Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 13/10/2021 tarih ve E2.Kurul-E2-21-913 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Serum tiyol düzeyleri, kromojen olarak DTNB kullanılan, Erel ve Neşelioğlu'nun tanımladığı spektrofotometrik ölçüm yöntemi ile belirlenmiştir (20). İMA düzeyi, albuminin kobalt bağlama kapasitesi Bar-Or ve arkadaşları tarafından tanımlanan prensiple spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (21). Tiyol ve İMA düzeyleri Siemens ADVIA Chemistry cihazında ölçülmüştür. CRP ve ferritin düzeyleri Siemens Atellica Solutions cihazında ve lenfosit sayıları Siemens ADVIA 2120 hemogram cihazında ölçülmüştür.

Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov analizi yapılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı analizler, değişkenler normal dağılım göstermediği için medyan (çeyrekler-arası aralık) olarak ifade edilmiştir. İki grup arasındaki farkın anlamlılık düzeyi, veriler normal dağılım göstermediğinden Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon analizleri, normal dağılım göstermeyen değişkenler için kullanılan Spearman korelasyon testi ile gerçekleştirilmiştir. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) yazılım programı (V.22; IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmış ve tüm analizler için 0,05 düzeyinden düşük bir p değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

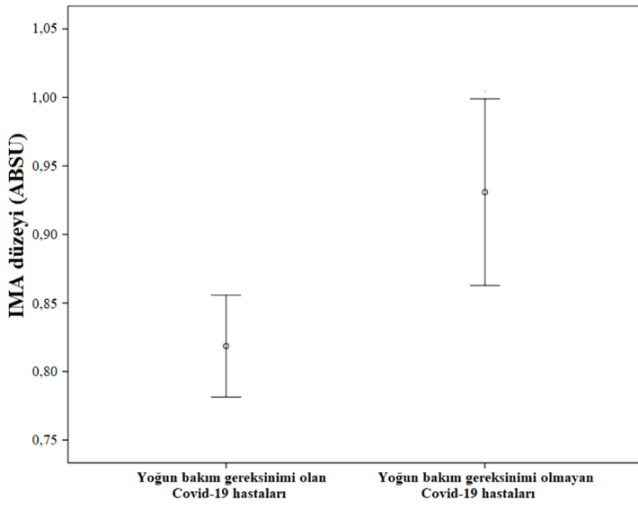
Bulgular

Bu çalışmaya, PCR testi ile pozitif olduğu doğrulanmış, COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 300 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 160'ı serviste (grup 1) 140'ı yoğun bakım birimlerinde (grup 2) tedavi almıştır. Serviste tedavi gören hastaların yaş ortalaması 56,4±12,47 iken yoğun bakım biriminde tedavi gören hastaların yaş ortalaması 69,52±12,28 olarak belirlenmiştir. Ayrıca serviste tedavi gören hastaların %54,25'i erkek, %45,75'i kadın iken yoğun bakım biriminde tedavi gören hastaların %70,95'i erkek %29,05'i kadındır. Grup 1 ve grup 2'de bulunan hastaların tiyol ve İMA sonuçlarıyla beraber CRP, ferritin ve lenfosit düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Yoğun bakım gereksinimi olan ve yoğun bakım gereksinimi olmayan COVID-19 hastalarında tiyol düzeylerinin değişimi ($\bar{x} \pm \sigma_x$).

Gruplar karşılaştırıldığında grup 2'nin tiyol düzeyleri önemli derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca grup 2'nin İMA düzeyleri, grup 1'e göre anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlenmiştir ($p<0,001$). Diğer laboratuvar testleri değerlendirildiğinde, grup 2'nin CRP ve ferritin düzeyi yüksek ($p<0,001$), lenfosit sayısı ise düşük ($p<0,001$) olarak belirlenmiştir (Tablo 1, Şekil 1, Şekil 2). Tablo 2'de görüldüğü gibi tiyol düzeyleri ile CRP, ferritin, lenfosit ve İMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=-0,58$, $p<0,001$; $r=-0,41$, $p<0,001$; $r=0,32$, $p<0,001$; $r=-0,39$, $p<0,001$). Ayrıca İMA düzeyleri ile CRP, ferritin, lenfosit ve tiyol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r=0,19$, $p=0,02$; $r=0,18$, $p=0,043$; $r=-0,15$, $p=0,047$; $r=-0,39$, $p<0,001$).



Şekil 2. Yoğun bakım gereksinimi olan ve yoğun bakım gereksinimi olmayan COVID-19 hastalarında İMA düzeylerinin değişimi ($\bar{x} \pm \sigma_x$).

Tablo 1. Serviste ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen COVID-19 hastalarının laboratuvar parametreleri

Laboratuvar testleri	Grup 1	Grup 2	p-değeri
Tiyol düzeyi ($\mu\text{mol/L}$)	273,3 (68,4)	162,9 (57,3)	<0,001*
İMA düzeyi (ABSU)	0,791 (0,19)	0,933 (0,20)	<0,001*
CRP düzeyi (g/L)	0,022 (0,058)	0,147 (0,186)	<0,001*
Ferritin düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	203,7 (270)	428,1 (580)	<0,001*
Lenfosit sayısı ($\times 10^9/\text{L}$)	1,3 (0,94)	0,77 (0,52)	<0,001*

Grup 1; Serviste tedavi edilen COVID-19 hastaları, Grup 2; Yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen COVID-19 hastaları, İMA; İskemik modifiye albumin, ABSU; Absorbans ünite CRP; C-reaktif protein. Tiyol ve İMA değerleri ortalamaya standart sapma olarak, CRP, ferritin ve lenfosit sayısı median (çeyrekler-arası aralık) şeklinde verilmiştir. *0,05'ten küçük olarak elde edilen p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2. COVID-19 hastalarının Tiyol ve İMA değerleri ile CRP, ferritin ve lenfosit değerleri arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	Tiyol		İMA	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
CRP	-0,58	<0,001*	0,19	0,020*
Ferritin	-0,41	<0,001*	0,18	0,043*
Lenfosit	0,32	<0,001*	-0,15	0,047*
İMA	-0,39	<0,001*		

* p değeri <0,05 olarak bulunduğunda anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tartışma

COVID-19 hastalığında, ileri yaş, erkek cinsiyet, genetik yatkınlık, komorbidite (diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kalp hastalıkları, malignite) gibi nedenlere bağlı olarak klinik seyir değişkenlik gösterebilmektedir. Bu durum hafif asemptomatik bir tablodan yoğun bakım gereksinimi ortaya çıkarabilecek şiddetli bir tabloya kadar ilerleyebilmekte, hatta ölümlerle sonuçlanabilmektedir.

Bu çalışmada esas olarak, dolaşımdaki en önemli antioksidan olan ve birçok çalışmada COVID-19 hastalığıyla ilişkilendirilmiş bir parametre olan tiyol düzeylerinin ve iskemiye bağlı olarak modifiye olan albuminin bir belirteci olan iskemi modifiye albumin (İMA) düzeylerinin, yoğun bakım ihtiyacı bulunan ve serviste tedavi edilen hastalarda karşılaştırılması amaçlanmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle çalışmaya dahil edilen 300 hastanın 140'ı yoğun bakım desteğine ihtiyaç duymuş, geriye kalan hastaların tedavisi yataklı serviste gerçekleştirilmiştir. COVID-19 hastalarının tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan CRP, ferritin ve lenfosit düzeylerinin, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalar ile yataklı serviste tedavi edilen hastalar arasında anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Yataklı serviste tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, yoğun bakım gereksinimi olan hastaların CRP ve ferritin düzeyleri yüksek ($p<0,001$), lenfosit sayıları ise düşük ($p<0,001$) olarak gözlenmiştir. İnflamatuvar belirteç ve pozitif akut-faz proteinleri olan CRP ve ferritin düzeylerinin yüksek seviyelerde gözlenmesi, birçok çalışmada COVID-19 hastalığının şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (22). Bu çalışmada da, literatürle uyumlu olarak yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda daha yüksek CRP ve ferritin düzeyleri gözlenmiştir. Bununla beraber, COVID-19 hastalarında lenfosit sayısının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan lenfopeninin düzeyi, hastalığın şiddetini yansıtan ve bir kötü prognoz bulgusu olan önemli hematolojik bir parametredir (23). Bu çalışmada, serviste tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda lenfosit sayısı önemli derecede düşük olarak belirlenmiştir. Gerek CRP ve ferritin düzeylerinin inflamatuvar bir yanıt olarak artmış olması, gerekse COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak lenfosit sayılarının azalması bu çalışmanın literatürdeki bulgularla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Yataklı servis ve yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 hastaları karşılaştırıldığında; yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların tiyol düzeylerinin belirgin olarak düştüğü gözlenmiştir. Yoğun bakım desteği alan COVID-19 hastalarında gerçekleşen şiddetli inflamatuvar yanıtla bağlı olarak yoğun oksidatif stres meydana gelmektedir. Güçlü bir antioksidan olan tiyol molekülünün düzeyinin düşmesi oksidatif stresi nötralize etmek için tükenmesinden kaynaklanmaktadır (5, 24). Bu durumda tiyol düzeyinin düşüklüğü, hastalık şiddetinin kritik düzeyde olduğu ile ilgili öngörü sunmaktadır. Bununla birlikte düşük tiyol düzeylerinin yataklı servis hastalarının yoğun bakım desteği gereksinimi için alınacak klinik kararın şekillendirilmesine de yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Yataklı serviste ve yoğun bakım ünitesinde bulunan COVID-19 hastaları karşılaştırıldığında yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların İMA düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği gözlenmiştir. COVID-19 hastalığının komplikasyonlarından biri de trombozudur (25). Trombotik olaylar sonucu gelişen iskemik, doku ve organ hasarlarına neden olmaktadır. Ayrıca iskemik şartlar albuminin N-terminal ucunu modifiye ederek albuminin fonksiyonlarını etkilemektedir. Bu çalışmada, yataklı serviste yatan hastalarla karşılaştırıldığında, yoğun bakım desteği alan hastalarda gözlenen yüksek İMA düzeyinin tromboza sekonder gelişen iskemiden kaynaklandığı düşünülmüştür. Dolayısıyla hastalığa bağlı trombotik olayların öngörülmesinde İMA düzeylerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

COVID-19 hastalarında güçlü bir antioksidan olan tiyol düzeyinin azalması, oksidatif strese sebep olan mevcut inflamatuvar süreçten kaynaklanmakla beraber tromboza sekonder gelişen iskemik şartlara bağlı oksidatif stresin etkisi ile de ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla inflamatuvar sürecin ve trombotik olayların daha şiddetli olarak gözlemlendiği yoğun bakım hastalarında İMA düzeylerinin artması, tiyol düzeylerinin azalmasını destekleyecek niteliktedir. Ayrıca, tiyol ve İMA düzeyleri ile CRP, ferritin ve lenfosit değerleri arasındaki anlamlı korelasyon da dikkat çekicidir (Tablo 2). Tiyol ve İMA düzeylerinin, hastalığın şiddetini ve prognozunu yansıtan parametreler ile ilişkisi, bu iki testin de COVID-19 hastalığının şiddeti ve prognozunu değerlendirilmesine yardım edebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak yataklı serviste ve yoğun bakım ünitesinde tedavisi gerçekleştirilen COVID-19 hastalarının tiyol ve İMA düzeylerinin belirlenmesi, hastaların mevcut klinik durumu ve hastalığın seyri hakkında yardımcı olabilecek bir potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir.

Etik onam: Ankara Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 13/10/2021 tarih ve E2.Kurul-E2-21-913 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: FE, SN, EFO, RF, Oİ EGİ ESŞ, İA, ÖE

Literatür Tarama: FE, SN, EFO, RF

Tasarım: FE, SN, EFO, RF, Oİ EGİ ESŞ, İA, ÖE

Veri toplama: FE, SN, EFO, RF, Oİ EGİ ESŞ, İA, ÖE

Analiz ve yorum: FE, SN, EFO, RF

Makale yazımı: FE, SN, EFO, RF

Eleştirel incelenmesi: FE, SN, EFO, RF, Oİ EGİ ESŞ, İA, ÖE

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, Iskandar MA, et al. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20(1):35.
3. Kurtuluş M, Pirim İ. COVID-19 ve Sitokin Fırtınası. *Forbes Tıp Dergisi.* 2020;1(3):55-60.
4. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease:

- curiosity, cause, or consequence? *Lancet.* 1994;344:721-24.
5. Erel Ö, Neşelioğlu S, Tunçay ME, Oğuz EF, Eren F, Akkuş MS, et al. A sensitive indicator for the severity of COVID-19: Thiol. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):921-28.
6. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B12 and folic acid in patients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(8):1417-21.
7. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:244-53.
8. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(4):495-509.
9. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules.* 2010;15(12):8890-903.
10. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res.* 2014;74(3):787-96.
11. Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, Pecoits-Filho R, Nakao LS. Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2012;34(3-4):231-37.
12. Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, et al. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys.* 2010;47(6):353-58.
13. Zurawska-Plaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymanska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(9):819-27.
14. Worster A, Devereaux P, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ.* 2005;172(13):1685-90.
15. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):177-84.
16. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot J-M, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(2-3):216-20.
17. Cakir M, Karahan SC, Mentese A, Sag E, Cobanoglu U, Polat TB, et al. Ischemia-modified albumin levels in children with chronic liver disease. *Gut Liver.* 2012;6(1):92-97.
18. Ellidag HY, Bulbuller N, Eren E, Abusoglu S, Akgol E, Cetiner M, et al. Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? *Gut Liver.* 2013;7(6):675-80.
19. Reddy CB, Cyriac C, Desle HB. Role of "Ischemia Modified Albumin"(IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J.* 2014;66(6):656-62.
20. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-32.
21. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19(4):311-15.
22. Gemcioglu E, Davutoglu M, Catalbas R, Karabuga B, Kaptan E, Aypak A, et al. Predictive values of biochemical markers as early indicators for severe COVID-19 cases in admission. *Future Virol.* 2021;16(5):353-67.

23. Eker N. Kliniğimizde İzlediğimiz Hematoloji Onkoloji Hastalarımızda Gelişen Covid-19 Enfeksiyonlarının Klinik Bulguları ve Prognozları. 8.Marmara Pediatri Kongresi, İstanbul, Türkiye, 20 - 21 Şubat 2021, ss.52-54.
24. Kalem AK, Kayaaslan B, Neselioglu S, Eser F, Hasanoglu I, Aypak A, et al. A useful and sensitive marker in the prediction of COVID-19 and disease severity: Thiol. Free Radic Biol Med. 2021;166:11-7.
25. Ekim M, Zafer Cengiz E, Alagha S, Ekim H, Çiçekcioğlu F, Polat MF. KOVID-19 İle Venöz Tromboembolizmin İlişkisi. Gevher Nesibe Journal. 2020;8:53-60.

Pikan Cevizi (*Carya illinoensis*) Kabuğunun Antikanser Aktivitesinin İncelenmesi

Investigation of Anticancer Activity of Pecan Shell (*Carya illinoensis*)

Feridun AKKAFA¹ , Zeynep HAYIRLI¹ , Ebru TEMİZ² , İsmail KOYUNCU³ 

¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

² Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Tanıtım ve Pazarlama Programı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu ortaya çıkan ve her geçen yıl daha da yaygınlaşan hastalıkların başında gelir. Mevcut tedavi yöntemlerinin yetersizliği, seçici etkiye sahip ve nispeten daha az yan etkili yeni yöntem arayışı her geçen gün artmıştır. Son yıllarda kanser tedavi yöntemlerinden biri olarak yaygınlaşan fitoterapi, en dikkat çekici aday ve hızla gelişen bir alan oluşturmıştır. Bu çalışmada fitoterapi yönteminden yola çıkarak, pican cevzinin (*Carya illinoensis*) yeşil-dış kabuğunun antikanser aktivitesi araştırılmıştır.

Materyal ve metod: Pican cevizi yeşil kabuğunun çeşitli kanser hücre hatları üzerindeki antikanser aktivitesi hücre kültürü yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Bu kapsamda PC-3, DU-145, PNT1-A, HT-29, HCT-116 ve HUVEC hücre hatları, pican cevizi yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktı ile tedavi edilerek sitotoksik değeri belirlenmiştir. Belirlenen doz ve hücreler kullanılarak Annexin V/PI boyaması ile apoptotik hücre yüzdesi ve PI boyaması ile ise hücre döngüsü üzerine etkileri araştırılmıştır.

Bulgular: Elde edilen deney sonuçlarına göre pican cevizi yeşil-dış kabuk hekzan ekstraktı seçici etki göstererek en yüksek sitotoksik etkiyi prostat kanseri hücre hattı olan PC-3 üzerine gösterdiği tespit edilmiştir (IC₅₀: 40.32µg/ml). Belirlenen IC₅₀'unda apoptotik hücre yüzdesi %94 ve G0/G1 fazında tutulan hücre miktarı ise %59.2 olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma sonucunda PC-3 hücrelerin, hücre bölünmesini yavaşlattığı ve hücrelerde apoptozisi tetiklediği tespit edildi. Bu sonuçlara göre, farmakolojik alanda pican cevizi yeşil-dış kabuğunun kanser tedavisinde kullanılabilecek alternatif bir bitki adayı olduğu ve bu alanda yapılacak çalışmalara yol gösterici olacağı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pikan Cevizi, *Carya illinoensis*, Antikanser, Apoptozis, Hücre Döngüsü

Abstract

Background: Cancer is one of the diseases that developed by uncontrolled proliferation of cells and become more common every year. The inadequacy of existing treatment methods, the need for new methods with lesser side effects have increased. Phytotherapy, which has become widespread as one of the cancer treatment methods in recent years, has created the most remarkable candidate and a rapidly developing field. In this study, based on the phytotherapy method, the anticancer activity of the green outer bark of the pican nut (*Carya illinoensis*) was investigated.

Materials and Methods: The anticancer activity of pican nut green bark on various cancer cell lines was tested using the cell culture method. In this context, the cytotoxic value of the green-shell hexane extract of pican nut was tested on PC-3, DU-145, PNT1-A, HT-29, HCT-116 and HUVEC cell lines. The percentage of apoptotic cells was investigated with Annexin V/PI staining and cell cycle with PI staining.

Results: According to the experimental results, it was determined that pican nut green-outer shell hexane extract showed highest cytotoxic effect on PC-3, which is the prostate cancer cell line (IC₅₀: 40.32µg/ml). The percentage of apoptotic cells was found to be 94% and the of cells retained in the G0/G1 phase was 59.2%.

Conclusions: As a result of this study, it was determined that PC-3 cells suppressed cell division and triggered apoptosis in cells. Based on these results, it is predicted that the green-outer shell of pican nut is an alternative plant candidate that can be used in the treatment of cancer in the pharmacological field and will guide the studies to be done in this field.

Keywords: Pecan Nut, *Carya illinoensis*, Anticancer, Apoptosis, Cell Cycle

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Feridun AKKAFA

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Osmanbey kampüsü,
Şanlıurfa-Mardin Karayolu Üzeri 18.Km
Şanlıurfa/TÜRKİYE

E-mail: aferidun@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 08.03.2022

Kabul tarihi / Accepted: 17.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1084529

Giriş

Kanser günümüzde en sık rastlanan hastalıklar arasındadır. Kanser bu ölçüde yaygınlaşması bu hastalığın teşhisi ve tedavisi için yapılan çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur (1). Ancak kanser hücrelerinin normal hücrelerden farklı olarak proliferasyon hızının yüksek olması, yoğunluğa bağlı inhibisyon olmaması, telomeraz aktivitesinin yüksek olması, invazyon ve metastaz özelliğinden dolayı vücudun diğer yerlerine yayılabilmesi gibi özelliklere sahip olması kanserle mücadeleyi güçlendirmiştir (2-5). Kanser tedavisinden en sık kullanılan tedavi yöntemi kemoterapi ve radyoterapidir. Bu tedavi yöntemleri hastalıkla mücadelede tam anlamıyla çözüm olamamasının yanı sıra normal sağlıklı hücreleri zarar vermesi en büyük dezavantajdır (6, 7). Bu yöntemlerdeki dezavantajları ortadan kaldırarak ve daha etkin tedavi yöntemleri keşfetmek için alternatifler aranmaya başlanmıştır. Normal hücrelere zarar vermezken kanserli hücreleri öldürmesi amacıyla doğada bulunan bitkisel ürünlere yönelim artmıştır. Bu yöntem de fitoterapi olarak adlandırılmaktadır (8, 9). Bu yöntemde bitkilerin sahip olduğu içeriklerine göre spesifik kanserler üzerinde etki gösterebilme kapasitesini araştıran çalışmalar son yıllarda literatürde geniş yer kaplamaktadır (10-13).

Pican cevizi (*Carya illinoensis*), anavatanı Kuzey Amerika kıtası olan Brezilya'da 'Nogueira-pec' olarak bilinen *Carya* cinsi, güney ve güney doğu bölgelerinde yetiştirilen Juglandales takımının Juglandaceae familyasından *Carya* cinsine bağlı *illinoensis* türü olan, sert kabuklu bir meyvedir (14). Pican cevizi dış kabuğu ile yürütülen bazı çalışmalarda yüksek lif ve polifenol bileşikler yönünden zengin ve bunun yanı sıra antioksidan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (15). Sahip olduğu bu özelliklerinden dolayı başta kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere, diyabet, obezite, osteoporoz gibi hastalıklara karşı koruyucu etkilerinin olduğu öngörülmektedir (16-21). Bu çalışmada da pican cevizi yeşil-dış kabuğunun anti-kanser aktivitesi araştırılmıştır. Farklı çözücülerde hazırlanan bitki ekstraktları farklı kanser ve normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi test edilerek apoptotik hücre yüzdesi ve hücre döngüsü evrelerindeki hücre birikimi ileri moleküler teknikler kullanılarak test edilmiştir.

Materyal ve Metod

Hücre Kültürü

Çalışmada ATCC (American Type Culture Collection)'den temin edilip, sıvı azotta stokladığımız kanser ve normal hücre hatları kullanıldı. HT-29, HCT-116 (kolorektal kanseri hücresi), HUVEC (insan endotel normal hücresi), DU-145, PC-3 (prostat kanseri hücresi), PNT1-A (prostat normal hücresi) %10 FBS (Fetal Bovine Serum-Sigma-Aldrich, ABD), 100 µg/mL streptomisin/100IU/mL penisilin (Sigma-Aldrich, ABD) eklenmiş DMEM: F-12 (Sigma-Aldrich, ABD) /RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, ABD) besiyerinde nemli atmosferde, %5 CO₂, %95 hava içeren inkübatörde 37 °C'de kültüre edildi.

Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması

Çalışmada kullanılacak olan Pikan cevizi bitkisinin yeşil-dış kabuk örtüsü kısımları 40°C etüvde kurutulmuş toz haline getirildi. Toz halindeki bitkiden 500 gr alındı (1:1) ve hekzan: metanol: su içerisinde 40°C'de bir gece inkübe edildi. Ultrasonik ile 15 dk homojenize edilerek filtre kağıdında süzülürdü. 40°C'de evaporatör yardımıyla alkol çözeltileri uçurularak, ham metanol ekstraktı elde edildi. Ham metanol ekstraktı hekzan ile yıkanarak yağlar ekstraktan uzaklaştırıldı. Hekzan içeren porsiyonlar da evaporatör ile alkol çözeltileri uzaklaştırılarak kurutuldu ve hekzan ekstraktı elde edildi.

Hücre Canlılığı Testi

MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) (Sigma-Aldrich, ABD) hücre proliferasyon ve sitotoksikite kiti kullanılarak pican cevizi yeşil-dış kabuğu ekstraktlarının sitotoksik etkileri incelendi. Hücreler, 75 cm³ flasklara ekilip, %80-90 oranında dolunca tripsin enzimi yardımıyla kaldırılarak 96 kuyucuklu steril plaklara ekildi (1x10⁴ hücre/kuyucuk) 24 saatlik süre ardından besiyerleri uzaklaştırılıp ve her bir ekstrakt için 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 ve 200µg/mL olacak şekilde uygulandı ve 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucuklar boşaltıldı ve MTT solüsyonu (5mg/mL) eklenerek yaklaşık 4 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası plaklardaki besiyeri uzaklaştırıldı ve her kuyucuğa 100 µl DMSO eklenerek spektrofotometrede 470 nm'de absorbans ölçümü alındı (Thermo Scientific Multiskan GO, ABD).

Annexin V/PI İkilili Boyaması

Hücrelerdeki apoptotik hücre yüzdesini belirlemek için Annexin V ve PI boyası içeren kit, üretici firmanın (BD Biosciences, New Jersey, ABD) tavsiyeleri doğrultusunda uygulandı ve her örnek üç tekrar olarak çalışıldı. BD FACS Via (BD Biosciences, New Jersey, ABD) flow sitometri cihazında okutulmuş olarak analiz edildi.

Hücre Döngüsü Analizi

Hücre döngüsü evrelerini belirlemek için BD Cycletest™ Plus DNA Reagent kiti (BD Biosciences, New Jersey, ABD) üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda uygulandı ve her örnek üç tekrar olarak çalışıldı. BD FACS Via (BD Biosciences, New Jersey, ABD) flow sitometri cihazında okutulmuş olarak analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmalar tamamlandıktan sonra; öncelikle veriler değerlendirildi. Daha sonra verilerin normal dağılımlı olup olmadıklarına bakılıp, duruma göre tek yönlü varyans analizi yapıldı. Grupların karşılaştırmalarında; verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığını tespit etmek için Shapiro-Wilk tanıtıcı testi kullanıldı. Shapiro-Wilk testi sonucunda gruplarda normal dağılım çıktığında anlamlı fark testi için Student t-test, normal dağılım çıkmadığında ise anlamlı fark testi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için

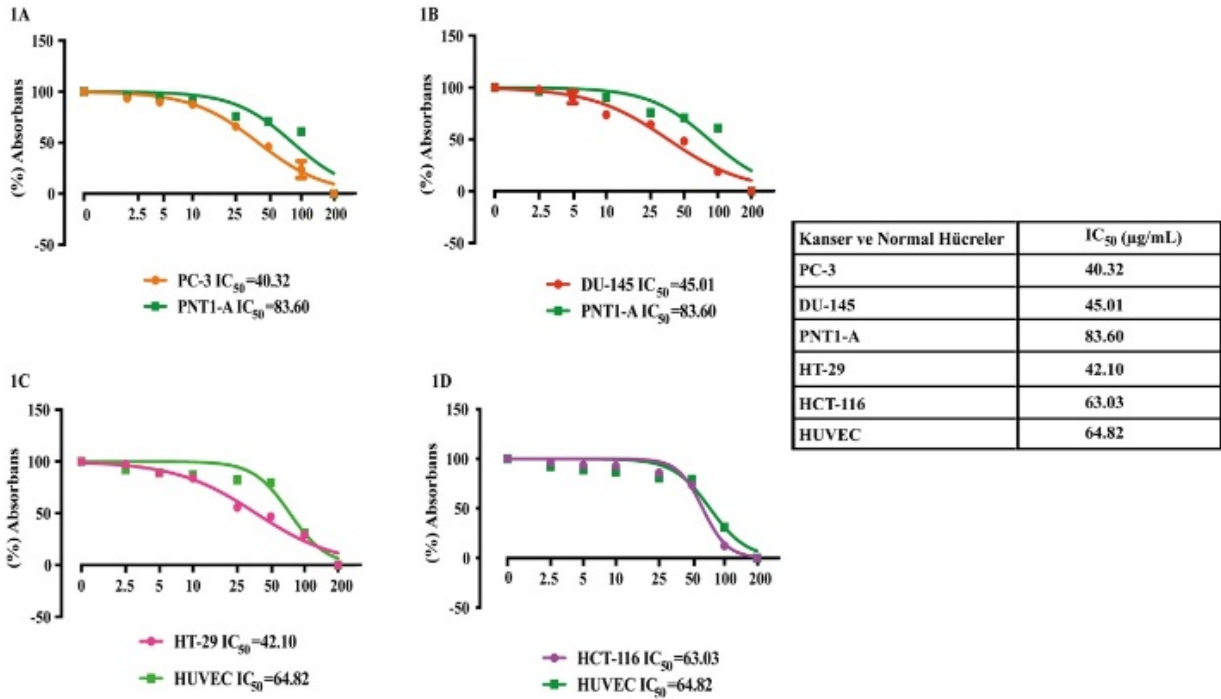
SPSS 25(SPSS, Inc, Chicago, IL) ve GraphPad prism 9 (GraphPad Software, Inc, San Diego, ABD) kullanıldı.

Bulgular

Pican Cevizi-Dış Kabuğunun Hekzan Ekstraktı Prostat Kanseri Hücrelerinin Proliferasyonunun Yavaşlattı

Pican cevizi yeşil-dış kabuğu ile hazırlanan ekstraktların, kanser (PC-3, DU-145, HT-29 ve HCT-116) ve normal (PNT1 -A ve HUVEC) hücre hatlarında 24 saat 0-200 µg/mL dozlarında 3 (methanol, su ve hekzan) farklı çözücü ile muamele edilerek IC₅₀ değerleri hesaplandı. Kanser hücrelerinden en düşük ve normal hücrelerden en yüksek IC₅₀ değerine sahip ekstrakt

ve hücre tespit edildi. Hekzan çözücüsü ile hazırlanan ekstraktın diğerlerine oranla daha etkili olduğu bulundu. Bu etki, PC-3 hücresinde IC₅₀ 40.32µg/mL; DU-145 hücresinde IC₅₀ 45.01 µg/mL ve PNT1-A hücresinde ise IC₅₀ 83.60 µg/mL olarak hesaplandı (Şekil 1A-B). Aynı ekstraktın kolon kanseri HT-29 (IC₅₀ 42.10 µg/mL) ve HCT-116 (IC₅₀ 63.03 µg/mL) hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi normal hücreye (HUVEC: IC₅₀ 64.82 µg/mL) kıyasla daha düşük olduğu tespit edildi (Şekil 1C-D). Pican cevizi yeşil-dış kabuğunun hekzan ekstraktı prostat kanseri (PC-3) üzerinde seçici etki göstererek hücre proliferasyonunu yavaşlattığı bulundu.



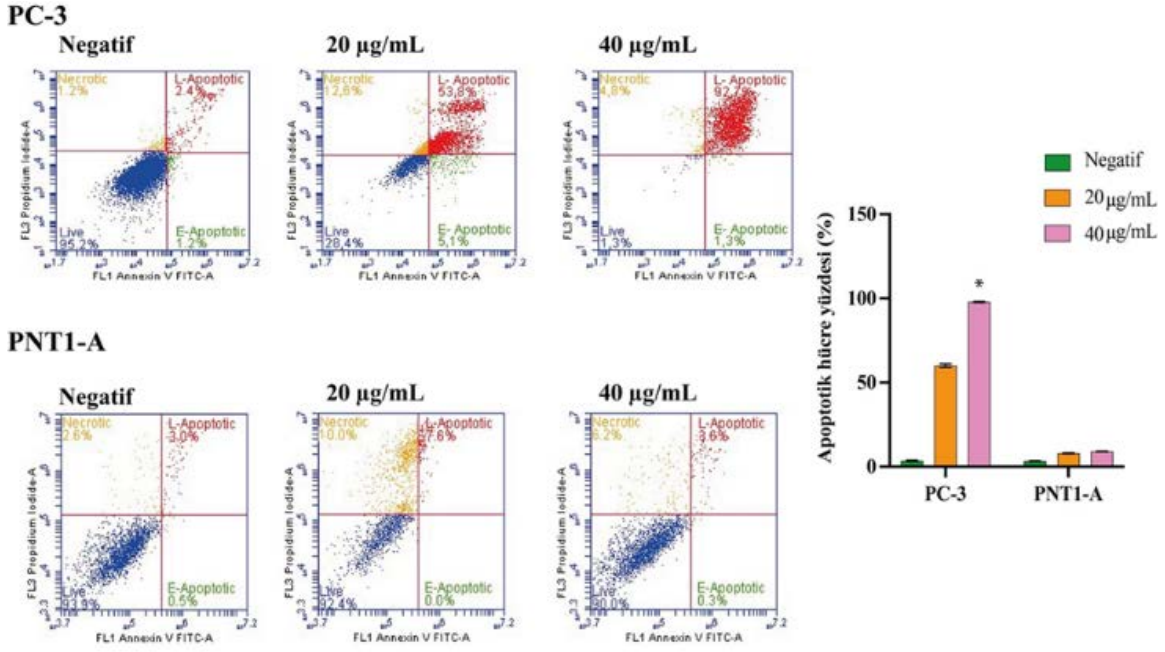
Şekil 1. Pican cevizi (*Carya illinoensis*) yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktının kanser (PC-3, DU-145, HT-29, HCT-116) ve normal (PNT1-A, HUVEC) hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi. Tüm veriler, üç bağımsız deneyden elde edilen ortalama ± SD olarak ifade edilir. IC₅₀ değeri GraphPad Prism 9 programı kullanılarak hesaplandı.

Pican Cevizi Yeşil-Dış Kabuğunun Hekzan Ekstraktı PC-3 Hücrelerinde Apoptozisi Tetikledi

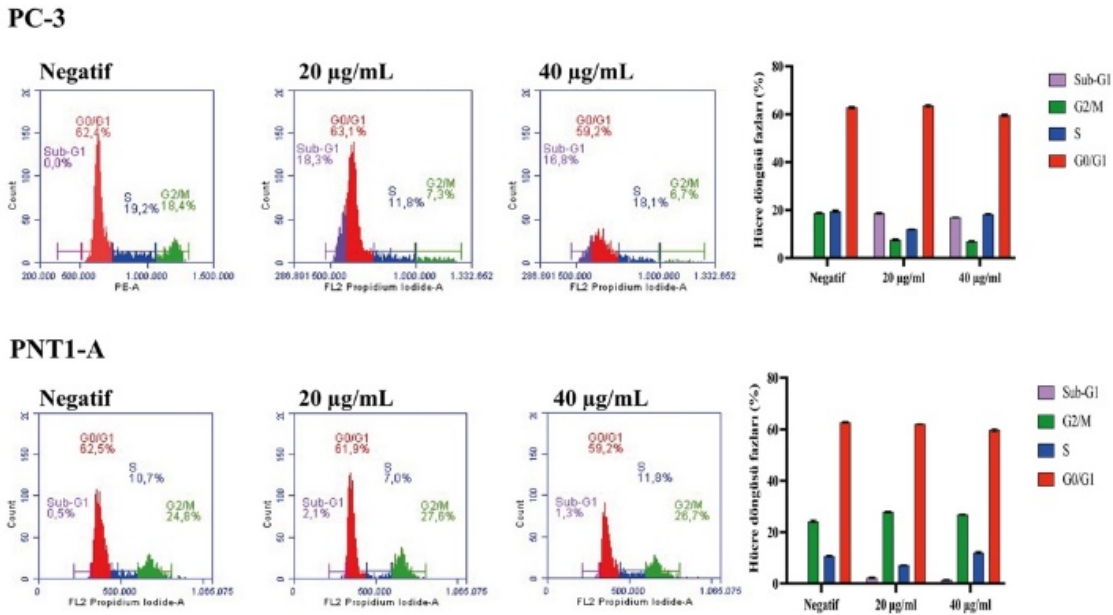
Pican cevizi yeşil-dış kabuğunun hekzan ekstraktının IC₅₀ değerlerine göre 20 ve 40 µg/mL olacak şekilde PC-3 ve PNT1-A hücreleri 24 saat inkübe edildi ve sonrasında apoptotik hücre ölüm oranını tespit etmek için Annexin V/PI ikili boyama yöntemi yapıldı. Şekil 2'de görüldüğü gibi PC-3 hücresinde apoptotik hücre yüzdesi 20 µg/mL dozunda %58.9; 40 µg/mL dozunda ise %94.0 olduğu ve doz artışına bağlı olarak hücre ölümünün arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (*p<0.05). Bunun yanısıra artan dozlar (20 ve 40 µg/ml)'da PNT1-A hücresinde apoptotik hücre yüzdesi sırasıyla %7.6 ve %8.9 bulundu. Pican cevizi yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktı prostat kanseri hücrelerinde seçici etki gösterdiği ve hücrelerin apoptozise gitmesine teşvik ettiği tespit edildi.

Pican Cevizi-Dış Kabuğunun Hekzan Ekstraktı PC-3 Hücrelerinin Bölünmesini Yavaşlattı

Pican cevizi yeşil-dış kabuğunun hekzan ekstraktının IC₅₀ değerlerine göre 20 ve 40 µg/mL olacak şekilde PC-3 ve PNT1-A hücreleri 24 saat inkübe edildikten sonra hücre bölünmesi evrelerindeki hücre oranını tespit etmek için PI boyaması yapıldı. Şekil 3'de görüldüğü gibi PC-3 hücresinde 20 µg/mL dozunda Sub-G1'de %18.3, G0/G1 fazında %63.1, S fazında % 11.8 ve G2/M fazında % 7.3; 40 µg/mL dozunda ise Sub-G1'de % 16.8, G0/G1 fazında %59.2, S fazında % 18.1 ve G2/M fazında % 6.7 olduğu tespit edildi. Bunun yanısıra PNT1-A hücresinde ise 20 µg/mL dozunda Sub-G1'de %2.1, G0/G1 fazında %61.9, S fazında % 7 ve G2/M fazında % 27.6; 40 µg/mL dozunda ise Sub-G1'de % 1.3, G0/G1 fazında %59.2, S fazında % 11.8 ve G2/M fazında % 26.7 olarak belirlendi. Pican cevizi yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktı prostat kanseri hücrelerinde seçici etki gösterdiği ve hücre bölünmesini yavaşlattığı tespit edildi.



Şekil 2. Pican cevizi (*Carya illinoensis*) yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktının PC-3 ve PNT1-A hücreleri üzerindeki apoptotik etkilerinin değerlendirilmesi. Veriler ortalama \pm SD (n=3) olarak gösterildi. *p < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.



Şekil 3. Pican cevizi (*Carya illinoensis*) yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktının PC-3 ve PNT1-A hücreleri üzerindeki hücre döngüsü üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. Veriler ortalama \pm SD (n=3) olarak gösterildi.

Tartışma

Son yıllarda kanser hastalarının oranındaki hızlı artış araştırmacıları yeni tedavi yöntemi bulmaya yönlendirmiştir. Bu yöntemlerde, mevcut kullanılan ilaçlardaki zararlı kimyasal etkiyi düşürebilmek adına doğal yollarla elde edilebilen ürünlere ilgi artmıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle immün sistemini güçlendirecek yönde anti-mikrobiyal ve antioksidan içeriği yüksek olan bitkiler dikkat çekmiştir. Ancak bu bit-

kilerin etkin dozlarının belirlenebilmesi ve doğru şekilde tedavi amaçlı kullanılabilmesi için detaylı bir incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yeni perspektif fitoterapi adıyla karşımıza çıkmaktadır. Bitkilerin, insan sağlığında ve sağlık sorunlarının çözümünde üstlendiği önemli rol ve buna ilişkin uygulamalar, çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Önceleri, gözlem ve deneme-yanılma yöntemleriyle edinilmiş çeşitli alış-

kanlıklar şeklinde gelişen geleneksel özellikteki bazı uygulamalar, zaman içinde bilim alanına da uyarlanmıştır. Söğüt ağacı kabuğunun veya yapraklarının, tedavide ilaç olarak kullanıldığı, Eski Mısır, Sümer, Hitit yazıtlarında kaydedilmiştir. Yıllar sonra bu veri, bilimsel olarak kanıtlanmıştır; bu bilgilerden hareketle, çağımızda dünyanın en çok kullanılan ilacı olan "Aspirin" elde edilmiştir (22). Günümüzde, ilaçla tedavinin ve ilaçların kökenini oluşturan bitkilerin doğrudan ya da dolaylı biçimlerde kullanımı, bilimsel bir uğraş olarak 'Farmakognozi' bilimi kapsamında ele alınmaktadır. Bitkilerle ilgili kimyasal maddelerin, vücuttaki tedavi edici özellikleri ise 'Farmakoloji' biliminin kapsamına girer (8). Son yıllarda ise farmakolojik alandaki büyük gelişmelerle birlikte bu bitkisel ürünler tıp dünyasının önemli bir kısmını oluşturmaya başlamıştır. Yapılan araştırmalar sonucu anti-kanser etkisi olduğu tespit edilen bitkiler, kanser tedavisinde kullanılmak üzere ilaç üretiminde yer almıştır (10). Bitkisel ürünlerin ve onların türevlerinin vücudun immün sistemiyle uyumlu olması ve etkin değer bulunduğunda sağlıklı hücrelere zarar vermeden, vücudun direncini arttırmasına yardımcı olması, onların tedavilerde tercih edilmelerinin başlıca sebeplerindedir (23). Bitki popülasyon üyelerinin besin içerikleri birbirinden farklıdır. Bu nedenle çalışılacak bitkinin besin içeriği hakkında bilgi sahibi olmak çalışmanın yönünün belirlenmesinde ve sonucunun öngörülmesinde etkili olabilir. Sarımsak bitkisi, anti-mikrobiyal özelliğe sahipken, birçok farklı kültürel kökenleri olan çeşitli bitkiler farklı uygulamalardan geçirilerek, hekimler tarafından birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (24, 25). Pican cevizi kabuğuyla daha önce Prado ve ark. tarafından yapılan çalışmada, pican cevizinin kabuğundan elde edilen sulu ekstraktın (*Carya illinoensis*), Balb-c farelerinde meme kanseri hücre hattı olan MCF-7 ve Ehrlich asit tümörü üzerindeki aktivitesi araştırılmıştır. Bu çalışmada, DNA parçalanması, hücre döngüsü durması ve apoptozisin tetiklenmesi ile anti-tümör aktivite gösterdiği bulunmuştur (26). Yapmış olduğumuz bu çalışmada ise prostat ve kolon kanseri ve normal hücre hatlarında pican cevizi yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktının özellikle prostat kanser hücrelerinde seçici sitotoksik etki gösterdiğini bulduk. Bu anti-tümör etkisini aydınlatmak adına dahil olan mekanizma apoptotik hücre ölümünde (Bcl-XL, Bax ve p53) ve hücre döngüsü düzenlemesinde (siklin A, siklin B ve CDK2) yer alan kilit proteinlerin aktivasyonu ile ilgili olabileceği bulgusuna ulaşılmıştır (27). Bu literatür bilgisi ile uyumlu olacak şekilde yapmış olduğumuz çalışmada en düşük sitotoksik etkiye sahip PC-3 hücreleri kullanılarak pican cevizi yeşil-dış kabuğu hekzan ekstraktının apoptotik ve hücre döngüsü üzerine olan etkisini araştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre hekzan ekstraktının artan dozlarında apoptotik hücre yüzdesinin arttığı ve hücre bölünmesini yavaşlattığını tespit ettik. Prado ve ark. kabuğun anti-tümör, anti-mikrobiyal etki göstermesinin altında yatan sebebi olarak sahip olduğu fenolik bileşik miktarı ile orantılı olduğunu bildirmiştir (28-30). Tüm bu sonuçlar birlikte ele alındığında, hekzan çözeltisiyle ekstrakte edilen pican cevizi yeşil dış-kabuğunun prostat kanseri hü-

releri üzerinde anti-kanser aktivite gösterdiği, hücre bölünmesini yavaşlatarak hücrelerde apoptozisi tetiklediği tespit edilmiştir. Pican cevizi yeşil kabuğunun yüksek antioksidan ve içerdiği fenolik bileşenlerden dolayı, spesifik kanser türleri üzerinde uygulanacak tedaviler için farmakolojik alanda destek sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.

Sonuç

Pican cevizi yeşil-dış kabuğunun zengin fenolik madde içeriği ve antioksidan bolluğu sebebiyle kanser tedavisinde kullanılmaya aday bir bitki olabileceği önerilmektedir.

Etik onam: İnsan ve hayvan deneklerle herhangi bir çalışma içermemektedir. Çalışma hücre kültürü ortamında yapılmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: F.A., Z.H., E.T., İ.K.

Literatür Tarama: F.A., Z.H.

Tasarım: F.A., Z.H., E.T., İ.K.

Veri toplama: F.A., Z.H., E.T.

Analiz ve yorum: F.A., Z.H., E.T.

Makale yazımı: F.A., Z.H., E.T.

Eleştirel incelenmesi: F.A., Z.H., E.T.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Kurulu (HÜBAK) tarafından 19113 proje numarası ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Wan B, Lang J, Wang P, Ma CM. Treatment optimization with concurrent SBRT and intracavitary brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Journal of applied clinical medical physics*. 2016;17(1):70-9.
2. Aguilera A, Gómez-González B. Genome instability: a mechanistic view of its causes and consequences. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9(3):204-17.
3. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*. 1998;396(6712):643-9.
4. Negri S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability—an evolving hallmark of cancer. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2010;11(3):220-8.
5. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz Jr LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *science*. 2013;339(6127):1546-58.
6. Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends in cancer*. 2019;5(8):475-94.
7. Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, Ferrer I, Molina-Pinelo S, Paz-Ares L. Current challenges in cancer treatment. *Clinical therapeutics*. 2016;38(7):1551-66.
8. Capasso R, Izzo AA, Pinto L, Bifulco T, Vitobello C, Mascolo N. Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*. 2000;71:S58-S65.
9. Tárrega A, Salvador A, Meyer M, Feuillère N, Ibarra A, Roller M, et al. Active compounds and distinctive sensory features provided by American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) extract in a new functional milk beverage. *Journal of dairy science*. 2012;95(8):4246-55.
10. Bahmani M, Shirzad H, Shahinfard N, Sheivandi L, Rafieian-Kopaei M. Cancer phytotherapy: Recent views on the role of antioxidant and angiogenesis activities. *Journal of evidence-*

- based complementary & alternative medicine. 2017;22(2):299-309.
11. Deepika MS, Thangam R, Sheena TS, Sasirekha R, Sivasubramanian S, Babu MD, et al. A novel rutin-fucoidan complex based phytotherapy for cervical cancer through achieving enhanced bioavailability and cancer cell apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:1181-95.
 12. Efferth T, Saeed ME, Mirghani E, Alim A, Yassin Z, Saeed E, et al. Integration of phytochemicals and phytotherapy into cancer precision medicine. *Oncotarget*. 2017;8(30):50284.
 13. Heidari-Soreshjani S, Asadi-Samani M, Yang Q, Saeedi-Boroujeni A. Phytotherapy of nephrotoxicity-induced by cancer drugs: an updated review. *Journal of nephropathology*. 2017;6(3):254.
 14. Harman D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2009. *Biogerontology*. 2009;10(6):773-81.
 15. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(11).
 16. Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American oil chemists' society*. 1998;75(2):199-212.
 17. Balasundram N, Sundram K, Samman S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food chemistry*. 2006;99(1):191-203.
 18. Covas M-I, Nyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft H-JF, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145(5):333-41.
 19. MacDougall PJ. Fruitful synthesis of science and fiction. *Nature*. 2002;415(6867):13-4.
 20. Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2005;45(4):287-306.
 21. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
 22. Shara M, Stohs SJ. Efficacy and safety of white willow bark (*Salix alba*) extracts. *Phytotherapy Research*. 2015;29(8):1112-6.
 23. Lopes CM, Dourado A, Oliveira R. Phytotherapy and nutritional supplements on breast cancer. *BioMed research international*. 2017;2017.
 24. Milner J. A historical perspective on garlic and cancer. *The Journal of nutrition*. 2001;131(3):1027S-31S.
 25. Thomson M, Ali M. Garlic [*Allium sativum*]: a review of its potential use as an anti-cancer agent. *Current cancer drug targets*. 2003;3(1):67-81.
 26. Hilbig J, de Britto Policarpi P, de Souza Grinevicius VMA, Mota NSRS, Toaldo IM, Luiz MTB, et al. Aqueous extract from pecan nut [*Carya illinoensis* (Wangenh.) C. Koch] shell show activity against breast cancer cell line MCF-7 and Ehrlich ascites tumor in Balb-C mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018;211:256-66.
 27. Vermeulen K, Berneman ZN, Van Bockstaele DR. Cell cycle and apoptosis. *Cell proliferation*. 2003;36(3):165-75.
 28. do Prado ACP, Aragão AM, Fett R, Block JM. Antioxidant properties of pecan nut [*Carya illinoensis* (Wangenh.) C. Koch] shell infusion. *Grasas y aceites*. 2009;60(4):330-5.
 29. Do Prado ACP, Aragão AM, Fett R, Block JM. Phenolic compounds and antioxidant activity of Pecan [*Carya illinoensis* (Wangenh.) C. Koch] kernel cake extracts obtained by sequential extraction. *Grasas y aceites*. 2009;60(5):460-9.
 30. do Prado ACP, da Silva HS, da Silveira SM, Barreto PLM, Vieira CRW, Maraschin M, et al. Effect of the extraction process on the phenolic compounds profile and the antioxidant and antimicrobial activity of extracts of pecan nut [*Carya illinoensis* (Wangenh.) C. Koch] shell. *Industrial Crops and Products*. 2014;52:552-61.

Sigara Kullanımının Total İntravenöz Anestezi Uygulamasında Rokuronyum Bromidin Farmakodinamiğine Etkisi

The Effect of Smoking on The Pharmacodynamics of Rocuronium Bromide in Total Intravenous Anesthesia

Seval KARAKAYA ATINÇER¹ , Menekşe ÖZÇELİK²  Meltem GÜNER CAN¹  Oya ÖZATAMER² 

¹ Acıbadem Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı; sigara içen hastalarda, anestezi derinliği ve nöromusküler monitörizasyon yapılarak, nondepolarizan bir nöromusküler bloker olan rokuronyum bromidin etki süresindeki değişimin araştırılmasıdır.

Materyal ve metod: Çalışmaya, her grupta 29 olmak üzere toplam 58 hasta dahil edildi. Hastalar, hiç sigara kullanmayan hastalar (n=29) ve bir günde en az 10 adet sigarayı en az 2 yıl süreyle devamlı kullanan hastalar (n=29) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalarda hedef kontrollü infüzyon yöntemi ile total intravenöz anestezi yöntemi uygulandı. Hastaların intraoperatif hemodinamik parametreleri ve bispektral indeks (BİS) değerleri takip edildi. Doz ihtiyacı, "blok başlama süresi (lag time)", "blok oturma süresi (onset time)", "derin nöromusküler blok süresi", "T1 %10 süresi", "klinik etki süresi", "derlenme indeksi", "komplet derlenme aralığı" değerleri her hasta için kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda blok başlama süresi, değerlerinde sigara içmeyenler ve sigara içenler arasında anlamlı fark gözlenmedi (60±17 saniye ve 60±11saniye, p>0.05). Blok oturma süresi değerleri sigara içmeyen ve içenlerde 105±34 saniye ve 120±46 saniye iken, derin nöromusküler blok zamanı yine sigara içmeyen ve içenlerde 28±13.7 dakika ve 33.7±9.3 dakika idi. T1 10% süresi ve klinik etki süresi değerleri de sigara içmeyen ve sigara içenlerde 15.5±7.6/17.2±5.8 dakika ve 16.5±11.1/18.25±7.3 dakika idi (p>0.05). Benzer şekilde derlenme indeksi de sigara içmeyenler (12.7±7.3) ve içenler (12.4±6.6) arasında anlamlı fark göstermedi.

Sonuç: Çalışmamızda "blok başlama süresi", "blok oturma süresi", "derin nöromusküler blok süresi", "klinik etki süresi", "T1 %10 süresi", "derlenme indeksi", "komplet derlenme aralığı" değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Sigara kullanımı, Nikotin, Rokuronyum bromid, Nöromusküler fonksiyon monitörizasyonu.

Abstract

Background: The aim of this study is to compare the time-course of effect of rocuronium, a non-depolarizing neuromuscular blocker in anesthesia practice between smokers and non-smokers by neuromuscular and BIS monitorization.

Materials and Methods: 58 patients with 29 patients in each group were included the study. All patients were divided smokers (n=29) who smokes >10 cigarettes per day during the last two years and nonsmokers (n=29). Total intravenous anesthesia with target controlled infusion was used in all patients. All hemodynamic parameters and BIS values were noted intraoperatively. The dose requirements and "lag-time", "onset-time", "deep neuromuscular blockade time", "T1 %10 time", "time of clinical action", "recovery index" were recorded for all patients.

Results: The lag time values were 60±17 seconds and 60±11 seconds for non-smokers and smokers respectively (p>0.05). While the onset time values were 105±34 seconds and 120±46 seconds, deep neuromuscular block time values were 28±13.7 minutes and 33.7±9.3minutes for nonsmoker and smokers. The duration to 10% and time of clinical action values were 15.5±7.6 minutes, 17.2±5.8 minutes, and 16.5±11.1 minutes, 18.25±7.3 minutes for non smokers and smokers respectively (p>0.05). Similarly recovery index values showed no difference between nonsmokers (12.7±7.3 minutes) and smokers (12.4±6.6 minutes).

Conclusion: The results of the present study suggest that chronic nicotine exposure does not change the dose requirements and "lag-time", "onset-time", "deep neuromuscular blockade time", "T1 %10 time", "time of clinical action", and "recovery index".

Keywords: Smoking, nicotine, rocuronium bromide, neuromuscular monitoring.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Seval KARAKAYA ATINÇER

Acıbadem Üniversitesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı,
İstanbul, Türkiye

e-mail: drsevalkrky@gmail.com

Geliş tarihi / Received:

09.02.2022

Kabul tarihi / Accepted:

07.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1068545

Giriş

Nöromusküler bloker ajanlar endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak ve operasyon sırasında kas gevşemesi sağlamak amacı ile kullanılan ilaçlardır (1). Yeterli düzeyde analjezi ve anestezi sağlanmadan yüksek doz kas gevşetici kullanımı uyanıklık düzeyinde (farkında olma) artışa neden olabilir. İntraoperatif dönemde kas gevşeticilerin kullanımı sırasında nöromusküler fonksiyon monitörizasyonu uygulanabilir ve bunun yanısıra uyanıklığın önlenmesi için anestezi derinliği sürekli değerlendirilebilir.

Sigara kullanımı dünyada önemli bir halk sağlığı problemidir. Sigara kullanımının sağlık üzerinde zararlı etkileri üzerine yapılan tüm uyarılara rağmen endüstriyel ülkelerde toplumun üçte biri hala sigara kullanmaktadır. Sigara içerisindeki nikotin, nikotinik-kolinerjik reseptörler üzerinde agonistik etkiye sahip bir alkaloiddir. Kronik sigara kullanımı ile oluşan yüksek kan nikotin düzeyinin nikotinik reseptör sayısında azalmaya neden olduğu bilinmektedir (2). Sigara kullanımının ayrıca karaciğerde ilaç metabolizmasında görev yapan enzimleri indükleyerek birçok ilacın biyotransformasyonunu arttırdığı da bilinmektedir (2,3). Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkin doz ve etki sürelerini değiştiren birçok faktörün (cinsiyet, vücut ısısı, inhalasyon ajanı kullanımı) varlığından bahsedilmekle birlikte (3-5), sigaranın da nondepolarizan kas gevşeticilerin farmakokinetik-farmakodinamiği üzerine etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (6). Orta etki süreli bir kas gevşetici olan vekuronyumun saatlik tüketiminin, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde arttığı gösterilmiştir (7). Yüzde doksan beş efektif dozunun (ED95) da vekuronyum için sigara içenlerde içmeyenlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum, sigaranın vekuronyum tüketimindeki artışı ya reseptör düzeyindeki etkileri ile ya da vekuronyum metabolizmasında yarattığı artış ile sağladığını düşündürmektedir.

Monokuartern aminosteroid yapısında olan rokuronyum, orta etki süreli, hızlı etki başlangıçlı bir non-depolarizan nöromusküler bloker ilaçtır. Diğer tüm anestezi ajanlarda olduğu gibi rokuronyum bromidin de klinik uygulamalarının sigara kullanan hastalarda farklı olabileceği düşünülmekle birlikte bu konudaki bilgiler sınırlı sayıda araştırmalara dayanmaktadır. Vekuronyumun yapısal olarak rokuronyuma benzemesi ve vekuronyum ile yapılan çalışmaların daha fazla olması; vekuronyum ile yapılan söz konusu bu çalışmaların rokuronyum hakkında da bilgi verebileceğini düşündürür (7,8).

Bu çalışmada; kısa-orta süreli kulak burun boğaz operasyonlarında, nöromusküler blok ve anestezi derinliği monitörize edilmiş hastalarda sigara kullanımının; rokuronyum bromidin klinik etki süresi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay (Karar no:150-4673) alındıktan sonra Kulak Burun Boğaz ameliyathanelerinde, 6 ay süre içerisinde,

elektif şartlarda alınan, 4 saatten kısa süreli septum deviasyonu, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) ve septoplasti operasyonları uygulanacak, ASA'ya (American Society of Anesthesiologists) göre I-II grubu, 18-59 yaş arası 58 hasta dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılacak hastaların planlanmasında, bilinen kardiyak ve nöromusküler hastalığı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk, zor entübasyon şüphesi, premedikasyon ve anestezi esnasında kullanılacak ilaçlardan herhangi birine allerji, kalsiyum kanal blokleri, antikonvülan ve aminoglikozid grubu antibiyotik kullanım öyküsü olan ve kilosu ideal vücut ağırlığının %20 daha altında veya üstünde kalan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalara, bir gün önce yapılan preoperatif değerlendirme sırasında operasyon odasında uygulanacak monitörizasyon yöntemleri ve anestezi şekli hakkında bilgi verilerek onayları alındı.

Operasyon öncesi hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, ideal vücut ağırlığı, eşlik eden hastalıkları, ilaç kullanımı, daha önceden geçirdiği operasyonları, ASA sınıfı, allerji öyküsü ve geçireceği operasyon kaydedildi. Hastalar sigara içen ve içmeyen olarak iki gruba ayrıldılar. *Grup sigara içmeyen (Grup 1)*: Gün içinde hiç sigara kullanmayan hastalar.

Grup sigara içen (Grup 2): Gün içinde en az 10 adet sigarayla, en az 2 yıl süre ile sürekli kullanan hastalar olarak belirlendi.

Hasta Hazırlığı

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan tüm hastalara operasyon odasına alındıktan sonra 20-22 gauge intravenöz kanül ile damar yolu açıldı ve sedasyon amacı ile 0,04 mg/kg dozunda intravenöz midazolam uygulandı. Hastalar, rutin olarak uygulanan EKG, periferik oksijen saturasyonu ve non-invaziv kan basıncı takibi için monitörize edildi. Bispektral indeks (BIS) monitörizasyonu için BIS elektrodları, tüm hastaların alın bölgeleri alkol ile temizlendikten sonra önerilen şekilde yapılandırıldı ve Aspect Medical Systems'a (USA) ait monitör bağlantısı yapıldı. Nöromusküler ileti ve blok monitörizasyonu için, akseleromiyografi yöntemi ile ölçüm yapan, TOF-Watch® SX (Organon Ltd., Dublin, Ireland) akselerasyon monitörü kullanıldı. Bu monitörizasyondan elde edilen bilgiler detaylandırılmak ve kaydedilmek üzere TOF-Watch® SX yazılımı olan bir diz üstü bilgisayara, TOF-Watch® SX Interface (Organon Ltd., Dublin, Ireland) yardımı ile aktarıldı. Hastalar TOF-Watch® SX monitörünün prosedürüne uygun şekilde monitörize edildi.

Anestezi İndüksiyon ve İdamesi

Tüm hastaların anestezi indüksiyon ve idamesinde propofol ve remifentanil ile total intravenöz anestezi, hedef kontrollü infüzyon yöntemi (HKİ) ile uygulandı. HKİ için Orchestra (Astra Zeneca) hedef kontrollü infüzyon pompası kullanıldı.

Tüm hastalarda anestezi indüksiyonu, bir dakikalık remifentanil infüzyonunu takiben propofol infüzyonu ile sağlandı. Hedef kontrollü infüzyon pompası bilgisayar verilerine schineder farmakokinetik infüzyon modeli girildi.

Propofol hedef plazma konsantrasyonu bolus tarzı uygulama ile 2.5 mikrogram/ml olacak şekilde ayarlandı. Remifentanil infüzyonuna başlama zamanı anestezi başlangıç saati olarak kaydedildi. Remifentanil hedef plazma konsantrasyonu bir dakika içinde 7.5ng/ml olacak şekilde ayarlandı. Hastaların BIS değerleri 80'in altına düştüğünde %100 oksijen ile maske ventilasyonuna başlandı. İdame sırasındaki remifentanil ve propofol hedef plazma düzeyleri ise hastaların intraoperatif BIS, kan basıncı ve kalp hızı değerlerine göre ayarlandı. Her hastada intraoperatif takip edilen algoritma Şekil 1 de gösterilmiştir.

Nöromusküler Monitörizasyon

Anestezi indüksiyonu sona erdikten sonra, TOF-Watch® SX monitörü CAL 2 modunda (25 mA ile) kalibre edildi ve stimülasyon için her 15 saniyede bir tekrarlanan, 2 Hz frekansta, her biri 0,2 msn (200 µs) süren dörtlü uyarı dizisi (train of four, TOF) kullanıldı. Her hastada ortalama 3-5 dakika sinyal stabilizasyonu sağlamak amacı ile TOF uyarısına devam edildi. Bu sürenin sonunda 0,6 mg/kg dozunda rokuronyum bromid, 5 saniye içinde İV uygulandı ve o an kas gevşetici ilacın uygulanma zamanı olarak kaydedildi.

Rokuronyum bromid enjeksiyonunun başlangıcından tekli seğirme yüksekliği (T1) yanıtında ilk ölçülebilir azalmaya kadar geçen süre; "blok başlama süresi" olarak, rokuronyum bromid enjeksiyonunun başlangıcından T1 yanıtında %95 depresyon oluşuncaya kadar geçen süre; "blok oturma süresi" olarak kaydedildi. Submaksimal nöromusküler blokaja ulaşılması halinde, T1 yanıtında %95'ten daha az depresyon oluştu ise benzer veya aynı amplitüdü ard arda elde edilen üç yanıtın ilki bitiş noktası olarak kabul edildi.

Tüm hastalar etki başlangıç zamanı belirlenir belirlenmez entübe edildiler. TOF uyarısı sıfır olduktan yeni bir TOF uyarısı başlayana kadar geçen süre "derin nöromusküler blok süresi" olarak, rokuronyum bromid enjeksiyonunun tamamlanmasından T1 yanıtının %10 olmasına kadar geçen süre "T1 %10 süresi" olarak, rokuronyum bromid enjeksiyonunun tamamlanmasından T1 yanıtının %25 olmasına kadar geçen süre "klinik etki süresi" olarak kaydedildi.

Tüm hastalara cerrahi işlemin bitiş süresi göz önüne alınarak,

- Cerrahi işlemin devam etmesi halinde, rokuronyum bromidin klinik etki süresi dolunca 0,15 mg/kg dozunda ek doz uygulandı. İlk ek dozun ardından rokuronyum bromidin klinik etki süresi, cerrahi işlem halen devam ediyor iken dolması halinde ikinci, ardından üçüncü ek doz uygulaması yapıldı ve bu uygulamalar arasındaki süre kaydedildi.
- Cerrahi işlemin bitmesine az bir süre kalması durumunda ise yine rokuronyum bromidin klinik etki süresi dolduğunda, üç dakika içinde tamamlanacak şekilde 30 µgr/kg dozunda neostigmin, 10 µgr/kg atropin ile İV uygulandı.

Derlenme periyodu boyunca, T1 yanıtının %25 derlenmesinden %75 derlenmesine kadar geçen süre; "derlenme indeksi" olarak, T1 yanıtının %25 derlenmesinden TOF oranının %80 olmasına kadar geçen süre; "komplet derlenme aralığı" olarak kaydedildi.

İntraoperatif Takip

Tüm hastalarda anestezi idamesi sırasında mekanik ventilatör ayarı tidal volüm 6-8 ml/kg, solunum sayısı:12 olacak şekilde ayarlandıktan sonra End-tidal CO2 düzeyi 35-45 mmHg arasında tutulacak şekilde ayarlandı.

Hastalar indüksiyon öncesi, indüksiyon sırasında ve indüksiyondan sonraki 1., 3., 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60., 75., 90., 105., 120., 150., 180., 210., 240. dakikalarda, anestezi bitiminde ve derlenme sonunda intraoperatif hemodinamik parametreler (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, kalp hızı), periferik oksijen saturasyonu, end-tidal CO2 değeri, periferik ısı (axilla) ve BIS değerleri açısından takip edildiler.

Her hasta için anestezi ve cerrahi süreleri hesaplanarak kaydedildi. İntraoperatif toplam anestezi süresi göz önüne alınarak ortalama saatlik propofol, remifentanil ve rokuronyum bromid tüketimi kaydedildi.

Derlenme Periyodu

Hedef kontrollü infüzyon(HKI) yöntemi ile uygulanan total intravenöz anestezi (TİVA)'ya, cilt sütürleri atılmaya başlandığı sırada son verildi. Hastalar T1 yanıtının %75 derlenmesi ve buna ilave olarak BIS değerlerinin 70'in üzerine çıkması halinde ekstübe edildiler. Anestezi bitiminden ekstübasyon anına kadar geçen süre; "ekstübasyon zamanı" olarak kaydedildi. Hastaların ekstübe edildikleri andan, BIS değerlerinin 90 ve üzerine çıktığı ana kadar geçen süre; "tiva derlenme süresi" olarak kaydedildi.

Hastalar, BIS değerleri 90'ın üzerine ve TOF oranları ise %90'ın üzerine çıktığı zaman operasyon odasından, anestezi sonrası derlenme odasına transfer edildiler.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz amacı ile kişisel kullanıma uygun IBM uyumlu bir bilgisayar ve Windows için SPSS 15.0 (Statistical Programme for Social Sciences, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde 'Ki-kare' Bağımlılık testi, değişkenler arasında ilişkinin tespit edilmesinde Korelasyon analizi, iki gruplu karşılaştırmalarda ise non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. p<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan iki grup arasında yaş, kilo, boy, ASA fiziksel durum, yandaş hastalıklar, anestezi ve cerrahi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05; Tablo 1).

Tüm hastalarda İntraoperatif hemodinamik değişkenlerden kalp hızı, kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu, periferik ısı ve entidal CO2 düzeyleri stabil seyretti. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Grupların intraoperatif BIS değışiklikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Grupların ölçüm aralıklarında BIS değışiklikleri şekil 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Demografik özellikler.

Demografik özellikler	Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=29)	P değeri
Yaş (yıl)	42± 8	38± 12	$p>0,05$
Kilo (kg)	69± 10	66± 9	$p>0,05$
Boy (cm)	173± 8	168± 6	$p>0,05$
İdeal vücut ağırlığı	70± 9	65± 7	$p>0,05$
ASA I (n)	9	11	$p>0,05$
ASA II (n)	1	1	$p>0,05$
Yandaş hastalık			
Var (n)	3	5	$p>0,05$
Yok (n)	26	24	$p>0,05$
Anestezi süresi (dak)	113± 37	107± 57	$p>0,05$
Cerrahi Süresi (dak)	95± 35	93± 55	$p>0,05$

Grupların intraoperatif toplam rokuronyum, propofol, remifentanil tüketimleri ve saatlik rokuronyum, propofol ve remifentanil tüketimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların intraoperatif ilaç tüketimleri.

	Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=29)	P değeri
Toplam rokuronyum tüketimi (mg)	70±31	65±17	$p>0,05$
Saatlik rokuronyum tüketimi (mg)	49±12	47±11	$p>0,05$
Toplam propofol tüketimi (mg)	604±513	503±207	$p>0,05$
Saatlik propofol tüketimi (mg)	428±78	369±81	$p>0,05$
Toplam remifentanil tüketimi (µg)	1666±1101	1448±633	$p>0,05$
Saatlik remifentanil tüketimi (µg)	1181±359	1064±409	$p>0,05$

Değerler ortalama ± SD u göstermektedir

Nöromusküler monitörizasyon parametrelerine bakıldığında; blok başlama süresi, blok oturma süresi, derin nöromusküler blok süresi, T1 %10 süresi, klinik etki süresi, derlenme indeksi, komplet derlenme aralığı, birinci ek doz ile ikinci ek doz arasında geçen süre parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arası ekstübasyon zamanları ve tiva derlenme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Nöromonitorizasyon parametrelerine ve derlenme süresine ait veriler.

	Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=29)	p değeri
Blok başlama süresi (sn)	60±17	60±11	$p>0,05$
Blok oturma süresi (sn)	105±34	120±46	$p>0,05$
Derin nöromusküler blok süresi (dk)	28±13,7	33,7±9,3	$p>0,05$
T1 %10 süresi (dk)	15,5±7,6	17,2±5,8	$p>0,05$
Klinik etki süresi (dk)	16,5±11,1	18,25±7,3	$p>0,05$
Komplet derlenme aralığı (dk)	12,7±7,3	12,4±6,6	$p>0,05$
1.- 2. ek doz arasında geçen süre (dk)	21,4±9,0	17,5±4,4	$p>0,05$
Ekstübasyon zamanı	4,1±0,9	3,6±1,1	$p>0,05$
Tiva derlenme süresi	6,7±2,2	7,9±3,4	$p>0,05$
Derlenme indeksi (dk)	5,5±2,8	5,6±2,8	$p>0,05$

Değerler ortalama ± SD u göstermektedir

Tartışma

Sigaranın karaciğer enzim sistemi üzerinde etkili olduğu birçok çalışma ile ortaya koyulmuştur (2,3). Sigara içimi ile nondepolarizan bir nöromusküler bloker olan rokuronyum bromidin etki süresi arasında bir ilişki olup olmadığının araştırıldığı bu çalışmada, sigara içen ve içmeyen gruplar arasında rokuronyum etki süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Anestezi uygulamalarında birçok ilacın bir arada kullanımı, klinisyenlerin ilaç etkileşimi hakkında geniş bilgi sahibi olmalarını gerektirir. Karaciğerde bulunan ve birçok ilacın metabolizmasında görev yapan P450 enzim sistemi üzerinde sigaranın indüksiyon etkisi mevcuttur (3). Bu nedenle sigara kullanımına bağlı olarak bu sistemle metabolize olan ilaçların hızlı metabolize olması ve etkin doza ulaşabilmek için kullanılacak ilaç miktarının artması beklenir. Metabolize olan ilacın aktif metaboliti olması halindeyse etkisi uzar. Bu nedenle uygulanacak medikasyonların kullanım şekli, doz ve kullanım sürelerinin değışebileceği dikkate alınmalıdır.

Nikotin, insan vücuduna kronik olarak alındığında asetil kolinin nikotinic reseptörlerine uyguladığı sürekli uyarı nedeniyle, down regülasyona neden olmaktadır (2,3,9). Bu durumdan asetil kolin yolu üzerinden etki eden kimyasallar, nörotransmitterler ve yaygın olarak kullanılan bazı ilaçların etkilenmesi beklenir. Çalışmamızda rokuronyum bromidin sigara içen ve içmeyen hastalarda nöromusküler blok başlama zamanı, derin nöromusküler blok süresi ve derlenme üzerine etkisinin farklı olmadığı görüldü.

Sigara içenlerde rokuronyumun %95 efektif dozunun

(ED95) sigara içmeyenlerden daha yüksek olduğu ve veküronyum ihtiyacının sigara içenlerde %25 daha fazla olduğu gösterilmiştir (7). Aynı çalışmada sigara içenlerin, nöromuskuler bloğun devamı için daha sık ek doza ihtiyacı olmuştur. Bu sonuçları, küçük dozlarda nikotinin reseptörleri stimüle ettiği, dolayısıyla reseptörlerde blok için daha yüksek doz nöromuskuler ajana ihtiyaç duyduğu ve artmış metabolizmaya bağlı olarak da idamede daha sık ek doza ihtiyaç olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda nöromuskuler bloker olarak kullanılan rokuronyum ihtiyacında ve yapılan ek doz sıklığında sigara içen ve içmeyen hastalar arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada TİVA ile birlikte nitroz oksid kullanılmıştır. İlaç etkileşimleri ve nikotinin reseptörler üzerindeki etkileri dikkate alındığında, sonuçların farklı çıkmasına neden olabilecek bir çok faktörün birlikte bulunabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda bu çalışmada hastalar operasyondan 6 saat önce sigara içmeyi bırakmışlar ancak bizim çalışmamızda sigara içen hastalar için sigarayı bırakma süreleri standardize edilmemiştir.

Operasyon öncesi dönemde hiç sigara kullanmayan, sigara içmeyi ameliyattan 10 saat öncesinde bırakan ancak 21 mg/gün transdermal nikotin uygulanan, yine sigarayı ameliyattan 10 saat önce bırakan ve transdermal nikotin uygulanmayan ve ameliyattan önce premedikasyon yapılan kadar sigara içmesine izin verilen hastalar arasında atraküryum için nöromuskuler blok süreleri karşılaştırılmıştır (10). Anestezi idamesi isofluran ile sağlanmıştır. Sigara içen ve transdermal nikotin kullanan hastaların blok başlama zamanlarında önemli bir değişiklik olmamıştır. Sigarayı ameliyattan 10 saat önce bırakan ve transdermal nikotin uygulanmayan hastalarda nöromuskuler blok süresi sigara içmeyen ve sigara içen gruptan daha uzun bulunmuştur. Toplam kullanılan nöromuskuler ilaç miktarı; Sigarayı ameliyattan 10 saat önce bırakan ve transdermal nikotin uygulanmayan hastalarda diğer üç gruptan daha az bulunmuştur. Bu sonuçları, sigara içenlerde asetilkolinin nikotinik reseptörlerinde down regülasyonun söz konusu olabileceği veya kronik olarak nikotin maruziyetinin asetilkolin yapımını azaltmış olabileceği şeklinde açıklamışlardır. Bu nedenle, kronik içiciler, içmeyenlerle aynı dozda atraküryuma ihtiyaç duyarlar. Buna rağmen, 10 saatten uzun süre sigarayı bırakanlarda, nikotinin etkisi ihmal edilebilir düzeydedir. Buradaki sonuçları, rokuronyumla karşılaştırmak doğru olmayabilir ancak bahsedilen sigaranın reseptör düzeyindeki etkisi ve ameliyattan önce sigarayı bırakma süresinin nöromuskuler blok üzerine etkisinin değişebilmesi, kandaki nikotin düzeyinin nöromuskuler blokerler için önemli olduğunu düşündürür. Bizim çalışmamızda hastaların günlük içtikleri sigara sayısı ve sigara bağımlısı olma süreleri standart tutulmuş olsa da kandaki nikotin düzeyi ve ameliyattan önce sigarayı bırakma süreleri standardize edilememiştir ve nikotinin akut etkileri değerlendirilememiştir.

Sigara içen ve içmeyen hastalarda rokuronyumun farmakodinamik etkileri farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Anestezi idamesi propofol infüzyonu, fentanil ve nitroz oksid ile sağlanmış sigara içen ve içmeyen hastalarda rokuronyum bromürün saatlik doz ihtiyacı, infüzyon miktarı, blok başlama zamanı, maksimum bloğa ulaşma zamanı ve %10 derlenme süresi karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (11). Sigara içen ve içmeyen hastalarda rokuronyum bromürün etkisinin değerlendirildiği, anestezi idamesinde inhalasyon ajanı olarak sevofluran kullanılan bir çalışmada ise sigara içen grupta rokuronyum bromürün blok başlama zamanı, T1'in %25 olması ve T1'in %25'ten %75'e yükselme süresi sigara içmeyen gruptan daha kısa bulunmuştur (12). Uzun süreli sigara içen ve içmeyen hastalarda, TİVA ile genel anestezi altında rokuronyum bromürün etki başlangıç zamanının, derlenme indeksinin ve T1'in %25'ten %75'e değişen iyileşme süresinin değerlendirildiği bir çalışmada ise bu değişkenler bakımından fark gözlemlenmemiştir (13). Anestezi idamesinde TİVA kullanılan hastalardaki sonuçların çalışmamızdaki sonuçlar ile benzer olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte inhalasyon ajanı kullanılan sigara içen ve içmeyen hastalarda rokuronyum bromürün farmakodinamiği farklılık göstermiştir. Bu çalışmada ameliyat süresince TOF ile 5 dakika aralıklarla ölçümler alınmıştır (12). Bu monitörizasyon şekli de kullanılan kas gevşetici miktarını etkileyebilir. Ayrıca anestetik ajan olarak sevofluran kullanılması bahsedilen istatistiksel farklılıkları oluşturmuş olabilir.

Pasif sigara içiminin de rokuronyumun farmakodinamisine etkisini değerlendirmek için çevresel sigara kullanımından etkilenen çocuklarda rokuronyum ihtiyacının değişimi araştırılmıştır. 4-10 yaş aralığında günde en az 10 adet sigara içilen ortama maruz kalan çocuklarda T1'in %95 deprese olması anlamlı olarak daha kısa, yine bu grupta T1'in %25 derlenmesi daha uzun bulunmuştur. Bu etkinin nikotinin uzun süreli etkisiyle asetilkolin reseptörlerinin sayısını azaltması ve böylece nöromuskuler bloklere hassasiyetin artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür (14). Çevresel sigaraya maruz olan çocuklarda rokuronyum blok başlama zamanının daha kısa sürede olacağını ve derlenme süresinin uzayacağını belirtmişlerdir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki en büyük fark hasta gruplarının arasındaki yaş dağılımıdır. Nöromuskuler blokerlerin çocuklarda etkin dozları farklılık göstermektedir. Ayrıca burada kullanılan anestetik ajan olan sevofluranın kas gevşeticilerin üzerinde klinik etki süresini, idame dozun süresini ve derlenme süresini etkileyebileceği bilinmektedir (15).

Sonuç olarak; çalışmamızda sigara içen ve içmeyen hastalar arasında rokuronyum bromürün farmakodinamik etkilerinin benzer olduğu görülmüştür. Hastalar arasında intraoperatif toplam ve saatlik rokuronyum, propofol, remifentanil tüketimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalarda ortalama anestezi sürelerinin benzer olması, çalışmada hedef kontrollü infüzyon HKİ yöntemi ile anestezi uygulanması ve bunun için standart bir algoritmanın

takip edilmesi, ilaç tüketimi açısından hastalar arasında fark olmamasını açıklayabilir. Sigara içmeyen hastaların pasif içici olup olmadığının belirlenmemiş olması, hastaların operasyon öncesi sigara içmedikleri sürenin standartize edilmemeleri, her iki grupta da nikotinin ve rocuronyumun plazma konsantrasyonunun ölçülmemiş ve buna bağlı olarak rocuronyum farmakokinetiğinin araştırılmamış olması ve hasta sayımızın belirli bir süre içerisinde (6 ay) olması nedeniyle az olması ise çalışmamızın kısıtlayıcı özelliklerindedir. Bu nedenle çalışmamızın daha ileri düzeyde araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Etik onam: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 20/04/2009 Karar no:150-4673).

Yazar Katkıları:

Konsept: SKA, MGC

Literatür Tarama: SKA

Tasarım: SKA, MÖ, MGC

Veri toplama: SKA, MÖ

Analiz ve yorum: SKA, MGC, OÖ

Makale yazımı: SKA, MÖ

Eleştirel incelenmesi: MGC, OÖ

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Naguib M, Lien CA. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 6th Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 481-572.
2. Rodrigo C. The Effects Of Cigarette Smoking on Anesthesia. The American Dental Society Of Anesthesiology. 2000; 47:143-50.
3. Sweeney BP, Grayling M. Smoking and anaesthesia: the pharmacological implications. Anaesthesia. 2009; 64:179-86.
4. Crul JF. Clinical aspects of rocuronium bromide. Data on file, Organon Teknika 1998; pages 1-6, 19-26, 29-34, 37-42.
5. Tsai CC, Chung HS, Chen PL, Yu CM, Chen MS, Hong CL. Postoperative residual curarization: Clinical observation in the post-anesthesia care unit. Chang Gung Med J. 2008; 31:364-8.
6. Nelskyla KA, Yli-Hankala AM, Puro PH, Korttila KT. Sevoflurane titration using bispectral index decreases postoperative vomiting in phase II recovery after ambulatory anesthesia. Anesth Analg. 2001; 93:1165-9.
7. Teiriä H, Rautoma P, Yli-Hankala A. Effect of smoking on dose requirements for vecuronium. Br J Anaesth. 1996; 76(1):154-5.
8. Latorre F, de Almeida MC, Stanek A, Kleemann PP. The interaction between rocuronium and smoking. The effect of smoking on neuromuscular transmission after rocuronium. Anaesthesist. 1997; 46: 493-5.
9. Stitzel. Genetic regulation of Nicotine related behaviour and Brain Nicotine receptors. in Clementi, Fornasari, Gotti eds. Neuronal Nicotine receptors. Springer -Verlog 2000; 563-83.
10. Puura AI, Rorarius MG, Laippala P, Baer GA. Does abstinence from smoking or a transdermal nicotine system influence Atracurium-induced neuromuscular block? Anesth Analg. 1998; 87:430-3.
11. Pühringer FK, Keller P, Löckinger A, Kleinsasser A, Scheller A, Raedler C, et al. Smoking does not alter the dose-requirements

and the pharmacodynamics of rocuronium. Can J Anesth. 2000; 47:347-9.

12. Salihoglu Z, Karaca S. Effects Of Smoking On Neuromuscular Blockade For Rocuronium. Int J Anesth. 2007; 14:1-4.

13. Liu N, Wang F, Zhou Q, Shen M, Shi J, Zou X. The Effects of Cigarette Smoking on Steroidal Muscular Relaxants and Antibiotics Used: A Prospective Cohort Study. Front Pharmacol. 2021; 12:573832.

14. Baurain MJ, Hennort DA, Godschalx A, Huybrechts I, Nasrallah G, Hollander AA, Cont-raire F. Visual evaluation of residual curarization in anesthetized patients using 100 Hertz, 5 second tetanic stimulation at the adductor pollicis muscle. Anesth Analg. 1998; 87:185-9.

15. Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. Br J Anaesth. 2000; 84(1):43-7.

Activity-Oriented Exercise Intervention For Hallux Valgus Deformity In Women

Kadınlarda Hallux Valgus Deformitesine Yönelik
Aktivite Odaklı Egzersiz MüdahalesiBaşar ÖZTÜRK¹ , Yusuf ÇELİK² ¹ Biruni University Faculty of Health Sciences Physiotherapy and Rehabilitation Department, İstanbul, TURKEY² Biruni University Medical School Department of Biostatistics and Medical Informatics, İstanbul, TURKEY

Abstract

Background: The aim of the current study is to investigate the effects of activity-based exercise intervention for hallux valgus deformity.**Materials and Methods:** Forty women with hallux valgus deformity were included in the study and the participants were divided into two groups as intervention and control (intervention group 37.8 ± 7.20 years, control group 37.3±2.61 years). Before and after the 8-week intervention programme hallux valgus angle, activity-specific balance scale, dynamic gait index and foot function index were measured.**Results:** According to the results of the study in the intervention group, the hallux valgus angle decreased significantly in both the right and left feet after the treatment, and a significant improvement was obtained in the activity specific balance confidence scale, foot function index, pain, disability, activity limitation, and total score of foot function index (p<0.001). When the intervention and control groups were compared after the intervention, a significant difference was found in favor of the intervention group in the foot function index and pain, disability and total score parameters of the dynamic gait index (p<0.001).**Conclusions:** The results of our research reveal that the exercise applied for hallux valgus is effective in terms of balance, walking and function. It has been demonstrated that activity-based exercise is a good option in the treatment of hallux valgus, which is a very common deformity that should be taken seriously.**Key Words:** Hallux Valgus; Exercise, Activity

ÖZ.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, halluks valgus deformitesi için aktiviteye dayalı egzersiz müdahalesinin etkilerini araştırmaktır.**Materyal ve Metod:** Çalışmaya halluks valgus deformitesi olan 40 kadın dahil edildi ve katılımcılar müdahale ve kontrol olarak iki gruba ayrıldı (müdahale grubu 37.8 ± 7.20 yıl, kontrol grubu 37.3±2.61 yıl). Müdahale grubunda 8 haftalık egzersiz programı öncesi ve sonrasında halluks valgus açısı, aktiviteye özel denge skalası, dinamik yürüme indeksi ve ayak fonksiyon indeksi ölçüldü.**Bulgular:** Müdahale grubunda egzersiz sonrasında hem sağ, hem de sol ayakta halluks valgus açısında azalma ve aktiviteye özgü denge güvenlik ölçeği, dinamik yürüme indeksi, ayak fonksiyon indeksinin, ağrı, yetersizlik, aktivite kısıtlılığı ve toplam skor parametrelerinde anlamlı gelişme bulundu (p<0.001).

Müdahale ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, ayak fonksiyon indeksinin ağrı ile yetersizlik ve toplam skor parametrelerinde müdahale grubu lehine anlamlı fark bulundu (p<0,001).

Sonuç: Araştırmamızın sonuçları, halluks valgusa yönelik olarak uygulanan egzersizin denge, yürüme ve fonksiyon açısından etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Toplumda özellikle kadınlarda sık karşılaşılan ve ciddiye alınması gereken bir deformite olan halluks valgus tedavisinde aktiviteye dayalı egzersizin iyi bir seçenek olduğu ortaya konmuştur.**Anahtar kelimeler:** Halluks valgus, Egzersiz, Aktivite

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Başar ÖZTÜRK

Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
Protokol Yolu No:45, 10. Yıl Cd., 34010
Topkapı İstanbul, Türkiye.E-mail: ozturkb@biruni.edu.tr
fztbasarozturk@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 28.02.2022

Accepted / Kabul tarihi: 12.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1079912

Introduction

Hallux valgus (HV) is one of the most common structural foot deformities in adults and it is characterized by abnormal rotation and lateral deviation of the hallux at the first metatarsophalangeal joint. This angle is also called as the angle between the bisection line of the first metatarsal bone and the proximal phalanx (1). This angle is defined as normal if it is 15 ° and below, mild up to 20 °, moderate between 20 ° and 40 °, and severe when it is 40 ° and above. In this case, it can be mentioned that there is HV deformity at values above 15 degrees. This deformity has symptoms such as pain, inflammation, and reduced mobility of the thumb (2,3).

HV formation and progression is a multifactorial event. Internal factors that cause deformity can be listed as the presence of pes planus, abductor and adductor muscle imbalance, obesity, joint laxity, genetic factors, race, advanced age, gender and external factors such as long-term use of high-heeled shoes with narrow toe boxes (2,4,5).

HV is more common especially among women and in older ages. Although the exact etiology of hallux valgus is not understood, its prevalence is highest in females with symptoms of deformity exacerbated by fashion-shoe wear (6,7).

By changing the foot posture and biomechanics, hallux valgus negatively affects the sensory inputs taken from the foot, thus causing gait and balance disorders (8). Other structural deformities in the foot may also be associated with hallux valgus like pes planus. These problems affecting the foot biomechanics can cause more serious loss of functions with advanced ages and negatively affect daily life activities. It is also known that structural foot problems increase the risk of falling in advanced ages (4,9).

Common rehabilitation practices for hallux valgus can be listed as exercise, shoe advice and orthotic modifications. Implementation of exercises through activity is an approach that has not been tried before for this disease group according to our best knowledge (10-12).

It is aimed to activate the foot muscles which have different functional importance with the exercise intervention. The tendons and muscles that move the big toe are arranged around the metatarsophalangeal joint in four groups: the long and short extensors, the short flexors, and the two tendons of the abductor and adductor hallucis (13,14).

The aim of this study is to examine the effects of activity-based activity intervention for hallux valgus deformity on deformity angle, pain and balance parameters.

Materials and Methods

Participants

Considering the average values of the hallux valgus angle of the treatment and control groups in the reference ar-

ticle according to the results of the power analysis made with the Gpower program to determine the number of participants to be included in the study, 40 people were eligible to participate in the study with a total $p < 0.05$ significance level and 95% power (11).

This research consists of an intervention program for HV deformity designed with an activity-oriented exercise perspective. At the beginning of the study, a total of 50 individuals with hallux valgus deformity were contacted. 42 of these individuals volunteered to participate in the study. After the research started, 2 people dropped out of the study. As a result, 40 women with hallux valgus deformity were included in the study (intervention group 37.8 ± 7.20 years, control group 37.3 ± 2.61 years).

Patients who have painful flexible hallux valgus deformity with the degrees 15 and above included to the study.

Patients who met the following criteria were excluded: previous hallux valgus or foot surgery, patients with rigid deformity and who participated previous rehabilitation intervention for hallux valgus before.

Ethical Statement

Ethics committee approval was received from Biruni University Ethics Committee, dated 25/09/2018, number 2018/20-03.

Assessment Procedure

Various measurements were applied to the patients before and after the intervention in the occupational therapy unit (Foot function index (FFI), dynamic gait index (DGI), activities specific balance confidence scale (ABC scale)).

Goniometric HV angle measurement

This angle was measured in standing position while transferring weight on bare feet. The center of rotation of the goniometer was placed on the metatarsophalangeal joint space. One arm of the goniometer was placed parallel to the first metatarsal and the other parallel to the proximal phalanx of the hallux. The average was calculated by taking three measurements (3).

Foot Function Index

Foot function index (FFI) measures the foot pain and the difficulties in foot-related activities experienced by the patient in the last week. The FFI is a self-administered questionnaire consisting of 3 subscales: pain (9 items), disability (9 items), and activity limitation (5 items), containing 23 items for assessing patients with foot diseases. The pain subscale (PS) evaluates the level of foot pain in various situations. The disability subscale (DS) investigates difficulty in performing various activities due to foot problems. The activity limitation subscale (ALS) shows activity limitations due to foot problems. The patient has to

score each question on a scale from 0 (no pain or difficulty) to 10 (worst pain imaginable or so difficult it requires help), that best describes their foot over the past week (15).

Dynamic Gait Index

Dynamic gait index (DGI) is a scale that evaluates the effects of postural changes during walking in daily life on walking and balance. It evaluates not only usual steady-state walking, but also walking during more challenging tasks. It assesses the individuals ability to modify balance while walking in presence of external demands. During the test, 8 functional walking tests are performed by the subject and marked out of three according to the lowest category which applies. 24 is the total individual score possible. Scores of 19 or less have been related to increase incidence of falls (16).

Table 1. Activity-Based Exercises

1. Stretching the toe by rolling the ball under the foot.
2. Active toe abduction
3. Active toe extension
4. Passive stretching of the thumb towards the neutral position in the direction of abduction. After waiting for 10 seconds in this position and it is repeated for 10 times.
5. Carrying 10 lego pieces between the thumb and 2nd finger into a bucket
6. Building a tower with 10 Lego pieces.
7. Attaching the rubber buckles to a bar.
8. Putting objects of different shapes and sizes into the box.
9. Heel-toe stretching (the heel is positioned between the toes for 10 seconds and this is repeated for 10 times).

Activity Specific Balance Confidence Scale (ABC)

This scale contains 16 tasks related to indoor and outdoor daily living activities, to measure balance confidence in elderly people who have various levels of functioning. Scores range from 0 (no confidence) to 100 (complete confidence) for each question item. Higher scores indicate gre-

ater confidence. At the end of the evaluation, the balance security level is determined as a percentage by dividing the sum of the answers given by the patients by 16 (17).

Randomization

After the baseline assessments, patients were randomly assigned to intervention group or control group using a computer-generated table of randomized numbers created before the start of data collection.

Exercise programme

Following the evaluation process, an activity-oriented exercise program was applied to the patients in the intervention group for 8 weeks. In the beginning, the activities that should be practiced on a daily basis were taught to the patients one by one (Table 1). The activities we performed within the scope of our research strengthened especially the tibialis posterior, fibularis longus, abductor and adductor hallucis flexor digitorum longus and brevis, lumbricales and flexor hallucis longus muscles.

Results

According to the results of the evaluation made before and after the 8-week intervention program, IBM SPSS 22.0 for windows statistical package program was used for statistical analysis of research data. The Wilcoxon signed-rank test was applied for intra-group comparisons before and after the intervention period. In the intervention group, the hallux valgus angle decreased significantly in both the right and left feet after the treatment, and a significant improvement was obtained in the activity specific balance confidence scale, dynamic walking index, pain, disability, activity limitation and total score of foot function index ($p < 0.001$). There was no significant difference in the control group ($p > 0.001$) (Table 2).

According to the Mann Whitney U test results, when the intervention and control groups were compared after the intervention process, a significant difference was found in favor of the intervention group in the foot function index and dynamic gait index parameters ($p < 0.001$) (Table 3).

In the current study, activity-oriented exercise intervention was applied to female cases with hallux valgus deformity and evaluations were made before and after the exercise period. Considering the results of the evaluations, it was determined that exercise intervention was effective in terms of hallux valgus angle, balance, gait and foot function in these population. Although there was no significant difference in the hallux valgus angle before and after the intervention in the experimental and control groups, a significant improvement was observed in the balance, gait and foot function parameters in the experimental group.

Table 2. Hallux valgus angle, balance, dynamic gait and foot function index scores before and after the intervention period

Intervention group	Median	Min.	Max.	Mean	sd	z	p
HVA before intervention (right)	19	15	27	19	3.49		
HVA after intervention (right)	16.25	11	25	16.45	3.42	-3.946	0.000*
HVA before intervention (left)	20.50	16	29	21.07	3.72		
HVA after intervention (left)	18	12	26	17.80	3.27	-3.929	0.000*
ABC before intervention	73.74	52.5	92.5	73.95	9.96		
ABC after intervention	86.33	72.40	99.80	86.63	9.06	-3.920	0.000*
DGI before intervention	17.50	12	22	17.10	2.75		
DGI after intervention	20	15	23	19.55	2.54	-4.008	0.000*
FFI before intervention	66	32	97	64.20	17.45		
FFI after intervention	33.50	23	74	36.50	14.49	-3.921	0.000*
Control group	Median	Minimum	Maximum	Mean	sd	z	p
HVA before intervention (right)	18	16	21	18	1.48		
HVA after intervention (right)	18	16	21	18.17	1.45	-1.380	0.168
HVA before intervention (left)	18	15	22	18.30	1.84		
HVA after intervention (left)	18	15	21	18.50	1.53	-1.182	0.237
ABC before intervention	75	62.60	92.50	76.51	7.59		
ABC after intervention	75.10	58.40	94.50	75.69	8.11	-1.531	0.126
DGI before intervention	16.5	11	21	16.10	2.75		
DGI after intervention	16.5	10	20	16.05	2.56	-0.180	0.857
FFI before intervention	60.50	39	101	63.10	16.53		
FFI after intervention	58.50	44	98	63.60	14.70	-0.715	0.475

$p < 0.001$

ABC: Activity specific balance confidence scale

DGI: Dynamic gait index

FFI: Foot function index

HVA: Hallux valgus angle

Table 3. The comparison of intervention and control groups

		Median	Min.	Max.	Mean rank	p
Right	intervention	16.25	11	25	15.60	0.008
HVA	control	18	16	21	25.40	
Left HVA	intervention	18	12	26	18.80	0.353
	control	18	15	21	22.20	
ABC	intervention	86.33	72.40	99.80	26.85	0.001
	control	75.10	58.40	94.50	14.15	
DGI	intervention	20	15	23	26.98	0.000*
	control	16.5	10	20	14.03	
FFI	intervention	33.50	23	74	12.30	0.000*
	control	58.50	44	98	28.70	

* $p < 0.001$

Discussion

As a result of our research, significant improvements were obtained in terms of hallux valgus angle, balance, gait and foot function index after activity-based exercise intervention. Hallux valgus is a deformity that affects walking and wearing shoes, especially in women. For this reason, interventions that provide functional recovery such as exercise are very valuable with their corrective effect.

The original dimension of this research is to carry out the exercise on an activity-based basis in order to construct it in a more enjoyable and sustainable way.

In cases with hallux valgus deformity, it is known that strengthening of the tibialis posterior, fibularis longus, abductor and adductor hallucis, flexor digitorum longus and brevis, lumbricales and flexor hallucis longus muscles has positive effects on balance and walking activities (8,18). By activating these muscle groups with the intervention, we achieved gains both correcting the deformity and increasing the function.

In Abdalbary's study, 36 sessions of exercise, mobilization and finger separator were applied to 28 women with moderate hallux valgus deformity for 3 months. Significant improvement was observed in pain, muscle strength and angle parameters in the intervention group (11). In our study, we obtained significant results in pain and angle parameters over a 2-month period.

Although exercise and activity approaches can not completely normalize the deformity, they increase the mobility of patients by reducing pain and improving walking and balance performance¹.

Considering the complications caused by hallux valgus surgical methods and the inactivity process after surgery, it would be appropriate to prefer a conservative treatment approach such as exercise. However, it is not an easy situation to gain the habit of exercising. The purpose of the activity-oriented exercise approach is to ensure that patients enjoy exercise and most importantly, its continuity. It is also an approach where visual inputs and focus are of great importance and this increases its effect. However, despite these, when the literature is examined, there is no activity-oriented intervention study for hallux valgus deformity according to our best knowledge.

Conclusion

The results of the current research revealed the importance of the activity-oriented exercise therapy perspective in correcting the HV deformity angle. Results provided significant improvements in balance, gait and foot function parameters of activity-based exercise intervention for hallux valgus deformity. It has been demonstrated that activity-based exercise is a good option in the treatment of hallux valgus, which is a very common deformity that should be taken seriously.

Ethical Approval: Ethics committee approval was received from Biruni University Ethics Committee, dated 25/09/2018, number 2018/20-03.

Author Contributions:

Concept: B.Ö.

Literature Review: B.Ö.

Design : B.Ö., Y.Ç.

Data acquisition: B.Ö.

Analysis and interpretation: B.Ö., Y.Ç.

Writing manuscript: B.Ö., Y.Ç.

Critical revision of manuscript: . B.Ö., Y.Ç.

Conflict of Interest: None

Financial Disclosure: None

References

1. Glasoe WM. Treatment of Progressive First Metatarsophalangeal Hallux Valgus Deformity: A Biomechanically Based Muscle-Strengthening Approach. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2016; 46(7):596-605.
2. Bek N, Kınıklı Gİ, Coşkun G, Karahan S. An investigation of relationship between hallux valgus angle and health related quality of life and functional status, *J Exerc Ther Rehabil.* 2015; 2(1): 21-27.
3. Robinson C, Bhosale A, Pillai A. Footwear modification following hallux valgus surgery: The all-or-none phenomenon, *World J Methodol.* 2016; 6(2):171-80.
4. Coughlin MJ, Jones CP. Hallux valgus demographics, etiology, and radiographic assessment. *Foot Ankle Int.* 2007; 28(7): 759-77.
5. Mickle KJ, Munro BJ, Lord SR, Menz HB, Steele JR. Gait, balance and plantar pressures in older people with toe deformities. *Gait Posture.* 2011; 34(3): 347-51.
6. Nix SE, Vicenzino BT, Collins NJ, Smith MD. and Characteristics of foot structure and footwear associated with hallux valgus: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012; 20: 1059-1074. _
7. Dunn JE, Link CL, Felson DT, Crincoli MG, Keysor JJ, McKinlay JB., Prevalence of foot and ankle conditions in a multi-ethnic community sample of older adults, *Am J Epidemiol.* 2004; 159(5) : 491-8
8. Nishimura A, Ito N, Nakazora S, Kato K, Ogura T, Sudo A. Does hallux valgus impair physical function? *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19 (1): 174.
9. Barr EL, Browning C, Lord SR, Menz HB, Kendig H. Foot and leg problems are important determinants of functional status in community dwelling older people, *Disabil Rehabil.* 2005; 27(16): 917-23.
10. Kim MH, Yi CH, Weon JH, Cynn HS, Jung DY, Kwon OY. Effect of toe-spread-out exercise on hallux valgus angle and cross-sectional area of abductor hallucis muscle in subjects with hallux valgus. *J Phys Ther Sci.* 2015; 27(4): 1019-1022.
11. Abdalbary SA. Foot Mobilization And Exercise Program Combined With Toe Separator Improves Outcomes In Women With Moderate Hallux Valgus At 1-Year Follow-Up. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2018; 108(6): 478-486.
12. Gur G, Ozkal O, Dilek B, Aksoy S, Bek N, Yakut Y. Effects of Corrective Taping on Balance and Gait in Patients With Hallux Valgus. *Foot Ankle Int.* 2017; 38(5): 532-540.
13. Hurn SE, Vicenzino BT, Smith MD. Non-surgical treatment

- of hallux valgus: a current practice survey of Australian podiatrists, *J Foot Ankle Res.* 2016; 9:16.
14. Karabicak GO., Bek N., Tiftikci U., Short-Term effects of kinesiotope on pain and joint alignment in conservative treatment of hallux valgus. *J Manipulative Physiol Ther.* 2015; 38(8): 564-71.
 15. Yaliman, Şen El, Eskiuyurt N, Budiman-Mak E. Turkish Translation and Adaptation of Foot Function Index in Patients with Plantar Fasciitis. *Turk J Phys Med Rehab.* 2014; 60: 212-22.
 16. Wrisley DM, Walker ML, Echternach JL, Strasnick B. Reliability of the Dynamic Gait Index in people vestibular disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84(10):1528-33.
 17. Ayhan Ç., Büyükturan Ö., Kırdı N., Yakut Y., Güler Ç. The Turkish Version Of The Activities Specific Balance Confidence (ABC SCALE): It's Cultural Adaptation, Validation and Reliability In Older Adults, *Turkish Journal of Geriatrics* 2014; 17 (2): 157-163.
 18. Spink MJ, Fotoohabadi MR, Wee E, Hill KD, Lord SR, Menz HB. Foot and ankle strength, range of motion, posture, and deformity are associated with balance and functional ability in older adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011; 92(1):68-75.

Beyin Ölümü Tanı Süresi Tanı Ekibindeki Hekim Sayısına Bağlı mıdır?

Does Brain Death Diagnosis Time Depend on the Number of Physicians in the Diagnostic Team?

Mevlut DOĞUKAN¹ , Fadime TOSUN¹ , Mehmet DURAN¹ , Cengiz GÜVEN² 

¹ Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Bölümü Adıyaman, TÜRKİYE

² Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Adıyaman, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmada; ülkemizde 2014'te çıkarılan kanun hükmünde kararname ile beyin ölümü tanısı koyacak hekim sayısının dört'ten iki'ye düşürülmesi beyin ölümü (BÖ) tanı süresini kısaltıp kısaltmayacağını inceleyerek literatüre katkı sağlamayı amaçlandık.

Materyal ve metod: 2008-2018 yılları arasında beyin ölümü tanısıyla yatan hastaların arşiv kayıtları taranarak; cinsiyet, yaş, BÖ sürecine götüren tanıları, hastane yatış süreleri, yatış zamanı ile beyin ölümü tanısı konana kadar geçen süre ve glaskow koma skoru (GKS) 3 ile BÖ tanısı arasındaki süreler kayıt altına alındı. Hastalar 2008 -2013 yılları arasında alınanlar Grup A ve 2014-2018 yılları arasında alınanlar Grup B olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Bu çalışmanın örneklemini yaşları 1 ile 89 arasında değişen (Ort=53.9±22.7) 74'ü (% 59.7) erkek, 50'si (%40.3) kadın olmak üzere 124 vakadan oluşturuldu. Grup A 30 hasta, Grup B 94 hastadan oluşmaktadır. Yatış zamanı ile beyin ölümü tanısı konana kadar geçen süre Grup A'da 7.4±2.1 gün ve Grup B'de 6.1±3.6 gün ve GKS-3 ile BÖ tanısı arasındaki süre Grup A'da 57.7±20.3 ve Grup B'da 40.6±17.6 ortalama (saat) olarak tespit edilmiştir. Sıra ile (p=0.016), (p=0.000) istatistiksel olarak daha uzun bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda 2014 yılında çıkartılan yönetmelik değişikliğinde hekim sayısının 2'ye düşürülmesi beyin ölümü tanı koyma süresini kısalttığı gözlenmiştir. Ülkemiz ve tüm dünyada nakil bekleyen hasta gün geçtikçe artmaktadır. Kadavra kaynaklı donör sayısını artırılmasında bu değişikliğin katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Apne testi, Tanı süresi, Beyin ölümü

Abstract

Background: In this study; We aimed to contribute to the literature by examining whether reducing the number of physicians who will diagnose brain death from four to two with the statutory decree enacted in 2014 in our country will shorten the time for brain death diagnosis.

Materials and Methods: The files of patients diagnosed with brain death in our hospital between 2008 and 2018 were scanned, and their age, gender, hospitalization diagnoses leading to the IA process, hospitalization times, the time between hospitalization and the diagnosis of brain dead, and the time between Glasgow coma score (GCS) 3 and brain death (BD) diagnosis were recorded. The patients were divided into two groups as Group A, those recruited between 2008 and 2013, and Group B, those recruited between 2014 and 2018.

Results: The sample of this study consisted of 124 cases, 74 (59.7%) male and 50 (40.3%) female, aged between 1 and 89 years (Mean= 53.9±22.7). Group A consisted of 30 patients and Group B 94 patients. The time between hospitalization and diagnosis of brain death was 7.4±2.1 in Group A, 6.1±3.6 in Group B, and the time between GCS3 and BD diagnosis in Group A 57.7± 20.3 and 40.6±17.6 (hours) in Group B. In order (p=0.016), (p=0.000) were statistically longer.

Conclusions: In this study, it was observed that reducing the number of physicians to 2 in the regulation change made in 2014 shortened the time to diagnose brain death. The number of patients waiting for organ transplantation is increasing day by day in our country and all over the world. We believe that this change will contribute to increasing the number of cadaveric donors.

Keywords: Brain death, Diagnosis time, Apnea test

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Cengiz GÜVEN

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Adıyaman, TÜRKİYE

E-mail: guvencengz@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 05.10.2021

Kabul tarihi / Accepted: 14.02.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1004918

Giriş

Günümüzdeki teknolojik ve tıbbi cihaz alanındaki gelişmeler ölümün tanımında değişikliğe neden olmuştur. Bilimsel gelişmeler sayesinde, mekanik ventilasyon ve kardiyopulmoner resusasyonun uygulanabilmesi beyin işlevleri bitmesine rağmen vücudu yaşar halde tutabilmeyi başarılı kılmıştır. 1960'ların başlarında başlayan başarılı organ transplanantasyonu ve donör organlarına artan ihtiyaç, beyin ölümünün tıbben ve kanunen tanımlanmasını gerekli kılmıştır (1). Bu ihtiyaç doğrultusunda 1968'de Harvard kriterleri (2) yayınlanmıştır. Bu kriterler de; beyin ölümü beyin sapı ve beyin fonksiyonlarının dönüşümsüz kaybı olarak belirtilmiş ve ilk resmi tanımı yapılmıştır. Harvard kriterlerinde yer alan tanımlamalar günümüzde kullanılan beyin ölümü kriterlerine benzetilmektedir. BÖ gelişen bir hastada immünolojik ve hemodinamik değişiklikler, organlar için ciddi tehlikeler oluşturmaktadır. Yoğun bakımda yatış donörün bakımı ve organların korunması için çok önemli bir dönem olmasına rağmen, BÖ tanısının konma süresi ve yatış süresinin uzaması organ kaybına da yol açmaktadır (3,4).

Ülkemizde, organ nakline ilişkin ilk resmî belge 1979 yılında yayınlanan 2238 sayılı "Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli" hakkındaki (5) kanunudur. Bu kanuna göre beyin ölümü "beyin fonksiyonlarının dönüşümsüz kaybı olan bir klinik durumdur". Bu yasaya göre BÖ tanısını 4 uzman hekim (nörolog, beyin cerrahı, kardiyolog, anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı) tarafından hazırlanan rapor ile belgelenmesi gerektirirdi. Ancak 18 Ocak 2014'de 28886 sayılı resmî gazete de 6514 kanun nolu kararname yayınlanarak bazı kanunlarda değişiklik yapılmıştır. Bu kanunun ile "tıbbi ölümün gerçekleştiğine, biri nöroşirürjiyen, veya nörolog biri de yoğun bakım veya anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanının dan oluşan iki hekim tarafından tıp kurallarına uygun olarak oy birliği ile karar verilir" şeklinde yeniden düzenlenmiştir (6,7). Bu çalışmada 2014 yılında hekim sayısının ikiye düşürülmesi ile beyin ölümü tanı süresini kısaltıp kısaltmayacağını retrospektif olarak inceleyerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 22/05/2018 tarihinde 2018/4-28 protokol sayılı onay alındıktan sonra 01.01.2008 ile 31.12.2018 tarihleri arasında hastanemiz Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) gerçekleşen BÖ olgularının arşiv kayıtları incelenerek gerçekleştirilmiştir. Apne testi yapılamayan veya negatif olan vakalar dışlama kriteri olarak alındı. Hastaların cinsiyet, yaş, BÖ sürecine götüren yatış tanıları, yatış zamanı ile beyin ölünü tanısı konana kadar geçen süre ve Glasgow Koma Skalası (GKS) 3 ile BÖ tanısı arasındaki süre, apne testi (AT) uygulanma sırasındaki arter kan gazı bulguları kayıt altına alındı. Çalışmaya dâhil edilen vakalar 2008 -2013 yılları arasında alınanlar Grup A ve 2014-2018 yılları arasında alınanlar Grup B olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenler kolmogorov simirnov ile test edildi. Bağımsız değişkenlerin analizinde Mann-Whitney u ve ki-kare test kullanıldı. İstatistiklerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular

Bu çalışmanın örneklemini yaşları 1 ile 89 arasında değişen (Ort=53.9±22.7) 74'ü (% 59.7) erkek, 50'si (% 40.3) kadın olmak üzere 124 vakadan oluşturuldu. Grup A da 30 hasta Grup B 94 hastadan oluşmaktadır. Grup A da hastaların yaşları Grup B den düşüktü (p=0.021). Grup A ve Grup B de cinsiyet dağılımı arasında anlamlı (p=0.639) fark yoktu. Grup A ve Grup B de tanılara göre dağılımda anlamlı fark yoktu. Grup A ve Grup B de yatış süresinde anlamlı (p=478) fark yoktu. Grup A ve Grup B de ek tanı da (p=0.179) fark yoktu. Grup A ve Grup B de organ bağışına onay (p=0.486) farklılık göstermemiştir.

Tablo 1. Hastaları demografik veriler ve beyin ölümü nedenleri

	Grup A		Grup B		p	
	Ort.±s.s /n(%)	Medyan	Ort.±SD /n(%)	Medyan		
Yaş	46,0±22,2	47,5	56,4±22,4	62,0	0,021	m
Cinsiyet					0,639	x ²
	Kadın	11 (36,7)	39 (41,5)			
	Erkek	19 (63,3)	55 (58,5)			
Tanı						
Kanama	16 (53,3)		40 (42,6)		0,302	x ²
SVH	6 (20,0)		17(18,1)		0,814	x ²
Post CPR	4 (13,3)		26(27,7)		0,111	x ²
Kitle	2 (6,7)		4(4,3)		0,631	x ²
Travma	Yok		2(2,1)		1,000	x ²
Diğer	2 (6,7)		5(5,3)		0,676	x ²

x² Ki-kare test(Fischer test), ^m Mann-whitney u test
CPR; Cardiopulmonary resuscita

Yatış zamanı ile beyin ölümü tanısı konana kadar geçen süre Grup A'da 7.4 ± 2.1 ve Grup B'de 6.1 ± 3.6 ve GKS3 ile BÖ tanısı arasındaki süre Grup A'da 57.7 ± 20.3 ve Grup B'de 40.6 ± 17.6 ortalama (saat) olarak tespit edilmiştir. Sıra ile ($p=0.016$), ($p=0.00$) istatistiksel olarak Grup A'da daha uzun bulunmuştur (Tablo 1).

Apne testi öncesi Grup A da PH ilk ölçüm Grup B den anlamlı ($p=0.001$) olarak daha düşüktü. Grup A ve Grup B de PH ikinci ölçümde ($p=0.079$) fark göstermemiştir. Grup A ve Grup B de PCO_2 ilk ölçüm ve ikinci ölçümde fark yoktu

(sırayla, $p=0.707$ ve $p=0.491$). Grup A ve Grup B de PO_2 ilk ölçüm ve ikinci ölçümde anlamlı farklılık yoktu (sırayla, $p=0.446$ ve $p=0.657$). Grup A ve Grup B de sodyum değeri anlamlı ($p=0.543$) farklılık göstermezken, Grup A da potasyum değeri Grup B den anlamlı ($P=0.007$) olarak daha yüksekti (Tablo 2).

Apne testinde alınan ilk arteriyel kan gazında ölçülen PH değeri (PH1), Grup A da Grup B ye göre daha düşük bulundu ($p=0.001$) (Tablo 3).

Tablo 2. Beyin ölümü ile gelen hastaların ek tanı ve tanı süreleri

Değişkenler	Grup A		Grup B		P
	Ort.±s.s /n(%)	Medyan	Ort.±SD /n(%)	Medyan	
Ek tanı					
Var	10 (33,3)		20(21,3)		0,179
Yok	20 (66,7)		74 (78,7)		
BT Anjio	5 (50,0)		15(75)		
Doppler	5 (50,0)		5(25)		
Organ bağına onay	4 (13,3)		8(7,5)		0,486^m
B.Ö Tanısı (gün)	$7,4 \pm 2,9$	7,5	$6,1 \pm 3,6$	5,0	0,016^m
Yatış süresi (gün)	$9,2 \pm 3,3$	8,5	$9,1 \pm 4,7$	8,0	0,478 ^m
Tanı süresi*	$57,7 \pm 20,3$	48,0	$40,6 \pm 17,6$	48,0	0,000^m

*^m Ki-kare test(Fischer test), ^m Mann-whitney u test, * GKS3 ile BÖ tanısı arasındaki süre (saat), BÖ; Beyin ölümü

Tablo 3. Apne testi bulguları

Apne testi	Grup A		Grup B		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
PH ¹	$7,3 \pm 0,1$	7,3	$7,4 \pm 0,1$	7,4	0,001^m
PH ²	$7,1 \pm 0,1$	7,1	$7,2 \pm 0,1$	7,1	0,079 ^m
PCO_2^1	$41,3 \pm 5,8$	40,0	$40,8 \pm 5,3$	40,0	0,707 ^m
PCO_2^2	$69,7 \pm 6,3$	68,0	$71,0 \pm 8,3$	70,0	0,491 ^m
PO_2^1	$286,6 \pm 68,6$	250,0	$273,2 \pm 60,5$	278,0	0,446 ^m
PO_2^2	$165,2 \pm 76,9$	159,0	$168,0 \pm 65,5$	162,0	0,657 ^m
Na	$150,1 \pm 12,9$	151,0	$155,0 \pm 34,8$	152,0	0,543 ^m
K*	$4,6 \pm 0,9$	4,4	$4,1 \pm 0,8$	4,0	0,007^m

^m Mann-whitney u test

Tartışma

Organ nakli ile ilgili önemli sorunlarından biri beyin ölümü teşhis sürecinin yavaş işlemesidir bu da donör bulunma olasılığı azaltmaktadır. Bu çalışmada 2014 yılında hekim sayısının ikiye düşürülmesi ile beyin ölümü tanı süresini kısaltıp kısaltmayacağını retrospektif olarak incelendi.

Dünya genelinde 80 ülkeyi kapsayan 2002 yılında yapılan bir meta analizde, ülkelerin %75'den beyin ölümü tanısının iki hekim tarafından saptandığı belirtilmiştir (8). Türkiye'de ise 2014 yayınlanan yasa değişikliği ile beyin ölümü tanısı 2 hekim tarafından konulmaya başlanmıştır (6,7).

Organ bağı ile beyin ölümü tanı süresi hakkında birkaç yayında farklı sonuçlar belirtilmiştir. Kıraklı ve ark (9) BÖ tanı süresinin organ bağı oranlarına etkisini inceledikleri çalışmada, BÖ tanı süresini, klinik tanıdan rapor düzenlenmesine kadar geçen süre olarak alınmış ve organ kabulü ortalama 6 saat, kabul etmeyenlerde 22 saat bulunmuştur. Battal ve ark. (10) yaptığı çalışmada 62 hastada orta

lama tanı süresi 106,2 saat olarak bulunmuş. Başka bir çalışmada, 79 hastada ortalama tanı süresi 7 gün olarak bildirilmiş (11). Altınsoy ve ark. (12) yaptığı 118 hastaya kapsayan bir çalışmada 2014 öncesi tanı süresi ortalama 4.82 ± 3.6 gün iken 2014 ve sonrasında ortalama 2.3 ± 1.72 gün olduğu tespit edilmiş. Çalışmamızda ise BÖ tespit süresi, olgunun yoğun bakım ünitelerine gelişinden, BÖ kesin tanısı konulana kadar geçen süre dikkate alındı 124 hastaya BÖ tanı koyma süresi 2014 öncesi (Grup A) ortalama 7.4 ± 2.9 (ort 7.5) gün, 2014 sonrasında (Grup B) ortalama 6.1 ± 3.6 (ort 5) gün olduğu tespit edildi. 2014 sonrasında tanı koyma süresindeki kısalmanın yönetmelik değişikliğinin etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

B.Ö tanısı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Ülkemizde de yapılan çalışmalarda, BÖ tanısı konulan hastaların büyük bir kısmı erkek cinsiyet olduğu belirtilmiş

(9,11,13,14). İran'dan Aghighive ark. (15) yaptıkları çalışmada erkeklerde BÖ tanısı oranının kadınların 2,1 katı ola-

rak bildirilmiş. Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak beyin ölümü tanısı konanların %63,3'si erkek cinsiyet olduğu tespit edildi ve Gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

BÖ yatış tanıları en yüksek oranda ani gelişen intraserebral olaylardır (11,16,17). Karasu ve ark. (11) çalışmalarında BÖ tanısı alan 79 hastanın %59,5'nin hastaneye yatış tanılarının intrakraniyal kanama olduğu belirtilmiş. Eira ve ark. (18.) yaptığı çalışmada 92 hastada en sık BÖ nedeninin %55,4 oranında intraserebral kanama sonrası olduğu saptanmış. Escudera ve ark.(17)'da 1844 hastada en sık BÖ nedeninin %42 oranında intraserebral kanama olduğunu belirtilmiş. Çalışmamızda da olguların %53,3'ünün hastane yatış tanısı en sık intraserebral kanama olduğu ve Gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

Beyin ölümünün belirlenmesi kapsamlı bir klinik değerlendirilmeye dayanmasına rağmen tanı kriterleri ülkeler arasında bazı farklılıklar göstermektedir. Wijdicks'in (8) yaptığı çalışmada ülkelerin % 40'ünde BÖ tanısında destekleyici testlerin zorunlu olduğu belirtilmiş. Amerika Birleşik Devletleri'nde destekleyici test yetişkin hastalarda zorunlu olmadığı, ancak klinik muayenedeki bulgular eksik olduğunda yardımcı test eklenmektedir (18). Diğer taraftan beyin ölümünün klinik bir tanı olduğu; ön koşullar yerine getirilip nörolojik muayene ve apne testi yapılabilirse, destekleyici test zorunluluk olmayıp; klinik muayenenin tamamlanamadığı şüpheli durumlarda hekimler kurulumun onayladığı bir destekleyici test önerilmektedir (19). Beyin ölümü tanısında yardımcı test olarak elektroensefalografi (EEG), duyuşal uyarılmış potansiyeller, transkraniyal doppler ultrasonografi, radyonüklid serebral sintigrafi (SPECT), bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ve kateter serebral anjiyografi destekleyici testler kullanılabilir (20). Altınsoy ve ark. (12) yaptığı çalışmada destekleyici test olarak direk serebralanjiyografi (DSA), EEG, BT anjiyo, trans kraniyal doppler ultrasonografi kullanılmış. 2014 öncesi beyin ölümü tanısı alan olgularda en çok destekleyici test olarak %44,8 oranında EEG, 2014 sonrası beyin ölümü tanısı alan olgularda en çok destekleyici test olarak ise %35,3 oranında DSA olduğu görülmüş. Bizim çalışmamızda ise 2014 öncesi %33,3 ve 2014 sonrası %21,3'ünde destekleyici test yapıldı. BT anjiyo uygulama sayısı 2014 sonrası dönemde artış olduğu görüldü.

BÖ tanısı konulan hastaların hastanede yatış sürelerine bakıldığında; Karan ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların yatış süreleri ortalama 6.60±11.12 gün ve yoğun bakım ünitesinde beyin ölümü ön tanısı ile takip edilmeye başlanmasından kesin tanı konana kadar geçen süre ortalama 35.15±33.58 saat olduğu görülmüş (14). Burns ve ark. 192 hastanın %16'sında BÖ gözlenmiş bu hastaların yoğun bakımda kalış süresi ise ortalama 5,7 gün olduğu tespit edil-

miş (21). Özmert ve ark. yapmış oldukları çalışmada pediatrik yoğun bakım ünitesinde hastaların ortalama kalış süresini 6.9±7.4 gün olarak bulmuşlardır (22). Yaptığımız çalışmada ise hastaların hastanede yatış süreleri 2014 öncesi ortalama 9.2±3.3 gün, 2014 sonrası 9.1±4.7gün ve BÖ tanı süresinin, 2014 öncesi 57.7±20.3, 2014 sonrası 40.6±17.6 ortalama (saat) olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak 2014 sonrası kısa bulundu.

Sonuç

Bu çalışmada 2014 yılında yapılan yönetmelik değişikliğinde hekim sayısının 2'ye düşürülmesi beyin ölümü tanı koyma süresini kısalttığı gözlenmiştir. Beyin ölümü tanısı konulan hastaların organlarının alınmasının bu yeni düzenlemenin gereksiz zaman kaybını azaltarak, donör sayısının artacağı kanaatindeyiz.

Etik onam: Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (22/05/2018 tarih 2018/4-28 protokol sayısı)

Yazar Katkıları:

Konsept: M.D, F.T, M.D, C.G

Literatür Tarama: M.D, F.T, M.D, C.G

Tasarım: M.D, F.T, M.D, C.G

Veri toplama: M.D, F.T, M.D, C.G

Analiz ve yorum: M.D, F.T, M.D, C.G

Makale yazımı: M.D, F.T, M.D, C.G

Eleştirel incelenmesi: M.D, F.T, M.D, C.G

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Parsons PE, Weiner-Kronish JP. Yoğun bakım sıraları. Aypar Ü, Çelebioğlu B, Akıncı SB, Erdem İA (Çeviren), Koma. Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 2009; 327-334.
2. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA. 1968 Aug 05;205(6):337-40. PMID: 5694976
3. Matesanz, R. and B. Miranda, A decade of continuous improvement in cadaveric organ donation: the Spanish model. J Nephrol, 2002; 15:22-8.
4. Al-Attar B, Shaheen F, Salam MA, Al-Sayyari A, Babiker A, Zakaria H, et al. Implications of ICU stay after brain death: the Saudi experience. Exp Clin Transplant. 2006 Dec;4(2):498-502.
5. Organ ve doku alınması, saklanması, aşılması ve nakli hakkında kanun. 2238 Kanun. 16655 Sayılı Resmi Gazete 03.06.1979.
6. Organ ve doku alınması, saklanması, aşılması ve nakli hakkında kanun. Kanun Numarası 6514 Resmi Gazete 18.01.2014-28886
7. Uludag O. Beyin Ölümü Tanısının Önemi. Adıyaman Üniv Sağlık Bilim Derg. 2015; 1(1):34-38.
8. Wijdicks EF. Brain death world wide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology 2002; 58(1):20-5.

9. Kıraklı C, Uçar ZZ, Anıl AB, Özbek İ. Yoğun bakımda beyin ölümü kesin tanı süresinin kısalmasının organ bağışi oranlarına etkisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2011;1: 8-11.
10. Battal M, Horoz A, Karatepe O, Çitgez B. Beyin ölümü tespitinde araştırma hastanesi deneyimi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2013;47:59-62.
11. Karasu D, Yılmaz C, Karaduman İ, Cınar YS, Pekel NB. Beyin Ölümü Olgularının Retrospektif Analizi. *Yoğun Bakım Derg* 2015;6:23-6.
12. Altınsoy S, Özdemir EŞ, Baran İ, Akelma FK, Arslan MT, Ergil J. Beyin Ölümü Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi ve Yeni Yönetmeliğin Tanı Süresine Etkisinin Araştırılması. *Türk J Intensive Care* 2020;18:21-7.
13. Uludağ Ö, Sabuncu Ü, Kuşderci H, Kaplan F, Tutak A, Doğukan M. Where are We on Organ Donation? *J Turk Soc Intensive Care* 2016;14:86-92.
14. Karan E, Elgin E, Oflaz R, Selimoğlu K, Coşkun B, Girgin NK. Bir Üniversite Hastanesi'nde Beyin Ölümü Tanısı Konan Olgularda Organ Bağışi Oranlarının Retrospektif Analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019;45 (1) 41-46
15. Aghighi M, Mahdavi-Mazdeh M, Saberi Isfeedvajani M, Tavakoli SA, Tirgar N, Heidary Rouchi A. Brain-dead Donation Rate in Month of Ramadan and the other Months: 2005-2014. *Int J Organ Transplant Med.* 2017;8(3):165-167.
16. Eira CSLD, Barros MIT, Albuquerque AMP. Organ donation: the reality of an intensive care unit in Portugal. *Rev Bras Ter Intensiva* 2018;30:201-7.
17. Escudero D, Valentín MO, Escalante JL, Sanmartín A, Perez-Basterrechea M, de Gea J, et al. Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. *Anaesthesia.* 2015 Oct;70(10):1130-9. doi: 10.1111/anae.13065. Epub 2015 May 29. PMID: 26040194.
18. Wijdicks EF. The case against confirmatory tests for determining brain death in adults. *Neurology.* 2010 Jul 6;75(1):77-83.
19. Yazar MA, Kozanhan B, Eğilmez İ. Beyin Ölümü Tanısı. Şenoğlu N (editör) *Olgularla Yoğun Bakım Protokolleri.* Ankara; Nobel Tıp Kitabevleri, 2019:877-887
20. Arsava EM, Demirkaya S, Dora B, et al. Türk Nöroloji Derneği Beyin Ölümü Tanı Klavuzu. *Türk Nöroloji Dergisi,* 2014;20: 101-4
21. Burns JP, Sellers DE, Meyer EC, Lewis Newby M, Truog RD. Epidemiology of death in the P1CU at five U.S. teaching hospitals. *Crit Care Med* 2014;42:2101-8.
22. Özmert S, Sever F, Ayar G, Yazıcı MU, Öztaş DK. Brain death organ donation in pediatric intensive care unit. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2019;47:55-6.

Foucher's Flap For Reconstruction of Thumb Pulp Defects: Evaluation of 14 Cases

Başparmak Pulpa Defektlerinin Foucher Flebi İle Onarımı: 14 Vakanın Değerlendirmesi

Numan ATILGAN¹ , Tahsin Sami ÇOLAK² , Numan DUMAN³ , Mehmet Rauf KOÇ⁴ 

¹ Department of Microsurgery, Hand Surgery, Sanliurfa Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital, Şanlıurfa, Türkiye.

² Department of Orthopedics and Traumatology, University of Necmettin Erbakan Medicine Faculty, Konya, TÜRKİYE

³ Department of Orthopedics and Traumatology, NPIstanbul Brain Hospital, İstanbul, TÜRKİYE

⁴ Department of Orthopedics and Traumatology, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, TÜRKİYE

Abstract

Background: Thumb pulp is a common site for hand injuries and the sensory function gained with its reconstruction is very important for hand function. We aimed the focusing in Foucher's flap of the first dorsal metacarpal artery for coverage of thumb pulp defects.

Materials and Methods: Our study was done over a period of two years, between 2019 and 2021 and involved 14 consecutive cases of thumb pulp defects treated in our institution. The patients included 12 males and 2 female, mean age of 40,5±14,43 years. Three elective and eleven emergency cases were operated in the study. We observed the patients for a period as following first week, 1 st. Month, 3. Month, 6 and 12 month.

Results: The mean used flap was 2,57x2,07 cm. All the patients had good fine touch and the mean two-point discrimination (s2-PD) was 8,9 mm, which was satisfactory. No flap loss occurred in any patient; one patient distal margin necrosis, one patient epidermolysis and one patient venous congestion were observed.

Conclusions: Foucher's flap for thumb pulp defects is successful flap technique for sensation reconstruction. It replaces the soft tissue loss at the thumb pulp with minimal donor site morbidity and with good return of thumb pulp sensation. Our experience showed that Foucher's flap is reliable option and has minimal complications.

Key Words: Foucher's flap, Thumb pulp defect, Dorsal metacarpal artery, Island flap

Öz.

Amaç: Başparmak pulpası el yaralanmalarının sık görüldüğü bir bölgedir ve yaralanma sonrası yapılan rekonstrüksiyonla kazanılan duyu el fonksiyonu için oldukça önemlidir. Çalışmamız başparmak pulpa defektinin rekonstrüksiyonunda kullanılan birinci dorsal metakarpal arter ada flebi olan Foucher's flebinin kullanımı ve sonuçlarını tartışmak için yapıldı.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 2019 – 2021 yılları arasında hastanemize başvuran 14 başparmak pulpa defektli 14 hasta dahil edildi. Hastalarımızın 12'si erkek, 2'si kadın, yaş ortalamaları ise 40,5±14,43 idi. 11 hastaya elektif cerrahi, 3 hastamıza da acil cerrahi uygulandı. Hastalarımız ameliyat sonrasında 1. hafta, 1. ay, 3. ay 6. ay ve 12. ay olarak takip edildi.

Bulgular: Ortalama flep boyutu 2,57 x 2,07 cm idi. Hastaların ortalama iki nokta ayırım duyarlılığı (s2-PD) 8,9 mm olarak ölçüldü ve bu sonuç gayet tatmin ediciydi. Bir hastamızda marjinal nekroz, bir hastamızda epidermoliz ve bir hastamızda venöz konjesyon gözlemledik fakat uyguladığımız fleplerin hiç birinde flep kaybı yaşamadık.

Sonuç: Foucher's flebi başparmak pulpa defektli olan hastalarda dokunma hissini sağlayabilen başarılı bir yumuşak doku rekonstrüksiyon tekniğidir. Donör sahada minimal morbidite oluşturarak pulpa defektli dokunma hissi elde edilerek rekonstrükte edilmektedir. Çalışmamızda da minimum komplikasyon ve güvenilir bir rekonstrüksiyon tekniği olduğunu göstermiş olduk.

Anahtar kelimeler: Foucher's flep, Başparmak pulpa defektli, Dorsal metakarpal arter, Ada flebi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Numan ATILGAN

Department of Microsurgery, Hand Surgery, Sanliurfa Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital.
Esentepe Mah, Ertuğrul Cad. 132 A,
63040 Haliliye/Şanlıurfa

E-mail: doktor_dao@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 06.02.2022

Accepted / Kabul tarihi: 28.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1069110

Introduction

Thumb pulp defects mostly occur due to avulsion injuries and affect the function more than the other finger's injuries. Also, thumb pulp injuries decrease quality of life during daily living activities compared to other finger injuries. The use of skin grafts is quite challenging for reconstructing defects where tendon or bone is exposed. (1,2). It is of utmost importance to reconstruct these defects using sensate flaps to provide the various functions of the thumb. Many alternatives are practiced for thumb pulp defect reconstruction, such as pulp tissue transfer of toe, Littler's neurovascular island flap, sensate cross-fingered flaps, other small free flaps, and the first dorsal metacarpal artery (FDMA) island flap (3-8). Foucher and Braun first described the FDMA island flap as a sensory island flap to resurface soft-tissue defects of the fingers. The FDMA island flap is also named the Foucher's flap (9).

FDMA is one of the three branches of the radial artery, which originates at the starting point of the first intermetacarpal cleft and stretches out with the side of the second metacarpal over the first dorsal interosseous muscle. The artery stretches out the fascial layer of the first dorsal interosseous muscle and divides into three branches; the intermediate branch moves towards the first web space, the radial branch to the thumb, and the ulnar branch to the index finger. The dorsal surface of the index finger up to the proximal interphalangeal (PIP) joint finger is fed by FDMA. (10).

The present study aimed to evaluate the patients operated for thumb pulp defect reconstruction using the Foucher's flap.

Materials and Methods

Study design and study population

This retrospective study was conducted at the hand surgery department of a tertiary hospital between December 2019 and November 2021. Ethical approval for this study was obtained from Necmettin Erbakan University Ethical Committee (Date:26/02/2020; Number:2020/2327). Fourteen patients with thumb pulp defects were operated on with the Foucher's flap. We performed emergency surgery on ten trauma patients after six to 23 hours of injury. All patients were followed up postoperatively at the end of the first week and first, third, sixth, and 12th months.

The sensory function of the flaps was evaluated with the fine touch and two-point discrimination (s2-PD) testing. Postoperative complications were recorded.

Surgical technique

Foucher flap is more convenient for the reconstruction of pulp defects of the thumb. (Figure 1). This technique can also be applied to reconstruct the first web, for the lengthening of the thumb and the tissue defects that occur after the resection of the dorsal hand tumors. All patients were operated on with tourniquet control (250 to 300 mmHg) under local anesthesia.

The flap was harvested from the dorsal surface of the second finger up to the proximal interphalangeal (PIP) joint fed by FDMA. Initially, the FDMA was found inside the muscle belly of the dorsal interosseus muscle. Muscle fascia was incised, followed by the second metacarpal bone periosteum elevation on the radial side. The metacarpal nutrient branch of FDMA was found and ligated. The flap was elevated, leaving the paratenon intact on the surface. (Figure 2).

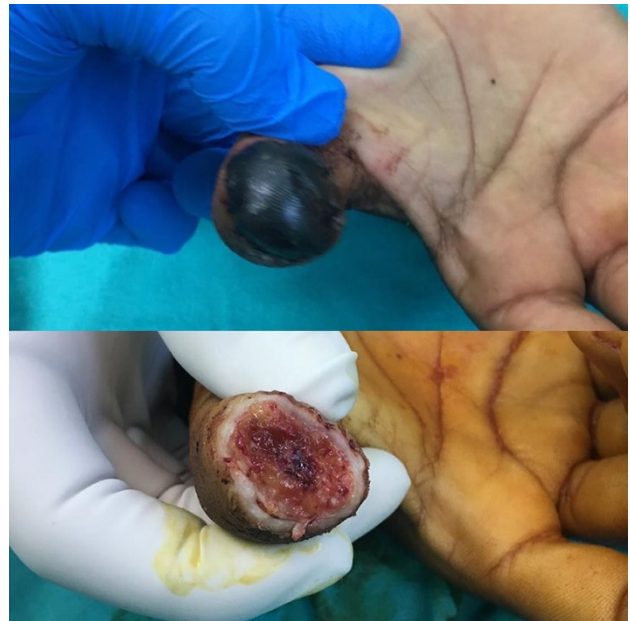


Figure 1. Left thumb of a patient who developed necrosis after primary suture.



Figure 2. First metacarpal artery-based flap harvesting.

The pedicle included the fascia of the first dorsal interosseous muscle, the dorsal veins, and the sensory branch of the radial nerve. Then, the flap was placed over the defect area (Figure 3). A full-thickness skin graft was used to cover the donor area. The patient's hands were elevated for 48 hours in the early postoperative period. The patients were discharged after the first postoperative day and were observed for postoperative complications until the fifth postoperative day. After surgery, a daily dose of 100 mg acetylsalicylic acid was prescribed for one month.



Figure 3. Transport of the first metacarpal artery-based flap with the pedicle stem.

Statistical analysis

The data obtained in the study were transferred to the database created in the SPSS (Statistical Package For Social Sciences) v.18.0 package program for the statistical analysis. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation for the normally distributed data. Categorical variables were presented as number, and percentage in the descriptive statistics section.

Results

Of the fourteen patients with a mean age of 40.5 ± 14.4 (range, 16 to 66) years, 12 were male, and two were female. Eleven patients presented with trauma, while two patients had thumb pulp infection, and one had tissue defects after tumor resection (Table 1). The mean diameter of the defect was 5.21 ± 2.83 (2×1 to 3×5) cm. The mean used flap size was $2,7 \pm 0,73 \times 2,57 \pm 0,93$ cm. No flap loss occurred in any patient. We had only three complications: venous congestion in one patient, epidermolysis in one patient, and distal margin necrosis in one patient (Table 2). The mean sensory function of the Foucher's flaps was s2-PD of $8.9 \pm 2,1$ mm. Subjective satisfaction score was $8.24 \pm 1,97$ (range:4-10). Twelve patients recovered with a satisfactory cosmetic appearance of both the flap and donor site (Figure 4). The range of motion restriction was observed in two patients.



Figure 4. Clinical outcome of the flap and graft site at the 2nd postoperative month.

Discussion

Reconstruction of complex thumb pulp tissue defects is a challenging intervention, and different techniques have been described in the literature (1-5,8,11,12). Our study used the Foucher's flap, which contains the dorsal metacarpal artery and its vein, covering the superficial part of the radial nerve, for thumb pulp defects. We observed favorable results in the postoperative period, and the technique was applicable and beneficial for the functioning and sensation of the joint.

The sensibility of the thumb is the most crucial issue for thumb pulp reconstruction. The mean s2-PD of patients was 8,9 mm. We found that the sensation (pain and temperature) was protected after reconstructing the thumb pulp defects via the Foucher's flap. Ghelani et al. (13) examined 15 patients with thumb defects who had FDMA island flap and reported that FDMA island flap for thumb defects was a reliable and good option with a low complication rate. Similarly, Chang et al. (6) operated on eight patients who had extensive pulp defects of the thumb along with joint, bone, tendon exposure. They used the FDMA island flap technique, and the mean s2-PD was reported as 8.1mm. In a retrospective study conducted by Muyldermans and Hierner (2), the mean s2-PD test result was reported as 10.57 mm. They also stated that the differences in sensibility with FDMA island flap depended on the patient's age. There were seven patients with a mean age of $54.9 \pm 22,3$ (range, 28 to 89) years in their study.

There were 14 patients with thumb pulp defects in the present study with a mean age of 40.5 ± 14.4 years. The ability of cortical reorientation can be attributed to age-related differences in surgical results.

In our study, the mean flap size was $2,07 \pm 2,57 \times 2,57 \pm 0,93$ cm, and we observed distal margin necrosis in only one patient. Other flap methods such as Vilain flap or Moberg flap are not recommended when the defects are greater than 20 mm (14). In Foucher's modification, the flap commonly has reduced microinjury complication rate and is also preferable for different geometric designs by using dorsal metacarpal artery (15).

We observed venous congestion in one patient, epidermolysis in one patient, and distal margin necrosis in one patient as early postoperative complications. Similarly, Delikonstantinou et al. (1) reported that only one out of eight patients had partial Foucher's flap necrosis while all patients' thumbs had optimal stability. Al Lahham et al. (16) operated on nine patients with distal thumb injuries with the FDMA island-Holevich flaps and reported that two of the flaps had epidermolysis, and none of the patients had an infection or distal necrosis. They concluded that FDMA was one of the best choices for reconstructing the distal thumb, although it had an unfavorable effect of distal necrosis that could be avoided by surgical technique experience. The main disadvantage is necrosis of the distal part of the valve, leading to further complications such as prolonged wound healing, infection, and even the necessity for further surgery. This condition can be attributed to subcutaneous tunneling of the island valve, which may tighten in the next few postoperative days due to hematoma or edema accumulation. Another important cause may be inadequate venous drainage of the valve, leading to distal end occlusion and necrosis. Inadequate venous drainage of the flap cause edema, distal margin congestion, necrosis, and other related early complications. Kola et al. (17) focused on the Foucher's neurovascular flap, which is acknowledged to be an effective thumb reconstruction method. They reported the results of seven patients with extensive pulp defects of the thumb reconstructed with the Foucher's flap and concluded that Foucher's flap had successful results with rare complications.

Couceiro and Sanmartin (18) compared the outcomes of the Holevich technique and FDMA island flap technique in 10 patients. The outcomes revealed that the Holevich group had less occlusion and necrosis. Zhang et al. (19) operated on 42 patients with thumb pulp defects via Foucher's flap, and thumb flap necrosis occurred in only two patients. In addition, they did not need further surgery. Ghoraba et al. (11) reported that FDMA flap was a sensate flap for reconstruction of the thumb and concluded that FDMA island flap provided reliable functional and aesthetical results.

Although surgical options are limited in thumb pulp in-

juries, we successfully use Foucher's flap as a standard treatment method in our clinic in cases of primary tissue loss or post-surgical necrosis. Foucher's flap is our first-line treatment option regarding low donor site morbidity, no major complications after the flap, and providing the thumb two-point discrimination sense.

Limitations

This study has several limitations. First, the study has a retrospective design with small sample size. Second, there was no patient group operated with other techniques to compare the effectiveness of the surgical technique. However, there are studies with a limited number of patients, similar to the present study, and the number of comparative studies in the literature is limited.

Conclusion

In conclusion, the Foucher's flap for reconstruction of thumb pulp defects is a reliable method with good functional results. Furthermore, the FDMA island flap successfully provides thumb sensation in thumb pulp defects with minimal donor site morbidity.

Ethical Approval: Ethical approval for this study was obtained from Necmettin Erbakan University Ethical Committee (Date:26/02/2020; Number:2020/2327)

Author Contributions:

Concept: N.A., T.S.Ç., N.D., M.R.K.

Literature Review: N.A., T.S.Ç.

Design : T.S.Ç., N.D.

Data acquisition: N.D., M.R.K.

Analysis and interpretation: N.A., T.S.Ç., N.D.

Writing manuscript: N.A., T.S.Ç., N.D., M.R.K.

Critical revision of manuscript: N.A., M.R.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Delikonstantinou IP, Gravvanis AI, Dimitriou V, Zogogiannis I, Douma A, Tsoutsos DA. Foucher First Dorsal Metacarpal Artery Flap Versus Littler Heterodigital Neurovascular Flap in Resurfacing Thumb Pulp Loss Defects. *Ann Plast Surg.* 2011; 67(2):119-22.
2. Muyldermans T, Hierner R. First dorsal metacarpal artery flap for thumb reconstruction: a retrospective clinical study. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2009;4(1):27-33.
3. Xarchas KC, Tilkeridis KE, Pelekas SI, Kazakos KJ, Kakagia DD, Verettas DA. Littler's flap revisited: An anatomic study, literature review, and clinical experience in the reconstruction of large thumb pulp defects. *Med Sci Monit.* 2008;14(11):CR 568-73.
4. Guelmi K, Barbato B, Maladry D, Mitz V, Lemerle JP. Reconstruction of digital pulp by pulp tissue transfer of the toe. Apropos of 15 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1996;82(5): 446-52.
5. Woon CY, Lee JY, Teoh LC. Resurfacing hemipulp losses of the thumb: The cross finger flap revisited: Indications, technical refinements, outcomes and long-term neurosensory

- recovery. *Ann Plast Surg.* 2008;61(4): 385–91.
6. Chang SC, Chen SL, Chen TM, Chuang CJ, Cheng TY, Wang HJ. Sensate first dorsal metacarpal artery flap for resurfacing extensive pulp defects of the thumb. *Ann Plast Surg.* 2004;53(5): 449–54.
 7. Sherif MM. First dorsal metacarpal artery flap in hand reconstruction. I. Anatomical study. *J Hand Surg Am.* 1994;19(1): 26–31.
 8. El-Khatib HA. Clinical experiences with extended first dorsal metacarpal artery island flap for thumb reconstruction. *J Hand Surg Am.* 1998;23: 647–52.
 9. Foucher G, Braun JB. A new island flap transfer from the dorsum of the index to the thumb. *Plast Reconstr Surg.* 1979;63: 344–49.
 10. Earley MJ. The arterial supply of the thumb, first web and index finger and its surgical application. *J Hand Surg Br.* 1986;11(2):163–74.
 11. Ghoraba SM, Mahmoud WH. Outcome of Thumb Reconstruction Using the First Dorsal Metacarpal Artery Island Flap. *World J Plast Surg.* 2018 May;7(2):151-158.
 12. Luttenberger M, Taqatqeh F, Dragu A, Bota O. Thumb Reconstruction after Severe Trauma Using the Masquelet Technique and the Foucher Neurovascular Flap. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(9): e3097.
 13. Ghelani N, Shah S, Kaushal A, Ponkiya H. First Dorsal Metacarpal Artery (FDMA) flap: A reliable choice for thumb defects. *BJKines-NJBAS*;11(2):2019.
 14. Ray EC, Sherman R, Stevanovic M. Immediate reconstruction of a nonreplantable thumb amputation by great toe transfer. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(1):259-67.
 15. Dogan F, Coruh A. Novel biogeometric designs of first dorsal metacarpal artery flap in hand reconstruction. *J Burn Care Res.* 2014;35(6): 399-405.
 16. Al Lahham S, Ahmed MB, Aljasseem G, Sada R, Alyazji ZTN, Thomas J. A Modification to Enhance the Survival of the Island FDMA Flap by Adding a Skin Bridge. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021;9(2): e3434.
 17. Kola N. Thumb Reconstruction Using Foucher's Flap. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016;4(1):70-3.
 18. Couceiro J, Sanmartín M. The Holevich flap revisited: a comparison with the Foucher flap, case series. *Hand Surg.* 2014;19(3):469-74.
 19. Zhang X, Shao X, Ren C, Zhang Z, Wen S, Sun J. Reconstruction of thumb pulp defects using a modified kite flap, *J Hand Surg Am.* 2011;36(10):1597– 603.

Çocukluk Çağı Tüberküloz Olgularının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Childhood Tuberculosis Cases: Single Center Experience

Tuğba ERAT¹, Abdullah SOLMAZ², Halil ASLAN³, Tuğba Meliha Fatma ERCAN⁴

¹ Department of Pediatric Infectious Diseases, Sanliurfa Education and Research Hospital, Sanliurfa, TURKEY

² Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, TURKEY

³ Department of Pediatrics, Sanliurfa Education and Research Hospital, Sanliurfa, TURKEY

⁴ Sanliurfa Provincial Health Directorate, Turkish Ministry of Health, Sanliurfa, TURKEY

Öz.

Amaç: Tüberküloz, dünya genelinde enfeksiyöz bir ajana bağlı ölümlerin en önde gelen nedenidir. Çocukluk çağı tüberkülozu epidemiyolojik verileri çocuklarda mikrobiyolojik tanı zorluğu nedeni ile sınırlıdır. Bu çalışma da tek merkezde takip ve tedavi edilen çocukluk çağı tüberküloz hastalarının sosyodemografik ve epidemiyolojik verilerinin incelenmesi planlanmıştır.

Materyal ve metod: 2 yıl boyunca hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları servisi ve polikliniğinde tüberküloz hastalığı tanısı alarak tedavisi ve takibi yapılan 47 hasta retrospektif incelenerek çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların klinik, radyolojik, histopatolojik, bakteriyolojik sonuçları, hastane medikal sisteminden hazırlanan formlara kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların 26'sı (%55.3) kız cinsiyetindeydi. Yaş dağılımına bakıldığında akciğer tüberkülozlu hastalarda median değer 14 (min/maks 4-18), akciğer dışı tüberkülozlu hastalarda median değer 12 (min/maks 0-17), milier tüberkülozda ise median değer 11 (min/maks 0-17) yaş olarak bulunmuştur. Hastaların %80.9'u 5-18 yaş aralığındaydı. Tüberküloz hastalık dağılımına bakıldığında %31.9'u akciğer tüberkülozu, %55.3'ü akciğer dışı tüberküloz, %12.7'si milier tüberkülozdu. Akciğer dışı tüberkülozlarının çoğunluğu %38.2 oranında tüberküloz lenfadenitiydi. %51 hastada histopatolojik tanı için biyopsi alınmıştır. Akciğer tüberkülozlu olgularda ateş, öksürük, gece terlemesi, iştahsızlık/kilo kaybı en sık semptom iken, akciğer dışı tüberküloz hastalarında boyunda ve koltuk altında şişlik, milier tüberkülozda ise ateş en sık görülen semptomdur.

Sonuç: Bu çalışma 2 yıllık süreci içermesi ve tek merkezde olmasına rağmen çocukluk çağı tüberküloz hastalığının bölgemizde hala yüksek oranda görüldüğünü desteklemektedir. Özellikle çocukluk çağı tüberkülozu, toplumdaki yetersiz tüberküloz hastalığının tanı ve tedavi aşamasındaki aksaklıklarının dolaylı bir göstergesidir. Bu nedenle etkin tüberküloz tarama, önleme hizmetlerini iyileştirmek gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk dönemi, Epidemiyoloji, Tüberküloz

Abstract

Background: Tuberculosis is the leading cause of death due to an infectious agent worldwide. Childhood tuberculosis epidemiological data are limited due to the difficulty of microbiological diagnosis in children. In this study, it was planned to examine the sociodemographic and epidemiological data of childhood tuberculosis patients who were followed and treated in a single center.

Materials and Methods: Forty-seven patients diagnosed with tuberculosis, treated and followed-up in the Pediatric Infectious Diseases department for 2 years were retrospectively analyzed and included in the study. The clinical, radiological, histopathological and bacteriological results of the patients were recorded in the forms prepared from the hospital medical system.

Results: Twenty-six (55.3%) of the patients were female. Considering the age distribution, the median value is 14 (min/max 4-18) in patients with pulmonary tuberculosis, 12 (min/max 0-17) in patients with extrapulmonary tuberculosis, and the median value is 11 (min/max 0-17) years found in miliary tuberculosis. 80.9% of the patients were between the ages of 5-18. When the distribution of tuberculosis diseases was examined, 31.9% of them were pulmonary tuberculosis, 55.3% of them were extrapulmonary tuberculosis, 12.7% of them were miliary tuberculosis. The majority of extrapulmonary tuberculosis was 38.2% tuberculous lymphadenitis. Biopsy was taken for histopathological diagnosis in 51% of patients. While fever, cough, night sweats, loss of appetite/weight loss were the most common symptoms in patients with pulmonary tuberculosis, swelling in the neck and armpits in patients with extrapulmonary tuberculosis, fever was the most common in miliary tuberculosis.

Conclusions: Although this study covers a 2-year period and is in a single center, it supports that childhood tuberculosis disease is still seen at a high rate in our region. Especially childhood tuberculosis is an indirect indicator of the failures in diagnosis and treatment of adult tuberculosis disease in the community. Therefore, it is necessary to improve effective tuberculosis screening and prevention services.

Keywords: Childhood, Epidemiology, Tuberculosis

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Tuğba ERAT

Department of Pediatric Infectious Diseases, Sanliurfa Education and Research Hospital, Sanliurfa, Turkey.

E-mail: tugbaercn.1@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 09.03.2022

Kabul tarihi / Accepted: 01.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1085197

Giriş

Tüberküloz, tüm dünyada ölüme sebep olan bulaşıcı hastalıkların başında gelmektedir. 1882 yılında Robert Koch tarafından keşfedilen tüberküloz, insanlığın en eski hastalıklarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2021 yılında tüm dünyada yaklaşık 9,9 milyon kişi tüberküloz tanısı almıştır ve olguların %11'ini çocuklar oluşturmaktadır. 2020 Türkiye tüberküloz kontrol raporunda ise Türkiye'de toplam tüberküloz olgu sayısı 11,786 olup, tüberküloz insidansı yüz binde % 14.1 olarak saptanmıştır. 15 yaş altı tüberküloz tanısı alan çocuk sayısı 605 olup, tüberküloz insidansına bakıldığında ise 4 yaş altında, yüz binde 3.3, 5-14 yaş arasında ise yüz binde 3.1 olarak saptanmıştır. 2005 yılından itibaren dünya verilerinde olduğu gibi Türkiye olgu sayısı ve insidans oranında da düşüş devam etmektedir (1-3).

Tüberküloz havayolu ile bulaşan bir hastalıktır ve genellikle erişkin akciğer tüberkülozu olan kişilerden çocuklara bulaşır. Temas sonrası *Mycobacterium tuberculosis* basili alınır ise doğal ve adaptif immünite ile basil yok edilebilir, böylece tüberküloz enfeksiyonu veya tüberküloz hastalığı oluşmaz. Eğer *M. tuberculosis* basili doğal ve adaptif immünite ile yok edilemez ise latent tüberküloz veya çocukluk çağı primer tüberküloz hastalığı oluşur. Genellikle çocuklarda lenfo-hematojen yayılım olur ve özellikle 1 yaş altında daha sık (%50) olmak üzere, 5 yaş altında tüberküloz hastalığının gelişme riski daha fazladır (4-7).

Çocukluklarda tüberkülozun klinik ve radyolojik tanımında standart bir yol bulunmamaktadır. BCG aşısı ilişkili tüberkülin cilt testi (TCT) pozitifliği, interferon gamma salınım testinin (IGST) her merkezde bakılamıyor olması, aynı zamanda IGST'nin 5 yaş altında tüberküloz tanısına kısıtlı katkısı olması çocuklarda tüberküloz tanısını zorlaştırmaktadır. Aynı zamanda çocuklarda örnek alma tekniklerinin zorluğu ve akciğer kaviter tüberkülozunun daha az görülmesi nedeniyle mikrobiyolojik tanı oranları düşüktür. Tanı zorluğu ve tanı gecikmelerinden kaynaklı ülkemizde çocukluk çağı epidemiyolojik verileri sınırlıdır. Bu çalışma da tek merkezde takip ve tedavi edilen çocukluk çağı tüberküloz hastalarının epidemiyolojik verileri incelenmiştir.

Materyal ve Metod

Eylül 2019 - Ağustos 2021 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları servisi ve polikliniğinde tüberküloz hastalığı tanısı alarak tedavisi ve takibi yapılan 47 hasta geriye dönük incelenerek çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik ve radyolojik bulgular, TCT ve/veya IGST, histopatoloji veya bakteriyoloji kombinasyonları ile tüberküloz hastalığının tanısının kesinleştirildiği hastaların medikal kayıtları geriye dönük taranmıştır. Tüm hastalara TCT yapılmış, BCG skarı olup olmamasına göre 10-15 mm üzeri TCT pozitif kabul edilmiştir. Ayrıca hastaların 2 yönlü akciğer grafisi, akciğer tomografisi, akciğer dışı tüberküloz hastalığına yönelik diğer radyolojik tetkikleri ve biyopsi yapılan hastaların patoloji ve bakteriyolojik sonuçları daha önce hazırlanan standart bir forma kaydedilmiştir.

Çalışmanın Etik Kurulu onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul komitesinden alınmıştır. (Tarih:20.09.2021, No: HRU/21.16.02) alınmıştır. Çalışma Helsinki ilkelerine uygun planlanmıştır.

İstatistiksel analiz

Araştırmada veriler SPSS-v.25 (Statistical Package for the Social Sciences version-25) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı histogram, scatter plot, Skewnes-Kurtosis değerleri, Kruskal-Wallis ve Shapiro-Wilk test sonuçları ile değerlendirilmiştir. Verilerin tanımlayıcı istatistik sonuçları sayı ve yüzde temelinde değerlendirilmiş olup gereken verilerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. Çalışmada kategorik verilerin analizinde Pearson ve Fisher ki-kare testleri kullanılmıştır. Araştırma için p sınır değeri 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan 47 tüberkülozlu hastanın 26'sı (%55.3) kız cinsiyetindeydi. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında akciğer tüberkülozlu hastalarda median değer 14 (min/maks 4-18), akciğer dışı tüberkülozlu hastalarda median değer 12 (min/maks 0-17), milier tüberkülozda ise median değer 11 (min/maks 0-17) yaş olarak bulunmuştur. Hastaların %80.9'u 5-18 yaş aralığındaydı. Hastalardan 7'si göçmen olup, bu hastaların 5'i 14 yaş üstüydü, 1'i 11 yaşında, 1 hasta 4 yaşındaydı. Tüberküloz hastalık dağılımına bakıldığında %31.9'u akciğer tüberkülozu, %55.3'ü akciğer dışı tüberküloz, %12.7'si milier tüberkülozdan oluşuyordu. Akciğer dışı tüberkülozlarının çoğunluğu %38.2 oranında tüberküloz lenfadenitiydi. Hastaların sosyodemografik verileri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tüm hastalar yeni tanı tüberkülozdu, nüks vaka yoktu. Tüm hastalara HIV bakılmış, negatif saptanmıştır. Temas öyküsü sorgulandığında ev içinde başka tüberküloz hastası olma oranı %21.3 olup, %17 hastanın indeks vakasına ulaşılabilmiştir (Tablo 1).

Hasta semptomları incelendiğinde akciğer tüberkülozlu olgularda ateş (%71.4), öksürük (%78.6), gece terlemesi (%71.4), iştahsızlık/kilo kaybı (%71.4) en sık görülmekte iken, akciğer dışı tüberküloz hastalarında ise boyunda ve koltuk altında şişlik (%69.2) iştahsızlık/kilo kaybı (%25.9), karın ağrısı (%25.9), kusma (%22.2) ve ateş (%18.5), milier tüberkülozda ise ateş (%75) en sık görülmüştür (Tablo-2). Semptom süresi incelendiğinde ise hastaların %80.8'inde semptom süresi 1-3 aydı.

Tüberkülozlu hastaların %14.8'inin BCG skarı yoktu ve bu hastaların tümü göçmen hastaydı. Tüm hastalara TCT yapılmıştır, 34 hastada (%72.3) pozitiflik saptanmıştır. TCT negatif hastaların %30.7'si milier tüberküloz hastalığı, %23'ü tüberküloz lenfadenit, %23'ü akciğer tüberkülozuydu. TCT negatif diğer hastalardan biri SSS tüberkülozu iken diğer hasta plevral tüberkülozdu. TCT negatif saptanan hastalarda IGST pozitif bulunmuştur (Tablo 3).

Hastaların %51'inden açlık mide suyu (AMS) veya balgam alınmış olup, %33.3'ünde Aside Rezistan Basil (ARB), %29.8'inde tüberküloz PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) pozitif saptanmıştır. Hastalardan alınan tüm örneklerin kültür pozitifliğine bakıldığında bu oran %20.8 olarak saptanmıştır. Tüm kültürden *M. tuberculosis* etken olarak üretildi. Kültür pozitif saptanan hastaların 2'si akciğer tüberkülozu, 2'si tüberküloz lenfadeniti, 1'i gastrointestinal tüberkülozdu. Kültürde *M. tuberculosis* üremesi olan gastrointestinal tüberkülozlu bir hastanın antibiyogramında pirazinamid direnci saptanmıştır, bunun dışındaki üremelerde anti-tüberküloz direnci saptanmamıştır.

Toplam 24 hastaya tanısal biyopsi yapılmış olup, bu hastaların %66.6'sı tüberküloz lenfadeniti, %16'sı gastrointestinal ve /veya peritoneal tüberküloz, diğerleri kemik, plevral ve vertebral tutulumlu tüberkülozdu.

Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Sosyodemografik Faktörler	Akciğer TB	Akciğer-dışı TB	Milier TB
TB hastalığı, n (%)	15 (31.9)	26 (55.3)	6 (12.76)
Erkek, n (%)	5 (33.3)	14 (53.8)	2 (33.3)
Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı, n (%)	8 (53.3)	26 (100.0)	6 (100.0)
Yaş, n (%)			
≤4	1 (6.7)	7 (26.9)	1 (16.6)
5-14	8 (53.3)	16 (53.9)	4 (66.6)
15-18	6 (40.0)	5 (19.2)	1(16.6)
İndex vakasına ulaşıl- lan, n (%)	3 (20.0)	3 (11.5)	2 (33.3)
Ev içi başka vaka var- lığı, n (%)	5 (33.3)	3 (11.5)	2 (33.3)

TB:Tüberküloz

Hastaların radyolojik değerlendirilmesinde; her hastaya iki yönlü akciğer grafisi çekilmiş olup, sonrasında gereğinde akciğer tomografisi ile tekrar değerlendirilmiştir. Tüberküloz lenfadeniti, gastrointestinal tüberküloz düşünülen hastalara öncelikle ultrasonografik değerlendirme planlanmış, gerekli halde abdominal veya boyun bilgisayarlı tomografi çekilmiştir. Hastaların %57.4'ü tomografi, %51'i ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Akciğer tüberkülozu olan hastalardan, 4 hastada kaviter lezyonlar, 4 hastada milier patern, 4 hastada primer odak ve kalsifik lezyon, 7 hastada ise pnömönik infiltrasyon saptanmıştır. Santral sinir sistemi tüberkülozu olan hastanın değerlendirilmesinde manyetik rezonans inceleme de (MRI) tüberkülozları ve tüberküloz meningoensefalitini düşündüren bulguları mevcuttu. Kemik tüberkülozu olan 3 hastanın kas-iskelet sistemi değerlendirilmesi için çekilen MRI'da kemik iliği ödemi, kemikte destrüksiyona sebep olan patolojik lezyonlar saptanmıştır. Bu hastaların 2'si milier tüberkülozdu. Gastrointestinal tüberkülozlu olan hasta-

nın ultrasonografi ve abdominal tomografi bulguları ise peritoneal mayi, abdominal lenfadenopatiler ve ileoçekal bölgede kalınlaşma olarak raporlandı.

Tablo 2. Hastaların Başvuru Sırasındaki Bulguları

Semptomlar	Akciğer TB	Akciğer dışı TB	Milier TB	P değeri
İştahsızlık/Kilo kaybı, n (%)	10 (66.6)	7 (26.9)	2 (33.3)	<0.05
Ateş, n (%)	10 (66.6)	5 (19.2)	3 (50.0)	<0.05
Gece terlemesi, n (%)	10 (66.6)	4 (15.3)	2 (33.3)	<0.05
Öksürük, n (%)	11 (73.3)	-	2 (33.3)	<0.05
Karın ağrısı, n (%)	1 (6.6)	7 (26.9)	1 (16.6)	>0.05
Hemoptizi, n (%)	7 (46.6)	-	2 (33.3)	<0.05
Kusma, n (%)	-	6 (23.0)	1 (16.6)	>0.05
Balgam, n (%)	3 (20.0)	-	1 (16.6)	<0.05
Baş ağrısı, n (%)	-	4 (15.3)	1 (16.6)	>0.05
Boyunda ve koltuk altında şişlik, n (%)	-	18 (69.2)	1 (16.6)	<0.05
Diğer semptomlar*	2 (13.3)	2 (7.6)	2 (33.3)	<0.05

*Diğer Semptomlar; bel bölgesinde şişlik, emeklemede aksama
TB:Tüberküloz

Hastaların 24'üne (%51.0) histopatolojik tanı için biyopsi alınmıştır. Kazeifiye granülomatöz reaksiyon, nekroz içeren granülomatöz inflamasyon gibi tüberkülozu destekleyici histopatolojik bulgular saptandı.

Toplam tedavi süresine bakıldığında %78.7 hastanın tedavisi 6 aya, %17 hastada (milier+kemik tüberkülozu olan ve SSS tüberkülozu olan) 12 aya tamamlanmıştır. Tedavi 37 (%82.2) hastada 2 ay 4'lü 4 ay 2'li tedavi, 8 hastada (%17) 2 ay 4'lü 10 ay 2'li tedavi almıştır. 2 milier tüberkülozlu hasta tedavisi tamamlanmadan yaşamını yitirmiştir.

Tartışma

Tüberküloz, dünya genelinde tek bir enfeksiyöz ajana bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir ve tüm ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada yer almaktadır. Tüberküloz, *M. tuberculosis*'in (veya daha az yaygın olarak *Mycobacterium bovis*'in) neden olduğu çok çeşitli klinik hastalıkları tanımlar. Tüberküloz hastalığı hemen hemen her organı etkileyebilir ve tipik olarak granülom oluşumu ile ilişkilidir (4). Türkiye tüberküloz kontrol 2020 raporunda, 15 yaş altı tanı alan toplam çocuk sayısı 605 olup, tüberküloz hastalığının tutulum yeri değerlendirildiğinde; 4 yaşından küçük tüberküloz hastalarında izole akciğer tüberküloz ve izole akciğer dışı tüberküloz görülme sıklığı eşit iken, %10.8 oranında akciğer tüberküloz ve akciğer dışı tüberküloz birlikte görülmüştür. 5-14 yaş aralığında ise akciğer tüberkülozunun görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 3. Hastaların demografik, laboratuvar bulguları ve tedavi protokolleri

Tutulum yeri	Hasta sayısı n,(%)	Yaş, Median (min-maks)	Pozitif TCT n (%)	Pozitif IGST n (%)	Pozitif ARB n (%)	Pozitif Kültür n (%)	Histopatolojik bulgu n (%)	Tanışal Radyolojik bulgu n (%)	Tedavi n (%)
Akciğer TB	15(31,9)	14 (4-18)	12 (35.2)	4 (28.5)	3 (37.5)	2 (40.0)	-	8 (17.0)	2 ay HRZ/HRZE*, 4 ay HR
TB lenfadenit	18 (38.2)	12 (9 ay-17)	15 (44.1)	3 (21.4)	2 (25.0)	2 (40.0)	16 (66.6)	8 (17.7)	2 ay HRZ/HRE**, 4 ay HR
Milier TB	6 (12.76)	11 (0-17)	2 (5.8)	4 (28.5)	1 (12.5)	-	2 (8.3)	6 (12.7)	2-3 ay HRZE, 4-10 ay HR***
Gastrointestinal TB	4 (8,5)	12 (2-12)	3 (8.8)	-	1 (12.5)	1 (20.0)	3 (12.5)	3 (6.3)	2 ay HRZE, 4 ay HR
Kemik TB	1 (2.1)	1	1 (2.9)	-	-	-	1 (4.1)	1 (2.1)	2 ay HRZE, 10 ay HR
Periton TB	1 (2.1)	12	1 (2.9)	1 (7.1)	-	-	1 (4.1)	1 (2.1)	2 ay HRZ, 4 ay HR
Plevral TB	1 (2.1)	8	-	1 (7.1)	-	-	1 (4.1)	1 (2.1)	2 ay HRZE, 4 ay HR
SSS TB	1 (2.1)	15	-	1 (7.1)	1 (12.5)	-	-	1 (2.1)	2 ay HRZE, 10 ay HR

*Kaviteli, yaygın yada ARB pozitif akciğer TB' de ilk 2 ay HRZE, diğer akciğer TB tedavisi ilk 2 ay HRE olarak planlanmıştır

**BCG ilişkili TB lenfadenitlerindepirazinamid direnci nedeni ile ilk 2 ay tedavi HRE olarak planlanmıştır, diğer TB lenfadenitlerinde ise ilk 2 ay tedavi HRZ olarak planlanmıştır.

***SSS ve kemik tutulumu olan milier TB tedavisi toplam 12 aya tamamlanmıştır.

TCT: Tüberkülin cilt testi

IGST: İnterferon Gamma Salınım Testi

ARB: Aside Rezistan Basil

Dört (4) yaşından küçük çocuklarda lenfematogen yayılım riskinin daha yüksek olması daha küçük çocuklarda akciğer dışı tüberküloz hastalığının daha sık olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da 4 yaşından küçük hastalarda akciğer dışı tüberküloz daha sıklıkla görülmüştür. 5-14 yaş aralığında akciğer tüberkülozu görülme sıklığı artmakla beraber bizim çalışmamızda bu yaş grubunda akciğer dışı tüberküloz daha sık görülmektedir (3,8,9).

Bizim çalışmamızda en sık görülen akciğer dışı tüberküloz, %38.2 oranı ile tüberküloz lenfadenitidir. Çocukluk çağı tüberküloz hastalığının değerlendirildiği diğer çalışmalarda da benzer şekilde tüberkülozun akciğer dışı en sık tutulum şekli lenfadenit olarak bildirilmiştir (3,9-11).

Çocuklarda tüberküloz tanısı mikrobiyolojik kanıt yeterlilik düzeyinin erişkinlere göre daha düşük olması nedeni ile daha zordur. Ülkemizde tüberküloz hastalığı tanısı veya şüphesi olan çocukların ailesinde tüberküloz hastalığının saptanmasına yönelik tarama yapılmaktadır. Çünkü akciğer tüberkülozu tanısı almış yetişkin biri ile temasın olması çocuklarda primer tüberkülozun doğrulanması için önemlidir. Literatür verilerine bakıldığında indeks vaka saptanma oranları erişkin çalışmalarında %17.1 veya daha düşük bulunurken Coşar ve ark. yaptığı ve çocuk hastaların değerlendirildiği bir çalışma da ise %59 gibi yüksek oranda saptanmıştır (11-13). Bizim çalışmamızda ise bu oran totalde %17 olup tüberküloz hastalığının tutulum yeri ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda indeks vaka saptanma oranlarının düşük olmasının nedeni mevsimsel işçi olarak çalışan ailelerde hastalığın saptandığı dönemde yeterli ve uygun aile taraması yapılamaması ile ilişkili olabilir. Ev içinde başka çocukluk çağı tüberküloz hastalığı bulunma oranı ise %21.3'tür. Bu oranın çocuk sayısının fazla olması ile ilişkili olarak yüksek saptanmıştır.

Tüberküloz hastalığının semptomları sorgulandığında, akciğer tüberkülozlu olgularda ateş, iştahsızlık-kilo kaybı, öksürük, gece terlemesi sık iken, akciğer dışı tüberküloz hastalığında ise boyun ve koltuk altında şişlik en sık semptomlardır. Bu veriler literatür verileri ile benzerdir (11,12).

TCT mikobakteriler ile daha önce enfekte olan kişilerde meydana gelen geç tip aşırı duyarlılık testidir ve tüberküloz hastalığının insidansının belirlenmesinde kullanılır. TCT duyarlılığı ve özgüllüğü, tüberküloz enfeksiyonu kesin gruplar ile bulaşıcı olmayan ortamlardan gelen bebekler gibi çok düşük tüberküloz insidansı olan gruplarda karşılaştırılarak belirlenmiştir. BCG'nin rutin olarak yapıldığı ülkelerde ve non-mikobakteriyel enfeksiyonlarda yalancı pozitif olabileceği gibi, milier ve tüberküloz menenjit gibi ağır klinik tablolarla, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda yanlış negatif saptanabilir. Bizim çalışmamızda TCT pozitiflik oranı %72.3 bulunmuştur. TCT negatif hastaların %30.7'si milier tüberküloz hastalığı kliniğindeyken, %23'ü tüberküloz lenfadenit, %23'ü akciğer tüberkülozuydu. TCT negatif diğer hastalardan biri SSS tüberkülozu iken diğer hasta plevral tüberkülozdu. Yapılan diğer çalışmalarda da olduğu gibi akciğer dışı tüberküloz hastalarında ve milier tüberküloz hastalarında TCT negatif sonuçlar daha sıklıkla görülmüştür (11,14-17).

Çocukluklarda tüberküloz tanısı klinik, radyolojik ve laboratuvar veriler ve gerekirse histopatolojik örnekleme ile birlikte konulmaktadır. Kültürde etkenin üretilmesi antitüberküloz antibiyotik duyarlılığını belirlemek açısından da önem taşımaktadır. Türkiye'den yapılan çocukluk çağı tüberküloz çalışmalarında kültür üremesi %15-25 arasında bildirilmiştir (9,11,18). Bizim çalışmamızda kültür pozitiflik oranı %20.8 saptanmıştır.

Antitüberküloz tedavi süresi ve ilaç seçimi ile ilişkili çalışmalar son birkaç dekatta yapılmış olup önerilen standart kombinasyonlar ve süreleri belirlenmiştir. Bizim çalışmamız da da klavuzların önerisi doğrultusunda planlanan tedavi rejimleri ve süreleri literatür ile uyumlu bulunmuştur (6,7,14). Çalışmamızın kısıtlı yönlerine bakıldığında görece olgu sayısının düşük olması sayılabilir. Bazı ailelerin mevsimsel işçi olarak çalışması nedeni ile tanı ve tedavi takibi eksikliklerinden dolayı çalışmadan çıkarılmıştır. Fakat sosyoekonomik olarak düşük gelirli bir bölge ve göçmen yoğunluğunun fazla olduğu bir bölge verilerini yansıtmaması nedeni ile ülkemiz için önemli bir veri olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; Tek merkezde 2 yıl içinde takip ve tedavisi tamamlanan hastalar çalışmaya alınmış olmasına rağmen çocukluk çağı tüberküloz hastalığının bölgemizde hala yüksek oranda görüldüğünü desteklemektedir. Etkin tüberküloz tarama, önleme hizmetlerini iyileştirmek gerekmektedir.

Etik onam: Etik Kurulu onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul komitesinden alınmıştır. (Tarih:20.09.2021, No: HRU/21.16.02) alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: TE,AS

Literatür Tarama: TE,HA

Tasarım: TE, TMFE

Veri toplama: HA, TMFE, AS

Analiz ve yorum: TMFE, AS

Makale yazımı: TE, HA

Eleştirel incelenmesi: TE, AS

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.




Kaynaklar

1. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med* 2006; 100(11): 1862–70.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [homepage on the internet]. Available from: URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>. Ocak 15, 2022.
3. Türkiye’de Verem Savaş 2020 Raporu. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2020_Raporu.pdf. Ocak 15, 2022.
4. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:2985–3021.
5. Cruz AT, Starke JR. Tuberculosis, In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds), *Feigin and Cherry’s Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8th ed, Philadelphia: Elsevier; 2019:957–88.
6. Cameron LH, Starke JR. Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). In: Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1565–82.
7. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: *Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.786–

- 814.
8. Gündeslioğlu ÖÖ, Kocabaş E. Extrapulmonary Tuberculosis in Childhood. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2016; 12: 32–8
9. Kaba Ö, Kara M, Odacılar CA, Kamer İ, Sütçü M, Demir SÖ, et al. Evaluation of cases of pediatric extrapulmonary tuberculosis: a single center experience. *Türk Pediatri Ars.* 2019;54(2):86–92.
10. Bozdemir ŞE, Nazlıoğlu HÖ, Hacimustafaoğlu M, Çelebi S. Tuberculous Lymphadenitis in Children. *J Pediatr Inf* 2012; 6: 6–11.
11. Coşar H, Onay H, Bayram N, Özkinay F. The Evaluation of the Epidemiological and Clinical Findings and the Prognosis of the 44 Pediatric Tuberculosis Patients. *J Pediatr Inf* 2008; 2: 1–6.
12. Berktaş MB, Akalın D, Özdilekcan Ç, et al. Milier tüberkülozlu 35 erişkin hastanın klinik, tedavi ve prognoz yönünden değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 277–81.
13. Mert A, Bilir M, Tabak F, Ozaras R, Ozturk R, Senturk H, et al. Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology.* 2001;6(3):217–24.
14. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara, 2019, available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf
15. Nash DR, Douglass JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses. *Chest.* 1980 Jan;77(1):32–7
16. Steiner P, Rao M, Victoria MS, Jabbar H, Steiner M. Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children with culture positive for *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculin-negative tuberculosis). *Am J Dis Child* 1980; 134: 747–50.
17. Van den Bos F, Terken M, Ypma L, Kimpen JL, Nel ED, Schaaf HS, et al. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis in young children. *Trop Med Int Health.* 2004;9(2):309–13.
18. Dilen MF, Çelik T, Tolunay O, Çelik Ü. Kliniğimizde takipli çocukluk çağı tüberkülozlarında klinik özellikler. *J Pediatr Inf* 2018;12(4):129–134

Klinik Laboratuvarda Gereksiz Testleri Önleme Yöntemi

Method of Preventing Unnecessary Tests in a Clinical Laboratory

Ataman GÖNEL¹ , İsmail KOYUNCU² , Nihayet BAYRAKTAR² , Murat ÇAĞLAYAN³ ¹ Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gaziantep, TÜRKİYE² Tıbbi Biyokimya Bölümü, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE³ Tıbbi Biyokimya Bölümü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Sağlık hizmetlerinin ücretsiz olduğu ülkelerde laboratuvar test maliyetleri artmaktadır. Test sıralarını engellemeden gereksiz testleri önlemek için yeni yazılım yöntemleri önemli tasarruflar sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı, akıllı laboratuvar yazılımlarında tanımlanan algoritmalar ile 2 yıl boyunca engellenen gereksiz test miktarlarının tespit edilmesidir.

Materyal ve metod: AlinIQ (Abbott, USA) yazılımı, klinisyenlerin sipariş vermesini engellemeden gereksiz testleri tespit eden ve iptal eden algoritmalar tanımlamıştır. Ocak 2018'den Ocak 2020'ye kadar istenen beş farklı laboratuvar testinin (direkt bilirubin, klor, AST, serbest PSA ve serbest T3) engellenen miktarları hesaplandı. Ocak 2016 ile Ocak 2018 arasında çalışılan aynı testlerin yazılımsız çalışılan oransal miktarları ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Algoritmalar 261540 AST, 174096 direkt bilirubin, 135373 klor, 27486 serbest T3, 1160 serbest PSA'yı engelledi. 2 yılda toplam 599656 test daha az tüketildi.

Sonuç: Bu çalışmada tanımlanan algoritmalar, gereksiz testleri başarıyla engellemiştir. Herhangi bir klinik laboratuvar bu basit algoritmaları kullanabilir ve diğer testler için uyarlayabilir. Klinik laboratuvarlarda akıllı laboratuvar yazılımları kullanılarak milyonlarca dolar tasarruf edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Test önleme, AlinIQ, Algoritma, Gereksiz test

Abstract

Background: In countries where health services are free, laboratory test costs are increasing. New software methods for preventing unnecessary tests without obstructing the test orders can provide significant savings. The aim of this study was to detect unnecessary test amounts that were prevented for 2 years with algorithms defined in intelligent laboratory software.

Materials and Methods: AlinIQ (Abbott, USA) software has been defined algorithms that detect and cancel unnecessary tests without preventing clinicians from ordering. The prevented quantities of five different laboratory tests (direct bilirubin, chlorine, AST, fPSA and fT3), which were requested from January 2018 to January 2020, were calculated. It was compared with the proportional amounts of the same tests that were performed between January 2016 and January 2018, which were studied without software.

Results: Algorithms prevented 261540 AST, 174096 direct bilirubin, 135373 chlorine, 27486 FT3, 1160 free PSA. A total of 599656 tests were saved in 2 years.

Conclusions: In this study, defined algorithms successfully prevented unnecessary tests. Any clinical laboratory can use these simple algorithms and adapt it for other tests. Millions of dollars can be saved by using intelligent laboratory software in clinical laboratories.

Keywords: Test preventing, AlinIQ, Algorithm, Unnecessary test

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ataman GÖNEL

Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gaziantep, TÜRKİYE

E-mail: atamangonel@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 15.03.2022

Kabul tarihi / Accepted: 19.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1088549

Giriş

Klinik laboratuvarlarda çalışılan test giderleri her yıl artmaktadır. Sağlık hizmetlerinin ücretsiz ve kolay ulaşılabilir olması bunun nedenleri arasındadır. Gereksiz test talepleri gereksiz iş akışına neden olur. Bu konu, sağlık harcamalarını artıran bir sorun olarak tüm dünyada dikkate alınmakta ve çözüm yöntemleri tartışılmaktadır (1, 2). Klinisyenlerin laboratuvar kullanım alışkanlıklarını değiştirmek için hastane bilgi sistemlerinde tavsiye rehberliği olanlar da dahil olmak üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır (3, 4). Genellikle kullanılan yöntemler, numune laboratuvara ulaşmadan test istemlerinin engellenmesine yönelik olmuştur (5-7). Laboratuvar testlerinin istemlerinin yapılması sırasındaki engellemeler klinisyenlerin istemediği bir durumdur. Çünkü malpraktis davalarından çekinen klinisyenler, herhangi bir hastalık tanısını kaçırmak istemezler ve tanılacak test sonuçlarına ulaşmak onlar için önemlidir (8). Test istemlerini engellemeden analitik fazda gereksiz testleri önlemeye yönelik yeni yazılım yöntemleri önemli ölçüde tasarruf sağlayabilir. Laboratuvar yazılımları, klinik tanıya ulaşmada sorun oluşturmayacak şekilde sınırsız algoritmaya izin verir. Bu çalışmanın amacı, akıllı laboratuvar yazılımında tanımlanan algoritmalar ile 2 yıl boyunca engellenen gereksiz test miktarlarını tespit etmektir.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada, klinik biyokimya otoanalizörü (Abbott, C16000, USA) ve hormon otoanalizörü (Siemens, Centaur XP, Germany) arasında iletişimi sağlayacak AliniQ (Abbott, ABD) yazılımı kullanılmıştır. Yazılıma 5 farklı algoritma tanımlanmıştır. Tanımlanan algoritmalar genel tıp bilgisi dahilinde her laboratuvar tarafından kullanılacak tanımlamalar olup, telif hakkı gerektirmemektedir. Klinisyen tarafından talep edilen alanın transaminaz (ALT), total bilirubin, total prostat spesifik antijen (PSA), tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T4 (FT4), sodyum (Na) ve potasyum (K) testlerinin yapılması istenmiştir. Yukarıda belirtilen test sonuçları elde edildikten sonra, ALT testi normal aralıkta olan hastalar için aspartat transaminaz (AST) testi çalışması iptal edildi, total bilirubin testi normal aralıkta olanlar için direkt bilirubin testi çalışması iptal edildi, PSA normal olanlar için serbest PSA testi çalışması iptal edildi. Serbest T3 (FT3) iptali için hem TSH hem de FT4 testlerinin normal aralıkta olma şartı kondu. Her iki sonucun da normal aralığın dışında olması durumunda FT3 testi çalışıldı. Gereksiz klor testini iptal etmek için Na ve K testlerinin normal aralıkta olması şartı tanımlandı. Her iki sonucun da normal aralığın dışında olması durumunda klor testi çalışılmıştır. AST, direkt bilirubin, klor, FT3 veya Serbest PSA testlerinin tek başına kodlandığı durumlarda herhangi bir iptal yapılmamıştır. Algoritmalar Ocak 2018'de tanımlandı ve 2 yıl boyunca çalıştırıldı. İptal olan test sayılarının arasındaki farkı karşılaştırabilmek için Ocak 2016'dan Ocak 2018'e kadar olan test sayıları da hesaplandı. Test sayılarına ek olarak AST/ALT, direkt bilirubin/total bilirubin, serbest PSA/total PSA, FT3/FT4 ve Cl/Na oranları da hesaplanarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Herhangi bir algoritma kısıtlamasının olmadığı Ocak 2016 ile Ocak 2018 arası 299360 ALT testi, 283383 AST testi gerçekleştirildi. AliniQ programının çalıştırıldığı iki yıl boyunca 307859 ALT testi ve 29888 AST testi gerçekleştirildi. AST/ALT oranı %94,66 dan %9,71 e geriledi (tablo 1). AliniQ çalıştırılmasa idi tahmini çalışılacak AST sayısı 291428 olarak hesaplanmıştır (tablo 2). Tahmini çalışılacak test sayılarına göre tasarruf edilen test sayısı 261540 olarak gerçekleşmiştir. AliniQ'dan önce toplam 182372 total bilirubin testi ve 178831 direkt bilirubin testi çalışıldı. AliniQ'dan sonra toplam 216653 total bilirubin, 38350 direkt bilirubin çalışılmıştır. Direkt bilirubin/Total bilirubin oranı %98,06 dan %17,70 e geriledi (tablo 1, şekil 1).



Şekil 1. Algoritmaların kullanılmadığı 2016-2018 yılları ile kullanıldığı 2018-2020 yılları test tüketiminde görülen oransal azalma

Tablo 1. Algoritmaların kullanılmasıyla (AliniQ yazılımı ile) test sayılarındaki oransal değişimler

Test	2016-2018		2018-2020	
	Test Sayısı	Oran % (b/a)	Test Sayısı	Oran % (b/a)
ALT ^a	299.360	94,66	307.859	9,71
AST ^b	283.383		29.888	
Total Bilirubin ^a	182.372	98,06	216.653	17,70
Direkt Bilirubin ^b	178.831		38.350	
TSH ^a	90.770	32,71	75.974	12,04
FT3 ^b	29.696		9.154	
FT4	61.575		57.636	
Sodyum ^a	246.019	67,34	267.815	16,79
Klor ^b	165.662		44.966	
Potasyum	244.544		269.226	
PSA ^a	3.454	62,07	2.434	14,42
Serbest PSA ^b	2.144		351	
Total	1.787.810		1.320.306	

AliniQ çalıştırılmasa idi tahmini çalışılacak direkt bilirubin sayısı 212446 olarak hesaplanmıştır (tablo 2).

Tahmini çalışılacak test sayılarına göre tasarruf edilen direkt bilirubin test sayısı 174096 olarak gerçekleşmiştir. AliniQ'dan önce toplam 3454 total PSA testi ve 2144 serbest PSA testi çalışıldı. AliniQ'dan sonra toplam 2434 total PSA, 351 serbest PSA çalışılmıştır. serbest PSA/Total PSA oranı %62,07 den %14,42 ye geriledi. AliniQ çalıştırılmasa idi tahmini çalışılacak serbest PSA sayısı 1511 olarak hesaplanmıştır. Tahmini çalışılacak test sayılarına göre tasarruf edilen serbest PSA test sayısı 1160 olarak gerçekleşmiştir. AliniQ'dan önce toplam 90770 TSH, 29696 FT3, 61575 FT4 testi çalışıldı. AliniQ'dan sonra toplam 75974 TSH, 9154 FT3,

57636 FT4 testi testi çalışıldı. FT3/TSH oranı %32,71'den %12,04'e geriledi (şekil 1). AlinIQ çalıştırılmazsa, tahmini çalışılacak FT3 sayısı 36640 olarak hesaplanmıştır. Tahmini çalışılacak test sayılarına göre tasarruf edilen FT3 test sayısı 27486 olarak gerçekleşmiştir. AlinIQ'dan önce toplam 246019 sodyum, 165662 klor testi çalışıldı. AlinIQ'dan sonra toplam 267815 sodyum, 44966 klor testi çalışıldı. klor/sodyum oranı %67,34'den %16,79'e geriledi. AlinIQ çalıştırılmazsa, tahmini çalışılacak klor sayısı 180339 olarak hesaplanmıştır. Tahmini çalışılacak test sayılarına göre tasarruf edilen klor test sayısı 135373 olarak gerçekleşmiştir. AlinIQ pasif olsa 2018-2020 yılları arasında tahmini 722365 test çalışılacakken, 122709 test olarak gerçekleşmiştir. Tasarruf sağlanan test sayısı toplam 599656 olarak gerçekleşmiştir.

Tablo 2. Çalışılan test sayısı, algoritmalar olmadan (AlinIQ çalıştırılmazsa idi) tahmini çalışılacak ve önlenen test sayıları.

	Çalışılan test sayısı * (AlinIQ aktif)	Tahmin edilen test sayısı ** (AlinIQ pasif)	Önlenen gereksiz test sayısı (y-x)
AST	29.888	291.428	261.540
Direkt Bilirubin	38.350	212.446	174.096
FT3	9.154	36.640	27.486
Klor	44.966	180.339	135.373
fPSA	351	1.511	1.160
Toplam	122.709	722.365	599.656

*y sütunundaki tahmin edilen test sayılarının hesaplanma şekli; Tablo 1 den hesaplanan ve AlinIQ pasif iken 2016-2018 yıllarındaki b/a oranları (Tahmin edilen test sayısı/ Çalışılan test sayısı) esas alınarak elde edilen oranlara göre çalışılması tahmin edilen test sayıları.

Tartışma

Preanalitik fazda laboratuvar testlerinin engellenmesi hekimlerin yoğun çalışma koşullarında daha çok stres altında kalmasına neden olabilir. İstem aşamasındaki engellemeler, zorlaştırılmış test istem arayüzü ile özgürlüğü kısıtlanan hekimin malpraktis yapma kaygısının artmasına ve çalışma motivasyonunun bozulmasına neden olabilir. Gereksiz testlerin analitik aşamada tespit edilmesi hekimlerin daha kabul edeceği bir yöntem olabilir. Laboratuvar karar destek sistemlerinin, analitik aşamada birbiriyle ilişkili bazı testleri önlemede faydalı olduğu gösterilmiştir (9).

Hekimlerin tanıya uyumlu test istemleri laboratuvar hizmetlerindeki giderlerin artmasına neden olmaktadır (10, 11). Malpraktis yasalarından mağdur olma korkusu, hastaya zarar verme anksiyetesi, yoğun sağlık hizmeti sırasında tanıyı atlama korkusu hekimlerin gereksiz tetkik isteme nedenlerindedir (12, 13). Laboratuvar giderlerini önlemek için bazı testlerin sadece ilgili klinisyenler tarafından istenmesinin kısmen başarılı olduğu gösterilmiştir. Uygulanan yöntemler genellikle preanalitik fazdaki uygulamaları içermekte ve bu kısıtlamalar klinisyenlerin hoşuna gitmemektedir (14). Hekimlerin gereksiz test istemi yaptıklarını bilgilendirmenin ve laboratuvar kullanımlarını retrospektif incelenmesinin test istemi yaparken daha dikkatli olmalarına neden olduğu tespit edilmiştir (7). Kolay istemi sağlayan test panellerinin oluştu-

rulması ve kısa yollar gereksiz test istemlerini arttırabilmektedir. Özel bir sağlık kuruluşunda yapılan bir çalışmada, hekimlerin test istemi yapılan yazılımın arayüzünde değişiklikler ile daha az test istemi yaptıkları görüldü. Test istemi hakkında eğitim verilmesi, bazı bilgi notları ile caydırma ve uyarı yapılması test sayılarını azaltabilmektedir (15-18). Servis hastalarında yapılan testlerin 24 saatlik periyotlarla isteminin yapılmasına izin verilmesi tam kan, biyokimya ve koagülasyon testlerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, istem periyotlarının kontrol altında tutulması, test tekrarında açıklama girme zorunluluğu gereksiz testlerin engellenme yöntemlerindedir (19-21).

Bu çalışma önceki çalışmaların aksine, hekimlerin istem yaptığı testlerin analitik fazda tespit edilerek, belli algoritmalarla engellenmesi prensibine dayanmaktadır. Harran Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda biyokimya ve hormon analizörleri için uygulanan beş farklı algoritma ile gereksiz yere sıralanan önemli sayıda test elimine edildi. İki yıllık bir sürede; 261540 AST, 174096 direkt bilirubin, 135373 klor, 27486 FT3 ve 1160 serbest PSA testi engellendi. Engellenen testlerin iptalinde herhangi bir klinik tanının atlanmamasına dikkat edildi. AST/ALT oranı %94,6 dan %9,71'e, direkt bilirubin/total bilirubin oranı %98,06 dan %17,7'e, FT3/TSH oranı %32,71'den %12,04'e, klor/sodyum oranı %67,34'den %16,79'e, serbest PSA/Total PSA oranı %62,07 den %14,42 ye geriledi. İki yılın sonunda toplam 599656 gereksiz test engellendi. Laboratuvarında iki yılda çalışılan toplam test sayısı yaklaşık beş milyon adettir. Engellenen gereksiz test oranı toplam test sayısının %11,9'udur. Test sayısı daha yüksek laboratuvarlarda bu algoritmaların kullanılması yapılacak tasarrufun da daha fazla olmasını sağlayabilir.

AST testi spesifitesi düşük olan ve birçok hastalıkta yükselebilen bir testtir. Karaciğer hastalıklarında ALT ile birlikte yükselir (9, 22, 23). Aynı zamanda iyatrojenik olarak intramuskuler enjeksiyon sonrası ve örnek alımı sırasında hemolize bağlı olarak da yükselebilir. Aşırı egzersiz sonrasında da yükseldiği görülebilmektedir (24). Herhangi bir patolojinin olmadığı iyatrojenik AST yüksekliği, hekimlerde ve hastalarda gereksiz obsesyona neden olabilir (25). Kas hastalıkları, AST'nin etkilendiği başka bir durumdur, ancak Kreatinin kinaz (CK) kullanımı, kas hastalığının düşünüldüğü durumlarda daha anlamlıdır (26). Bu nedenlerden dolayı, ALT testi referans aralıkta iken AST'nin çalışılmaması genellikle herhangi bir aksaklık oluşturmaz.

Total bilirubin test istemi, genellikle direkt bilirubin ile birlikte yapılır. Karaciğer ve safra patolojilerinde referans değerlerinin üzerine çıkar (27). Total bilirubin referans değerlerinde iken direkt bilirubinün yükselmesi mümkün değildir. Total bilirubin değeri normal olduğunda, direkt bilirubin değeri hiçbir hekimde kaygı oluşturmaz. Bu yüzden direkt bilirubin testinin gereksiz test istemleri arasında en üst sıralarda olduğu söylenebilir.

Klor, fizyolojik tamponlama mekanizması devreye girdiğinde bikarbonat ile yer değiştiren bir iyondur. Kan referans değerleri genellikle sodyumla birlikte değişkenlik gösterir. Kan

pH'sının anormal olduğu durumlarda sodyumdan bağımsız değişen değerleri için bu algoritma dezavantaj oluşturabilir (28). Fakat hekimler metabolik asidoz veya alkaloz şüphesinde kan gazı testi istemektedir. Rutinde kan gazı cihazları Na, K ve Cl testlerini de oksijen ve karbondioksit değerleriyle birlikte tek profil halinde çalışır. Bundan dolayı, klor şifli olduğunda anormal klor değerinin atlanma ihtimali yoktur. 2 yıl içinde, klor testinin çalışılmadığı için itiraz eden tek bir hekim olmuştur. Hekim alkalozda olan bir hasta için bu itirazı yapmıştır. Kan gazı testi istediğini de belirten hekime klor sonucunu kan gazı panelinde de görebileceği belirtilmiştir. Prostat hastalıklarında total PSA değeri, serbest PSA ile birlikte yükselir (29). Total PSA testi fizyolojik sınırlarda iken serbest PSA düzeyine bakmak gereksizdir. Genellikle üroloji kliniği tarafında istenen testin iptaline yönelik herhangi bir itiraz olmamıştır.

Tiroid hastalıklarının tanı ve takibinde TSH, FT3 ve FT4 testleri birlikte istenir. Genel tarama için FT4 ve TSH'nın referans aralığında olması yeterlidir. Nadir de olsa bazı tirotoksikoz vakalarında izole FT3 yüksekliği görülebilir. Bu algoritmada, FT4 ve TSH testleri normal aralıkta olduğunda FT3 testinin çalışılmaması istenmektedir. İzole FT3 yüksekliğinin atlanma ihtimaline karşı ilgili bölümlere bilgilendirme yapılmıştır. Böyle bir durumda hekim sadece FT3 test istemini yapabilir ve algoritma devre dışında olacaktır. İki yıl içinde izole FT3 yüksekliği açısından herhangi bir aksaklık ortaya çıkmamıştır. Gereksiz testleri engellemeye yönelik beş farklı algoritma iki yıl boyunca başarıyla çalıştırılarak, yaklaşık 599656 biyokimya testinin tasarrufu sağlanmıştır. Analitik faz için tanımlanan bu algoritmalar kolay, ucuz ve cihaz markalarından bağımsız olarak her klinik laboratuvarında preanalitik faz kısıtlamalarına ek olarak uyarlanabilir. Dünya genelinde ciddi artış gösteren sağlık harcamalarında tasarruf sağlamak için bu tür önlemler pahalı hepatit belirteçleri, TORCH paneli ve PCR testleri için de uygulanabilir.

Etik onam: Bu çalışma için etik izin gerekmemektedir.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.G.

Literatür Tarama: N.B.

Tasarım: M.Ç.

Veri toplama: İ.K.

Analiz ve yorum: A.G.

Makale yazımı: A.G., İ.K.

Eleştirel incelenmesi: N.B., M.Ç.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.






Kaynaklar

1. Keehan SP, Stone DA, Poisal JA, Cuckler GA, Sisko AM, Smith SD, et al. National Health Expenditure Projections, 2016-25: Price Increases, Aging Push Sector To 20 Percent Of Economy. Health Aff. 2017; 36(3): 553-63.
2. Weinberger SE. Providing high-value, cost-conscious care: a critical seventh general competency for physicians. Ann Int Med. 2011; 155(6): 386-8.
3. Bareford D, Hayling A. Inappropriate use of laboratory services: long term combined approach to modify request patterns. BMJ. 1990; 301(6764): 1305-7.
4. Billi JE, Hejna GF, Wolf FM, Shapiro LR, Stross JK. The effects of a cost-education program on hospital charges. JGIM. 1987; 2(5): 306-11.
5. Verstappen WH, van der Weijden T, Sijbrandij J, Smeele I, Hermsen J, Grimshaw J, et al. Effect of a practice-based strategy on test ordering performance of primary care physicians: a randomized trial. JAMA. 2003; 289(18): 2407-12.
6. Verstappen WH, van Merode F, Grimshaw J, Dubois WI, Grol RP, van der Weijden T. Comparing cost effects of two quality strategies to improve test ordering in primary care: a randomized trial. International journal for quality in health care : J Int Soc Qual Health C. 2004; 16(5): 391-8.
7. Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH. Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests: a new conceptual framework. JAMA. 1998; 280(23): 2020-7.
8. Wertman BG, Sostrin SV, Pavlova Z, Lundberg GD. Why do physicians order laboratory tests?: A study of laboratory test request and use patterns. JAMA. 1980; 243(20): 2080-2.
9. Gönel A. Clinical biochemistry test eliminator providing cost-effectiveness with five algorithms. J Acta Clin Bel. 2018.
10. Van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is?: A systematic review of laboratory clinical audits. JAMA. 1998; 280(6): 550-8.
11. Axt-Adam P, Van Der Wouden JC, Van der Does E. Influencing behavior of physicians ordering laboratory tests: a literature study. Med Care. 1993; 784-94.
12. Hindmarsh JT, Lyon AW. Strategies to promote rational clinical chemistry test utilization. Clin Bioch. 1996; 29(4): 291-9.
13. Wu AH. Improving the utilization of clinical laboratory tests. Int J Clin Pract Suppl. 1998; 4(3): 171-81.
14. Vardy DA, Simon T, Limoni Y, Kuperman O, Rabzon I, Cohen A, et al. The impact of structured laboratory routines in computerized medical records in a primary care service setting. J Med Sys. 2005; 29(6): 619-26.
15. Values C. Message from the Chair of the Council of Laboratory Professionals: Crusade to Order the Right Tests. Crit Val. 2012; 5(2): 10-3.
16. Dowling PT, Alfonsi G, Brown MI, Culpepper L. An education program to reduce unnecessary laboratory tests by residents. Academic medicine : J Ass Am Med Coll. 1989; 64(7): 410-2.
17. Astion M. Overutilization of the laboratory: Part1 Googling our way into overutilization and misinterpretation. Lab Err Patient Saf. 2005; 2(3): 5-6.
18. Daniels M, Schroeder SA. Variation among physicians in use of laboratory tests II. Relation to clinical productivity and outcomes of care. Med Care. 1977; 482-7.
19. Pageler NM, Franzone D, Longhurst CA, Wood M, Shin AY, Adams ES, et al. Embedding time-limited laboratory orders within computerized provider order entry reduces laboratory utilization. Ped Crit Care Med. 2013; 14(4): 413-9.
20. Marton KI, Tul V, Sox HC. Modifying test-ordering behavior in the outpatient medical clinic: a controlled trial of two educational interventions. Arch Int Med. 1985; 145(5): 816-21.
21. Neilson EG, Johnson KB, Rosenbloom ST, Dupont WD, Talbert D, Giuse DA, et al. The impact of peer management on test-ordering behavior. Ann Int Med. 2004; 141(3): 196-204.
22. Yumiba S, Komori K, Iwanishi T, Koida Y, Kobayashi M, Ono

- Y. A Case of Fulminant Hepatitis after Administration of Abiraterone Acetate. *Acta Urol Jap.* 2017; 63(11): 479-82.
23. Mitchell E, Ranganathan S, McKiernan P, Squires RH, Strauss K, Soltys K, et al. Hepatic Parenchymal Injury in Crigler-Najjar Type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(4): 588-594.
24. Yanagisawa Y, Isobe K, Naito A, Ishijima M, Nanmoku T, Yamamoto T, et al. Influence of In Vitro Hemolysis on 80 Different Laboratory Tests. *Clin Lab.* 2017; 63(2): 219-26.
25. Koseoglu M, Hur A, Atay A, Cuhadar S. Effects of hemolysis interferences on routine biochemistry parameters. *Bioch Med.* 2011; 21(1): 79-85.
26. King PD. Abnormal liver enzyme levels. Evaluation in asymptomatic patients. *Postgrad Med.* 1991; 89(4): 137-41.
27. Jang BK. Elevated serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepa.* 2012; 18(4): 357-9.
28. Pfortmueller CA, Uehlinger D, von Haehling S, Schefold JC. Serum chloride levels in critical illness the hidden story. *Int Care Med Exp.* 2018; 6(1): 10.
29. Dimmen M, Vlatkovic L, Hole KH, Nesland JM, Brennhovd B, Axcrona K. Transperineal prostate biopsy detects significant cancer in patients with elevated prostate-specific antigen levels and previous negative transrectal biopsies. *BJU Int.* 2012; 110: E69-75.

Is Placental Localization in the Third Trimester of Pregnancy Related to the Intrauterine Ultrasound and Postpartum Parameters?

Gebeliğin Üçüncü Trimesterindeki Plasenta Lokalizasyonu İntrauterin Ultrasonografi ve Postpartum Parametrelerle İlişkili midir?

Reyhan GÜNDÜZ¹ , Begumhan TURHAN² , Mulaim SİZER¹ ,
Senem YAMAN TUNÇ¹ , Elif AĞAÇAYAK¹ 

¹ Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Diyarbakır, TURKEY

² Hasan Kalyoncu University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Gaziantep, TURKEY

Abstract

Background: The relationship between placental localization and fetus is unclear. This study was aimed to determine the relationships between placental localization, ultrasound findings and pregnancy outcomes of the third trimester of pregnancies.

Materials and Methods: Three-hundred and two women were included in the study. Maternal age, gravidity, parity, abortion and live birth numbers, types of previous births, gestational age, femur length (FL), biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC), placental localization (anterior/posterior/lateral/fundus), umbilical artery systolic/diastolic ratio (S/D), fetal presentation, type of delivery, post-partum parameters of infant were obtained from archive records.

Results: The placentas were located in the anterior, posterior, fundal and lateral uterine wall in 38.1%, 30.1%, 19.9%, and 11.9% of individuals, respectively. Measurements of the HC in the third trimester were differed according to the localization of the placenta, and the HC measurements were significantly higher if the placental localization was anteriorly ($p=0.045$). There were no differences in other ultrasonographic measurements (S/D, BPD, AC ve FL), in the height, weight, and gender of the baby, gestational week at delivery, APGAR scores and type of delivery according to the placental localization ($p>0.05$).

Conclusions: In this study, we found that placental localization did not affect pregnancy outcomes, type of delivery and gender of the baby in risk-free, spontaneous and single pregnancies in the third trimester. Also, we stated that the previous birth type did not give an idea about placental localization. We think that placenta implantations, except placental location anomaly and invasion anomaly, do not provide precise information about pregnancy outcomes and type of delivery.

Key Words: Placenta localization, Third trimester, Ultrasonography

Öz.

Amaç: Plasenta lokalizasyonu ve fetüs arasındaki ilişki belirsizdir. Bu çalışmada, gebeliğin üçüncü trimesterindeki plasenta lokalizasyonu ile ultrasonografi bulguları ve gebelik sonuçları arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 302 kadın dahil edildi. Anne yaşı, gravidite, parite, düşük ve canlı doğum sayısı, önceki doğum şekilleri, gebelik yaşı, femur uzunluğu (FL), biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), abdominal çevre (AC), plasenta lokalizasyonu (anterior/posterior/lateral/fundus), umbilikal arter sistolik/diyastolik oranı (S/D), fetal prezentasyon, doğum şekli, bebeğin doğum sonrası parametreleri arşiv kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Plasenta lokalizasyonları sırasıyla bireylerin %38.1, %30.1, %19.9 ve %11.9'unda anterior, posterior, fundal ve lateral uterin duvarda bulunuyordu. Üçüncü trimesterde HC ölçümleri plasenta lokalizasyonuna göre farklılık gösteriyordu ve plasenta lokalizasyonu anteriorda ise HC ölçümleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.045$). Diğer ultrasonografik ölçümlerde (S/D, BPD, AC ve FL), bebeğin boy, kilo ve cinsiyeti, doğum haftası, APGAR skorları ve doğum şeklinde plasenta lokalizasyonuna göre farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada üçüncü trimesterdeki risksiz, spontan ve tekil gebeliklerde plasenta lokalizasyonunun fetal sonuçları, doğum şeklini ve fetal cinsiyeti etkilemediğini saptadık. Ayrıca önceki doğum şeklinin plasenta lokalizasyonu hakkında fikir vermediğini tespit ettik. Plasenta lokalizasyon anomalisi ve invazyon anomalisi dışındaki plasenta implantasyonlarının fetal sonuçlar ve doğum şekli hakkında kesin bilgi vermediğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Plasenta lokalizasyonu, Üçüncü trimester, Ultrasonografi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Reyhan GÜNDÜZ

Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Diyarbakır, TURKEY

E-mail: ryhn.gunduz@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 23.03.2022

Accepted / Kabul tarihi: 13.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1091904

Introduction

Ultrasonography is a routinely performed evaluation in pregnant women to gain an idea about the fetus's anatomy and development, placenta and its structures (1). The placenta is a nutrient structure, and also a site of waste exchange between the mother and fetus (2). It is known that placental localization may change during pregnancy according to the adequate blood supply of the placenta. The placenta is usually implanted on the anterior wall or the posterior wall of the uterine where the blood supply is the highest (3). Also, the placenta can be implanted on the fundal part, right lateral and left lateral regions of the uterus. Some studies in the literature stated that the placental migration to the different uterine walls could affect the type of placental separation, type of delivery, dynamics of labor and postpartum parameters (4). Studies have indicated that the implantation regions of the placenta at various rates (5-8).

However, the mechanism of placental implantation is not fully understood, and the relationships of placental regions with pregnancy outcomes and ultrasound findings have not been adequately explained. When the literature is reviewed, it is seen that there is a need for studies towards identifying the relationships of placental localization. Therefore, in this study, we aimed to examine the relationships between placental localization, ultrasound findings and pregnancy outcomes of the third trimester of pregnancies.

Materials and Methods

This retrospective study was performed on the data of third trimester pregnant women at Dicle University Department of Obstetrics and Gynecology archives between June 2019 and October 2019. Ethics committee approval was obtained from The Ethical Committee of Dicle University Faculty of Medicine (decision no:252, dated: 14.11.2019).

Maternal age, gravidity, parity, abortion, and live birth numbers, types of previous births, gestational age, femur length (FL), biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), abdominal circumference (AC), placental localization (anterior/posterior/lateral/fundus), umbilical artery systolic/diastolic ratio (S/D), fetal presentation (cephalic/breech/transverse/oblique), type of delivery (Cesarean/vaginal delivery), post-partum parameters of infant (height/weight/gender of the baby/gestational week at delivery/APGAR scores at 1. minute and 5. minutes) were obtained from archive records.

Pregnant women who were in the third trimester of pregnancy and evaluated by ultrasonography during pregnancy follow-ups were included in the study. Pregnancies with intrauterine ex, twin pregnancies, those with pregnancy complications (diabetes, hypertension, etc.), those with placental location anomaly, amniotic fluid anomalies (polyhydramnios, oligohydramnios), congenital anomalies, preeclampsia, ablation placenta, intrauterine growth retar-

ation were not included in this study. Patients with missing parameters that we evaluated in the archive records for our study were not included in the study.

In our study, the ultrasound examination was applied transabdominally. Ultrasonographic measurements were made with the Voluson 730 Expert ultrasound device (GE Medical Systems, Zipf, Austria). The bladder did not have to be full. However, if the pelvis was not seen well, the patient's bladder should had to be filled until to a suitable capacity. Uterine localization of the placenta was noted as anterior, posterior, fundal and lateral (Figure 1).

If the placenta located in the anterior inner surface of the uterus corpus, it was defined as anterior located placenta. If it is located in the right or left lateral inner wall of the uterus then that was defined as lateral localization of placenta. Fundal localization of the placenta is defined where the placenta located in the fundus of the uterus. The most important clinically useful distinction of the location is the relationship between the lower portions of the placenta and the internal os of the uterus (9). Terms such as low-lying placenta, marginal placenta previa, partial and total placenta previa, all refer to an abnormally low placenta. A total placenta previa completely covers the internal os (10). The BPD was measured on a plane of the section that intersects both the third ventricle and thalamus. The cursors were then placed on the outer edge of the proximal skull and the inner edge of the distal skull. This length was noted as BPD. The calvarium was always displayed symmetrically in the image. HC measurements were obtained by placing the cursors on the outer margins of the calvarium bilaterally. Image for FL aligned along the long axis of transducer femoral bone (11). The proper view was obtained by visualizing either the femoral head or the greater trochanter at the proximal end of the femur and the femoral condyle at the distal end. The calipers were placed at the junction of bone and cartilage to measure only ossified bone (12). Image for AC was taken at the level of the largest diameter of the fetal liver, denoted by the point of union of the right and left portal veins, which had a "hockey stick" appearance (13).

The amniotic fluid index (AFI) was calculated by dividing the uterus into four quadrants using the linea nigra for the right and left divisions, and the umbilicus for the upper and lower quadrants. The maximal vertical amniotic fluid pocket diameter in each quadrant not containing cord or fetal extremities was measured in centimeters; the sum of these measurements was defined as the AFI. If the $AFI \leq 5$ cm it is called oligohydramnios, if $AFI \geq 24$ cm it is defined as polyhydramnios, the fluid index >5 cm and <24 cm it is normal (14).

By looking at the structure of the fetus leading to the birth canal by transabdominal ultrasonography, the fetal presentation was noted as cephalic, breech, oblique and transverse.

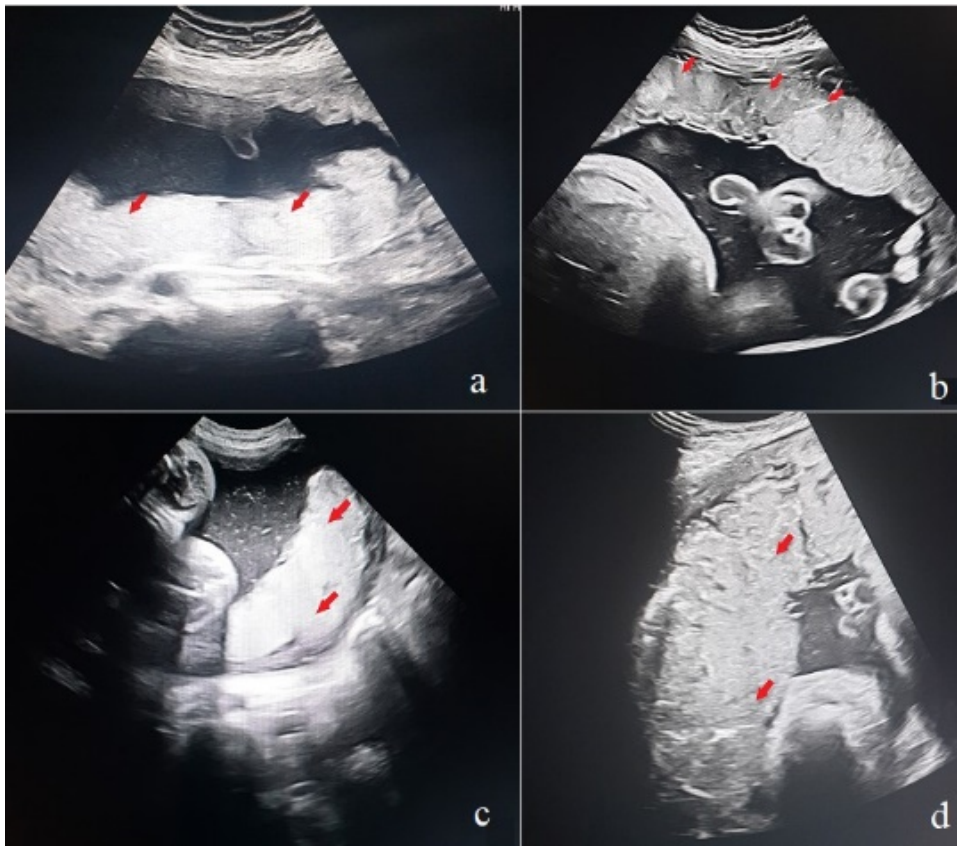


Figure 1. Posterior (a), anterior (b), left lateral (c) and fundal (d) localization of the placenta

All data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD). The distribution of the data was evaluated by the Shapiro-Wilk test. The quantitative data were described as mean and standard deviation and qualitative data were described using frequencies and percentages. Differences in categorical variables were evaluated by the chi-square test. The comparison of placental location and pregnancy outcome was done using one-way analysis of variance (ANOVA) for quantitative variables. If there was a difference between groups Games Howell post-hoc test was applied to determine which measurement causes to difference. Pearson's correlation coefficient was used to investigate the relationships between the placental localization and parameters. A p-value of < 0.05 was considered as statistically significant.

Results

Totally 602 pregnant women's retrospective data were examined. The average age of 302 pregnant women who met the inclusion and exclusion criteria of this study was 30.25 ± 5.63 years. The mean period of gestation was 36.60 ± 2.25 weeks. At the third-trimester ultrasound screening, the placentas were located in the anterior uterine wall, posterior uterine wall, fundal uterine wall and lateral uterine wall in 38.1%, 30.1%, 19.9%, and 11.9% of individuals, respectively. The demographic and clinical characteristics of pregnant women are given in Table 1. According to the previous pregnancy stories of individuals

who participated in this study, 39 (12.9%) of the pregnant women did not give birth before, 185 (63.3%) gave birth by cesarean and 78 (25.8%) delivered normal vaginal delivery. And it was determined that placental localization did not differ according to the previous delivery method ($p > 0.05$) (Table 1). The normal vaginal birth rate was 23.5% and cesarean rate was 76.5% in terms of delivery type in current pregnancies. According to the placental localization, there was no significant difference in terms of delivery of current pregnancy ($p > 0.05$) (Table 3).

Table 1. Demographic and clinical data of pregnant women included in the study and frequency distribution of placental localization in the third trimester

Variables	Results
Maternal age (years)*	30.25±5.63 (18-45)
Gravidity**	4 (1-13)
Parity**	3 (0-9)
Abortion**	1 (0-8)
Live birth**	2 (0-9)
Previous birth (cesarean) n (%)	185 (63.3)
Previous birth (normal) n (%)	78 (25.8)
Previous birth (none) n (%)	39 (12.9)
Period of gestation (weeks)*	36.60±2.25 (26-41)
Placental localization	
	n (%)
Anterior	115 (38.1)
Posterior	91 (30.1)
Fundal	60 (19.9)
Lateral	36 (11.9)

*Mean±standard deviation (min-max), **Median (min-max)

It was observed that the anterior location of the placenta is most common in > 30 years of age group pregnant, followed by posterior location (Table 2). However, there was no relationship between maternal age and placental localization ($p > 0.05$).

Biometric measurement results, ultrasound findings and postpartum parameters of the fetus according to the placement of the placenta are given in table 3. It was determined that HC measurements in the third trimester of pregnancy differ according to placental localization, and HC measurements were significantly higher in the anterior localization

of placenta ($p = 0.045$). There were no difference in other ultrasonographic measurements (S/D, BPD, AC ve FL) in terms of placental localization ($p > 0.05$). According to gestational week intervals, there was no difference in terms of localization of the placenta ($p = 0.819$). The placental localizations of fetuses, which were presented as cephalic, breech and transverse, generally found in the anterior surface of uterine and, in the oblique presentation the placental localization was generally observed as anterior and fundal part of uterine ($p = 0.024$).

Table 2. Placental localization in different age groups.

Age groups	Anterior		Posterior		Fundal		Lateral		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<20	2	0.66	2	0.66	1	0.33	4	1.32	0.171
21-25	26	8.60	14	4.63	12	3.97	8	2.64	
26-30	37	12.25	35	11.58	18	5.96	12	3.97	
>30	50	16.55	40	13.24	29	9.60	12	3.97	

$p < 0.05$ is statistically significant, chi-square test

Table 3. Biometric measurements, ultrasound findings and postpartum results of fetuses in the third trimester according to placental localization.

	Anterior	Posterior	Fundal	Lateral	P
Pre-natal parameters					
Umbilical artery S/D ratio	2.37±0.38	2.38±0.46	2.37±0.30	2.31±0.29	0.907 ²
Biparietal diameter (BPD)	35.76±2.21	35.93±1.84	35.63±2.09	36.22±2.21	0.700 ²
Head circumference (HC)	37.25±2.07	36.06±1.98	35.18±2.09	36.13±2.01	0.045 ^{2*}
Abdominal circumference (AC)	36.69±2.58	36.96±2.16	36.52±2.36	37.28±2.28	0.561 ²
Femur length (FL)	36.63±2.23	36.65±2.12	36.27±2.37	36.92±2.13	0.623 ²
Period of gestation (week) n (%)					
26-30	4 (44.44)	2 (22.22)	2 (22.22)	1 (11.11)	0.819 ¹
30-34	12 (37.5)	9 (28.12)	8 (25)	3 (9.37)	
34-38	82 (37.10)	68 (30.76)	44 (19.90)	27 (12.21)	
38-42	17 (42.5)	12 (30)	6 (15)	5 (12.5)	
Fetal presentation n (%)					
Cephalic	100 (36.63)	89 (32.60)	50 (18.31)	34 (12.45)	0.024 ^{1*}
Breech	7 (43.75)	2 (12.5)	5 (31.25)	2 (12.5)	
Transverse	5 (71.42)	-	2 (28.57)	-	
Oblique	3 (50)	-	3 (50)	-	
Post-partum parameters					
Baby height (cm)	49.43±3.58	50.11±2.77	49.43±4.50	50.61±2.73	0.176 ²
Baby weight (gr)	3014.31±466	3090.54±499	2988.33±486	3217.50±527	0.308 ²
Gender of the baby n (%)					
Female	52 (36.87)	44 (31.20)	27 (19.14)	18 (12.76)	0.841 ¹
Male	63 (39.13)	47 (29.19)	33 (20.49)	18 (11.18)	
APGAR score at 1. minute	5.37±1.19	5.76±1.28	5.72±1.34	5.58±1.29	0.123 ²
APGAR score at 5. minute	7.97±0.88	8.22±0.77	8.17±0.92	8.00±1.12	0.177 ²
Gestational week at delivery	37.30±1.97	37.73±1.86	37.33±2.13	37.67±2.23	0.457 ²
Type of delivery n (%)					
Normal vaginal delivery	22 (30.98)	25 (35.21)	13 (18.30)	11 (15.49)	0.235 ¹
Cesarean section	93 (40.25)	66 (28.57)	47 (20.34)	25 (10.82)	

* $p < 0.05$ statistically significant, ¹chi-square test, ²one-way ANOVA

It was seen that, pregnancy outcomes were not differ according to the placental location ($p > 0.05$). There was no difference in the height, weight, and gender of the baby according to placental localization ($p = 0.176$, $p = 0.308$, $p = 0.841$, respectively). And also, there wasn't seen a difference according to placental localization in terms of gestational week at delivery and APGAR scores ($p > 0.05$) (Table 3).

According to the results of correlation analysis, there was no correlation between placental localization and age, gravidity, parity, live birth numbers, abortus number, previous birth type, gestational week at delivery, gestational week, fetal presentation, umbilical artery S/D ratio, BPD, HC, AC, FL, type of delivery, height, weight, and gender of the baby, APGAR scores ($p > 0.05$).

Discussion

A total of 302 healthy pregnant women in the third trimester of pregnancy were examined in this study. The study showed that the placental localization did not affect the height, weight, and gender of the baby, APGAR scores of baby, gestational week at delivery and type of delivery. On the other hand, placental localization could affect on fetal presentation and HC measurements of the fetus.

In the present study, most of the placenta (38.1%) were located in the anterior inner surface of the uterus corpus. We ranked as secondary the posterior placenta rate (30.1%). In the study performed by Nagwani et al. on 100 pregnant women in the third trimester of pregnancy, the rate of the fundal placenta was found 37% and the rate of the anterior placenta was 29% (6). However, in our study, we found the rate of the fundal placenta as 19.9%. Fidan et al. who studied on 292 pregnant women in the third trimester of pregnancy and found the placenta was located in anterior, posterior and fundal wall in 52.7%, 37.7%, and 9.6% respectively (4). In a study conducted by Köroğlu et al. on the second trimester of pregnant women, the anterior placenta rate was determined as 40.6 % and the posterior placenta rate was 35.9% (1). These results were consistent with our study results. It is seen that placental localization rates were determined at different rates in various studies. Since the placental localization mechanism is unclear, we think that the variability of the placenta's presence anterior, posterior, lateral or fundal region of uterus cannot be explained.

We determined that, the type of delivery did not change due to the placental localization. Similar to our study, Köroğlu et al. found that the type of delivery did not change according to the placental localization (1). Granfors et al. determined that the placental localization rate is 47.8% anteriorly and, the normal vaginal delivery rate is 78.4% in their study (5). However, it was not examined whether there was a difference in terms of the delivery type according to placental localization.

In our study, we found that neither the previous type of delivery nor giving or not before did not affect the placental localization in the next pregnancy. Studies have found that if the previous delivery was cesarean, the risk of placenta previa increased by the ratio of 47% (15), and 60% (16). However, when we examined the literature, we did not find any studies which investigated whether the previous delivery method affected placental localization other than placental implantation anomaly. We think that more studies are needed on this subject.

In our study, no significant correlation was found between placental localization and maternal age, but it was determined that the placenta was mostly in anterior localization in the group which is above 30 years of age. Mirbolouk et al. found a significant relationship between maternal age (26- 35 years) and placental localization (17). In the study of Magann et al., no significant difference was found

between maternal age and placental localization by following our study (18). However, we think that more studies are needed to reveal the existence of this relationship. In terms of fetal biometric measurements, we found that HC measurement was significantly associated with placental localization. In our study, no difference was found in other measurements (BPD, FL, AC) in terms of placental localization. In accordance with our study Erdolu et al. stated no significant difference in terms of placental localization and BPD, FL, AC measurements (3). The researchers have not measured HC in their study. In our study, we found that HC measurement was higher, in those with an anterior placental localization than other placental localizations. We thought that depending on the placement of the placenta, the blood flow to the fetus may be variable and, accordingly the measurements of HC may change. However, due to the lack of difference in placental localization in terms of other biometric measurements, we think that the studies to strengthen this interpretation are needed.

Filipov et al. stated that placental localization is effective on fetal presentation, and emphasized that fundal placental localization is associated with cephalic presentation and mostly with breech presentation (19). Granfors et al. found that fundal and lateral placenta localization is mostly associated with breech presentation (5). In our study, we found that patients with fundal placental localization had more fetal cephalic presentations. In the study carried out by Granfors et al., only nulliparous patients, smokers, and patients who became pregnant with in-vitro fertilization method were included, and in the study of Filipov et al., only those with nulliparous and placental location anomalies were included (5,19). In our study, these individuals were the criteria for exclusion, so we think that other reasons except placental localization could affect fetal presentation.

Uterine and ovarian arteries are the main blood supply of the uterus. Placental localization is an important determinant of placental blood flow (3). Nagwani et al. stated that the low placental blood flow and perfusion may cause low birth weight (6). We didn't find a relationship between birth weight and placental localization. Although it was not statistically significant, we found the baby weights of patients with lateral placental localization more than those with anterior placental localization. In a study conducted by Devarajan et al., in accordance with our study, they determined that newborn birth weights were different due to placental localization, but this difference was not significant (20). Therefore, we think that placental localization cannot provide information about whether the fetus will have a risk of intrauterine growth retardation (IUGR) or macrosomia.

In our study, we found that gender of the baby is not related to placental localization. While some studies indicate that placental localization may affect gender of the baby

(3,17,21), Torricelli et al. stated that there is no significant relationship between the gender of the baby and placenta localization (22). In the studies which are indicating that placental localization is related to gender of the baby, researchers stated female fetuses have anterior placental localization and male fetuses have posterior placental localization (3,9). Mirbolouk et al. found that right anterior located placenta could be seen in male fetuses, and left posterior located placenta in female fetuses (17). In conducted studies, we see that there is not enough evidence to support this information. Based on the results of our study, we cannot say that placental localization affects gender of the baby. We think the factors which affect gender of the baby are the chromosomal ones.

When we examined in terms of APGAR scores, it was seen that there was no difference in scores of APGAR 1. and 5. minutes according to the placental localization. Although it is not clear, Magann et al. stated that high lateral implantations are associated with low APGAR scores (18). However, in the study of Magan et al., it is seen that risky pregnancies such as placental location anomalies, and detachment placenta, IUGR, preeclampsia, which are the exclusion criteria in our study, are also included. Similar to the results of our study, Köroğlu et al. found that APGAR scores at 1. and 5. minutes did not differ according to placental localization (1).

The limitation of our study is a retrospective study and, the ultrasonographic measurements were made by different individuals could be considered as limitations of our study. Examining different vessels with Doppler ultrasonography could contribute to the future studies.

In conclusion, we found that the placental localization of risk-free, single and spontaneous pregnancies in the third trimester did not affect pregnancy outcomes, type of delivery and gender of the baby. We can say that the previous type of delivery does not give an idea about the placental localization. As a result, we think that excluding placental location and invasion anomalies, placenta localization do not provide precise information about pregnancy outcomes and type of delivery. Prospective studies with more patient participation are needed.

Ethical Approval: Approval for the study was granted by the Ethics Committee of *** University Medical Faculty (decision no:252, dated: 14.11.2019).

Author Contributions:

Concept: R.G., B.T.

Literature Review: R.G., B.T., E.A.

Design : R.G., B.T., S.Y.T.

Data acquisition: R.G., M.S.

Analysis and interpretation: R.G., B.T., M.S., S.Y.T., E.A.

Writing manuscript: R.G., B.T.

Critical revision of manuscript: R.G., B.T., M.S., S.Y.T., E.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: None.







References

1. Köroğlu N, Sudolmuş S, Ölmez H, Tunca AF, Gülkılık A, Yetkin Yıldırım G. İkinci Trimester Plasenta Lokalizasyonunun Gebelik Sonuçlarına Etkisi. *JOPP Derg.* 2013;5(2):70-5.
2. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocrine Reviews.* 2006;27(2):141-69.
3. Erdolu MD, Köşüş A, Köşüş N, Dilmen G, Kafalı H. Relationship between placental localisation, birth weight, umbilical Doppler parameters, and foetal sex. *Turk J Med Sci.* 2014;44(6):1114-7.
4. Fidan U, Ulubay M, Bodur S, Kinci MF, Kardeşin KE, Yenen MC. The effect of anatomical placental location on the third stage of labor. *Clin Anat.* 2017;30(4):508-11.
5. Granfors M, Stephansson O, Endler M, Jonsson M, Sandström A, Wikström AK. Placental location and pregnancy outcomes in nulliparous women: A population based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(8):988-96.
6. Nagwani M, Sharma PK, Singh U, Rani A, Mehrotra S. Ultrasonographic evaluation of placental location in third trimester of pregnancy in relation to fetal weight. *IOSR-JDMS.* 2016;15(10):29-33.
7. Suresh KK, BhAgwAt AR. Ultrasonographic measurement of placental thickness and its correlation with femur length. *Int J Anat Radiol Surg.* 2017;6(1):46-51.
8. Zia S. Placental location and pregnancy outcome. *J Turkish-German Gynecol Assoc.* 2013;14:190-3.
9. Mohammad Jafari R, Barati M, Bagheri S, Shajirat Z. Fetal gender screening based on placental location by 2-dimensional ultrasonography. *Tehran Univ Med J.* 2014;72(5):323-8.
10. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D. *Diagnostic ultrasound.* 4th ed. Mosby, Philadelphia; 2011, p. 1502-4.
11. Filly RA, Hadlock FP. Sonographic determination of menstrual age. In: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology.* 4th ed. WB Saunders, Philadelphia; 2000, p. 146-70.
12. Goldstein RB, Filly RA, Simpson G. Pitfalls in femur length measurements. *J Ultrasound Med.* 1987;6(4):203-7.
13. Chinn DH, Filly RA, Callen PW. Ultrasonic evaluation of fetal umbilical and hepatic vascular anatomy. *Radiology.* 1982;144(1):153-7.
14. Lim KI, Butt K, Naud K, Smithies M. Amniotic fluid: technical update on physiology and measurement. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(1):52-8.
15. Klar M, Michels KB. Cesarean section and placental disorders in subsequent pregnancies-a meta-analysis. *J Perinat Med.* 2014;42(5):571-83.
16. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(5):1071-8.
17. Mirbolouk F, Mohammadi M, Leili EK, Heirati SF. The Association between Placental Location in the First Trimester and Fetal Sex. *JPRI.* 2019;27(5):1-8.
18. Magann EF, Doherty DA, Turner K, Lanneau GS, Morrison JC, Newnham JP. Second trimester placental location as a predictor of an adverse pregnancy outcome. *J Perinatol.* 2007;27(1):9-14.

19. Filipov E, Borisov I, Kolarov G. Placental location and its influence on the position of the fetus in the uterus. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2000;40(4):11-2.
20. Devarajan K, Kives S, Ray JG. Placental location and newborn weight. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(4):325-9.
21. Hammad HM, Elgyoum AMA, Abdelrahim A. Role of ultrasound in finding the relationship between placental location and fetal gender. *IJMCR*. 2016;47:216-9.
22. Torricelli M, Vannuccini S, Moncini I, Cannoni A, Voltolini C, Conti N, et al. Anterior placental location influences onset and progress of labor and postpartum outcome. *Placenta*. 2015;36(4):463-6.

Long-Term Investigation of Total Oxidant and Antioxidant Levels in COVID-19 Patients

COVID-19 Hastalarında Total Oksidan ve Antioksidan Düzeylerinin Uzun Vadeli Araştırılması

Şeyda Nur DAĞLI¹ , Tuba ÖZGÖÇER¹ , Hakim ÇELİK¹ , Seyhan TAŞKIN¹ ,
Abdullah TAŞKIN² , Mehmet Reşat CEYLAN³ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), tehlikeli küresel bir pandemi olarak tüm dünyada yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmıştır. Oksidatif stres, proteinler, lipitler ve DNA üzerinde güçlü etkilere sahip olup, çeşitli hücre fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Bu nedenle oksidatif stresin; nörodejeneratif, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve metabolik sendrom gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. COVID-19'da oksidatif stresin olası rolüne dair birçok kanıt bulunmasına rağmen hastalık seyri boyunca nasıl değiştiği bilinmemektedir.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya hafif, orta ve şiddetli semptom gösteren 18 kadın, 25 erkek olmak üzere toplam 43 COVID-19 hastası dahil edilmiştir. Hastalardan; 15. gün, 30. gün, 45. gün ve 60. gün olmak üzere 4 defa venöz kan örnekleri alınıp; serumlarında MDA, Protein karbonil, total antioksidan ve total oksidan düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Erkeklerde 45. ve 60. günlerdeki total antioksidan düzeyleri kadınlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Total oksidan düzeyleri şiddetli semptomu olan hastalarda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Hastalar yaşlara göre kıyaslandığında ise MDA, PC ve total oksidan düzeyleri 47 yaşının üzerinde olan hastalarda 47 yaşın altındaki yaş gruplarına göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: COVID-19'un oksidatif strese neden olduğu ve bu durumun membran yapısını bozma, inflamasyon, apoptoz ve semptomların daha şiddetli olmasına neden olacağı kanaatindeyiz. Bu nedenle COVID-19 hastalarına özellikle 47 yaşın üzerindeki erkek hastalara etkili tedavi stratejilerinden biri olarak antioksidan maddelerin uygulanması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Oksidatif stres, Total antioksidan, Total oksidan

Abstract

Background: The coronavirus disease 2019 (COVID-19), as a dangerous global pandemic, has caused high morbidity and mortality all over the world. Oxidative stress has strong effects on proteins, lipids and DNA, causing disruption of various cellular functions. Therefore, oxidative stress; It has been shown to play a role in the pathogenesis of many diseases such as neurodegenerative, cardiovascular diseases, diabetes and metabolic syndrome. Although there is plenty of evidence for the possible role of oxidative stress in COVID-19, it is unknown how it changes over the course of the disease.

Materials and Methods: A total of 43 COVID-19 patients, 18 women and 25 men, with mild, moderate and severe symptoms were included in this study. From patients; Venous blood samples were taken 4 times on the 15th day, 30th day, 45th day and 60th day; MDA, Protein karbonil, Total antioxidant and total oxidant levels in their serum were measured.

Results: Total antioxidant levels on the 45th and 60th days in men were found to be statistically significantly higher than in women ($p<0.05$). Total oxidant levels were found to be statistically significantly higher in patients with severe symptoms compared to other groups ($p<0.05$). When the patients were compared according to age, MDA, PC and total oxidant levels were found to be significantly higher in patients over 47 years of age compared to those under 47 years of age ($p<0.05$).

Conclusions: We are of the opinion that COVID-19 causes oxidative stress and this will cause membrane structure disruption, inflammation, apoptosis and more severe symptoms. For this reason, it can be recommended to apply antioxidant substances to COVID-19 patients, especially male patients over the age of 47, as one of the effective treatment strategies.

Keywords: COVID-19, Oxidative stress, Total antioxidant, Total oxidant

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Şeyda Nur DAĞLI

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü,
Şanlıurfa, Türkiye.

E-mail: seyda_dgl@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.04.2022

Kabul tarihi / Accepted: 13.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1096787

Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), 2019 Coronavirus hastalığının (COVID-19) nedeni olup, ilk vakalar Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır (1). 20 Ekim 2020 itibarıyla COVID-19, dünya çapında yaklaşık 41 milyon insanın enfekte olduğu 1.122.758'den fazla insanın ölümüne neden olduğu kayıt edilmiştir. Ölümlerin giderek artması sonucunda 11 Mart'ta Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir (2). Klinik olarak, SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastaların çoğu minimal semptomatik veya asemptomatik seyrederken, hastaların %5'inde ciddi akciğer hasarı ve/veya çoklu organ yetmezliği görülür (3). COVID-19, kandaki yüksek sitokin, kemokin ve C-reaktif protein seviyeleri ile kanıtlandığı gibi, aşırı inflamatuvar yanıtlara yol açan anormal konakçı bağışıklık yanıtı ile karakterizedir ve solunum sisteminde ciddi hasar ile ilişkilidir (4-6). Temel olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan etkilenen bağışıklık sistemi yanıtının iki aşaması vardır. Birincisi, virüsü ortadan kaldırmak ve hastalığın ilerlemesini engellemek için gerekli olacak spesifik adaptif bağışıklık tepkisidir. Diğeri ise, belirleyici ve önemli olan bağışıklık tepkilerini (anti-serum veya pegile IFNa) artırmaktır (7). Başka bir bakış açısına göre, solunum yolu kaynaklı viral COVID-19 enfeksiyonlarının çoğu inflamasyon, sitokin üretimi, hücre ölümü ve oksidatif stresin neden olduğu diğer patofizyolojik süreçlerle güçlü bir uyum içinde olabilir (8-10).

Oksidatif stres (OS), reaktif oksijen türleri (ROS) ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine bir dengesizlik olarak tanımlanır. Bu da redoks sinyalleme bozulmasına ve/veya lipitler, deoksiribonükleik asit (11) veya proteinlerde geri dönüşü olmayan oksidatif hasara yol açar (12). Oksidatif hasarlar, kanser, kardiyovasküler, nörodejeneratif ve akciğer hastalıkları gibi farklı patolojilerin gelişiminde rol oynar (13). Oksidatif stresin HIV 1, viral hepatit B, C ve D virüsleri, herpes virüsleri, korona virüsleri gibi solunum virüsleri dahil olmak üzere çok çeşitli viral enfeksiyonlar tarafından tetiklendiği bilinmektedir. Birçok viral, bakteriyel ve parazitik enfeksiyonun ROS ve akciğer dokusu hasarı ve epitelyal bariyer disfonksiyonu ile ilişkili reaktif nitrojen türlerinin üretimini tetiklediği açıkça anlaşılmış olsa da, COVID-19 progresyonuna katkıda bulunan OS'in moleküler inflamasyon mekanizmalarını anlamak, hastalarda tedavileri iyileştirmek için gerekli bir ihtiyaç olmuştur. Oksidatif stresin, yakın zamanda COVID-19'da kilit bir rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8, 14). SARS-CoV-2 bağlanmasından sonra ACE2 biyoyararlanımındaki azalma, Anjiyotensin (Ang) II'nin, NADPH oksidaz aktivasyonuna neden olur. Bu durum OS ve inflamatuvar yanıtları indükleyen sinyallere aracılık eder. Oksidatif stresin artması COVID-19'un semptomlarının şiddetine katkıda bulunur (15, 16). Yapılan çalışmalarda NADPH oksidaz-2'nin hastanede yatan COVID-19 hastalarında aşırı eksprese edildiği ve OS'in artmasına neden olduğunu gösterilmiştir (17). Bu sonuçlarla uyumlu olarak, diğer araştırmacılar makrofajlarda NADPH

oksidaz-2'nin blokajının OS'te azalma sayesinde hastalık fenotiplerini iyileştirdiğini göstermişlerdir (18).

Biz bu çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu sonrası farklı zaman aralıklarında total oksidan ve total antioksidan düzeylerini; protein ve lipitlere yönelik oksidatif hasarlar belirteçlerini araştırmayı, oksidatif stresin yaş ve cinsiyet bakımından karşılaştırılmasını ve bazı spesifik semptomlarla ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma protokolü ve örneklerin toplanması

Çalışma protokolü Helsinki deklarasyonu ilkelerine uygun olarak kurumsal bilimsel etik komitesi (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tarih: 19/11/2021 Karar No: HRU/21.21.21) tarafından onaylandı. Katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra 18 kadın ve 25 erkek olmak üzere toplam 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara COVID-19 ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) (n = 40) veya klinik gözlem (n = 3) ile COVID-19 teşhisi koyuldu. Standart prosedürlerle bir nazofaringeal sürüntü toplandı ve COVID-19'un varlığı RT-PCR testi ile belirlendi. COVID-19 tanısı konulan hastalarla bireysel olarak görüşülerek semptom başlangıç tarihleri kaydedildi. Hastanın semptom başlangıç günü 0 olarak kabul edildi. Venöz kan örnekleri 15, 30, 45 ve 60. günlerde alındı ve örnekleri 1500(x)g de 10 dk santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak çalışma zamanına kadar -86 °C'lik derin dondurucuda saklandı. Alınan kan örnekleri sırasıyla 15. gün için 1, 30. gün için 2, 45. gün için 3 ve 60. gün için 4 olacak şekilde kodlandı. Buna göre 15., 30., 45., 60. gün MDA düzeylerinin ifadesi için sırasıyla MDA 1, MDA 2, MDA 3, MDA 4 şeklinde sınıflandırıldı. Katılımcılar ile uzman hekimin hastalarla birebir görüşmesinden elde edilen demografik bilgiler, cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (BMI), hastalık derecesi ve hastalık belirtileri hazırlanan bilgi formu kullanılarak kaydedildi (Tablo 1). Hastalar, hastalık derecesi bakımından Düşük (hastalığı 1-2 gün ayakta çok hafif geçiren), Orta (hastalığı 3-5 gün evde dinlenerek geçiren) ve Yüksek (hastalığı hastanede yatışı yapılarak geçiren) olmak üzere 3 farklı gruba ayrılarak sınıflandırıldı.

Total Antioksidan Kapasite (TAS) Tayini

Total antioksidan tayini Erel yöntemine göre bir mikro-plaka okuyucu (Varioskan Lux, Thermo Scientific, ABD) kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde fenton reaksiyonunda, demir iyonu çözültüsü ile hidrojen peroksit çözültüsünün karıştırılmasıyla hidroksil radikali üretildi. Reaktif-1'de bulunan demir iyon çözültüsü, reaktif-2'de bulunan hidrojen peroksit çözültüsü ile karıştırıldı. Bu karışımda, hidroksil radikali tarafından üretilen kahverengi renkli dianisidinil radikal katyonu gibi radikaller oluşturuldu. Oluşan hidroksil radikalinin başlattığı güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı numunenin antioksidatif etkisi ölçüldü. Bu analiz Trolox ile kalibre edildi ve Trolox eşdeğeri (mmol Trolox Equiv/L) olarak ifade edildi (20).

Tablo 1. COVID-19 hastalarının demografik bilgileri ve klinik karakterleri

COVID-19 hastalarının özellikleri	(n)
Toplam hasta sayısı	43
Semptom gösteren	43
Semptom göstermeyen	0
Semptom derecesi sınıflandırması	(n)
1 (düşük)	5
2 (orta)	21
3 (şiddetli)	17
Semptomlar	(n)
Öksürük	34 (%79.0)
Ateş	37 (%86.0)
Nefes darlığı	35 (%81.3)
Baş ağrısı	29 (%67.4)
Terleme	29 (%67.4)
Karın ağrısı	21 (%48.8)
İştah kaybı	26 (%60.4)
Erkek cinsiyet (%)	25 (%58.1)
Kadın cinsiyet (%)	18 (%41.9)
Yaş, medyan (min-max)	40.0 (19–57)
Yaş sınıflandırması	(n)
Yaş 1 (>36)	19
Yaş 2 (37-46)	13
Yaş 3 (47-57)	11
VKI* sınıflandırması	(n)
1 (Normal)	18
2 (Fazla kilolu)	17
3 (Tip 1 obez)	6
4 (Tip 2 obez)	2

*VKI: Vücut kitle indeksi

Total Oksidan Kapasite (TOS) Tayini

Total oksidan tayini Erel yöntemine göre bir mikro-plaka okuyucu (Varioskan Lux, Thermo Scientific, ABD) kullanılarak yapıldı. Numunede bulunan oksidanlar, ferröz iyon-odanisidin kompleksini ferrik iyonuna oksitler. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri tarafından güçlendirilir. Ferrik iyon, asidik bir ortamda ksilenol orange ile renkli bir komplekse dönüştürülür. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilişkilidir. Bu analiz H₂O₂ ile kalibre edildi ve H₂O₂ eşdeğeri (µmol H₂O₂ Equiv/L) olarak ifade edildi (21).

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplanması

Oksidatif stresin önemli bir göstergesi olan OSİ'nin hesaplanması için öncelikle TOS ve TAS seviyeleri belirlendi. Daha sonra OS indeksi şu formüle göre hesaplandı: OSİ (rasgele birimler) = TOS [(µmol H₂O₂ eşdeğeri/L) / TAS (mmol Trolox eşdeğeri/L)] × 100 (22).

Malondialdehid (MDA) Tayini

PUFA araşidonik asit ROS'lar ile etkileşime girerek sonunda MDA, 4-hidroksi-2- nonenal (HNE) ve F2-izoprostanlar gibi diğer reaksiyon ürünlerini oluşturmak üzere peroksitlenir. ROS'un lipitlerle özel reaksiyonu genellikle "lipit peroksidasyonu" olarak bilinir. MDA, HNE ve F2-izoprostanlar, OS'in, yani lipit peroksidasyonunun yaygın olarak kabul edilen biyobelirteçleridir. MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) reaktivitesi ile ölçümü, lipit peroksidasyonunu değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Serum MDA düzeyleri, Deaper ve Hadley'in geliştirmiş oldukları yöntem modifiye edilerek ölçüldü. Serum ve doymuş bir TBA reaktifi çözeltisi, kaynar su banyosunda 15 dk boyunca pH 1.5'te ısıtıldı. Soğutulduktan sonra süpernatantın absorbansı 532 nm'de spektrofotometrik (Thermo Scientific Varioskan Lux, ABD) ölçüldü. MDA-TBA kompleksinin bu dalga boyundaki molar ekstinksiyon katsayısından (1.56x10⁵ M⁻¹ cm⁻¹) faydalanılarak, nmol/ ml cinsinden MDA konsantrasyonları hesaplandı (23).

Protein Karbonil (PC) Tayini

Protein karbonilasyonu, ROS'lar tarafından teşvik edilebilen bir tür protein oksidasyonudur. Genellikle, 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile hidrazonlar oluşturmak üzere reaksiyona girebilen reaktif ketonlar veya aldehitler oluşturan bir işlem ifade eder. Diğer amino asitlerin yanı sıra lizin, arjinin, prolin ve treonin kalıntılarının yan zincirlerinin "birincil protein karbonilasyonu" reaksiyonunda doğrudan oksidasyonu, DNPH ile saptanabilir protein ürünleri üretir. Bu çalışmadaki protein karbonil düzeyleri, DNPH reaksiyonu ile manuel olarak analiz edildi. Analiz, protein hidrazon oluşturmak için DNPH ile protein karbonil arasındaki reaksiyonun spektrofotometrik tespiti ile yapıldı. Karbonil içeriği nmol/mg protein olarak belirlendi. Toplam protein ölçümleri ise Thermo Scientific µDrop Plate kullanılarak ölçüldü (24).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, SPSS Statistics yazılım versiyonu 25 (IBM SPSS Inc.) kullanılarak yapıldı. Dağılımın normalliğini test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyen veriler (belirtilerin süresi) median (IQR) şeklinde yazıldı.

Normal dağılan verilerdeki gruplar arası çoklu karşılaştırmalar için one way ANOVA kullanılırken grup içi ikili karşılaştırmalar için Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası çoklu karşılaştırmalar için Kruskal Wallis-H Testi, grup içi ikili karşılaştırmalarında ise Bonferoni düzeltmesi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. Oksidatif stres parametrelerinin zaman dilimlerinde karşılaştırılması. Veriler median (IQR) olarak sunulmuştur

	15.gün	30.gün	45.gün	60.gün	p
TAS (mmol Trolox Eqv/L)	1.1 (0.2)	1.1 (0.3)	1.1 (0.3)	1.1 (0.2)	0.134
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L)	17.5 (13.8)	15.8 (11.2)	15.3 (9.9)	12.6 (11.3)	0.122
OSI (AU)	1.5 (1.6)	1.4 (1.2)	1.4 (0.9)	0.9 (1.4)	0.174
MDA (nmol/ml)	11.0 (6.3)	10.2 (7.1)	9.4 (6.8)	10.5 (8.4)	0.966
PC (nm/mg)	82.2 (56.8)	75.1 (46.7)	76.9 (53.2)	74.9 (57.4)	0.623

Günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). TAS: Total antioksidan düzeyi, TOS: Total oksidan düzeyi, OSI: Oksidatif stres indeksi, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil

Tablo 3. Oksidatif stres parametrelerinin kadın ve erkekler arasında kıyaslanması. Veriler median (IQR) olarak sunulmuştur

	Kadın (n=18)	Erkek (n=25)	p
TAS 1 (mmol Trolox Eqv/L)	1.06 (0.26)	1.22 (0.25)	0.10
TAS 2 (mmol Trolox Eqv/L)	1.17 (0.23)	1.22 (0.49)	0.61
TAS 3 (mmol Trolox Eqv/L)	1.05 (0.36)^a	1.26 (0.19)^b	0.01
TAS 4 (mmol Trolox Eqv/L)	1.05 (0.26)^a	1.23 (0.33)^b	0.04
TOS 1 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L)	15.23 (12.24)	17.84 (14.75)	0.79
TOS 2 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L)	13.98 (13.33)	17.61 (11.68)	0.69
TOS 3 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L)	14.20 (11.41)	16.14 (10.18)	0.20
TOS 4 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L)	13.71 (11.54)	12.42 (15.66)	0.47
OSI 1 (AU)	1.61 (1.29)	1.35 (1.77)	0.69
OSI 2 (AU)	1.14 (0.95)	1.57 (1.24)	0.21
OSI 3 (AU)	1.54 (0.99)	1.24 (1.25)	0.81
OSI 4 (AU)	1.26 (1.35)	0.91 (1.83)	0.76
MDA 1 (nmol/ml)	8.87 (4.08)	13.19 (8.58)	0.06
MDA 2 (nmol/ml)	9.34 (8.70)	10.62 (4.78)	0.37
MDA 3 (nmol/ml)	9.34 (8.17)	9.69 (6.83)	0.94
MDA 4 (nmol/ml)	8.76 (3.76)^a	15.30 (9.46)^b	0.02
PC 1 (nm/mg)	65.18 (44.90)	94.15 (75.34)	0.09
PC 2 (nm/mg)	66.07 (34.43)^a	92.46 (70.25)^b	0.02
PC 3 (nm/mg)	77.01 (49.03)	75.99 (58.30)	0.69
PC 4 (nm/mg)	68.82 (30.35)	91.98 (93.04)	0.18

Tabloda farklı harf bulunan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. TAS: Total antioksidan düzeyi, TOS: Total oksidan düzeyi, OSI: Oksidatif stres indeksi, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil

Tablo 4. COVID-19 semptom şiddetinin oksidatif stres parametreleri bakımından karşılaştırılması. Veriler median (IQR) olarak sunulmuştur.

	Düşük	Orta	Şiddetli
TAS 1 (mmol Trolox Eqv/L)	1.26 (0.43)	1.12 (0.33)	1.09 (0.30)
TAS 2 (mmol Trolox Eqv/L)	1.11 (0.30)	1.16 (0.27)	1.25 (0.58)
TAS 3 (mmol Trolox Eqv/L)	1.19 (0.35)	1.19 (0.28)	1.27 (0.49)
TAS 4 (mmol Trolox Eqv/L)	1.10 (0.27)	1.18 (0.19)	1.22 (0.45)
TOS 1 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L)	9.04 (5.6)^a	17.9 (14.5)^b	19.14 (14.75)^b
TOS 2 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L)	16.14 (10.23)	15.45 (18.41)	17.39 (10.19)
TOS 3 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L)	11.85 (11.42)	16.14 (15.64)	16.08 (9.41)
TOS 4 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L)	9.90 (14.85)	12.47 (15.67)	14.20 (50.95)
OSI 1 (AU)	0.71 (0.78)^a	1.58 (1.32)^b	1.86 (1.83)^b
OSI 2 (AU)	1.57 (1.22)	1.34 (1.30)	1.43 (1.31)
OSI 3 (AU)	1.01 (0.64)	1.60 (1.42)	1.35 (1.19)
OSI 4 (AU)	0.83 (1.75)	1.00 (1.61)	0.98 (1.37)
MDA 1 (nmol/ml)	14.36 (7.88)	9.57 (5.19)	11.56 (16.81)
MDA 2 (nmol/ml)	12.03 (29.37)	10.51 (8.17)	9.81 (6.39)
MDA 3 (nmol/ml)	9.28 (8.23)	9.34 (8.08)	10.39 (7.24)
MDA 4 (nmol/ml)	11.91 (70.92)	9.11 (8.29)	15.41 (8.99)
PC 1 (nm/mg)	95.51 (36.70)	65.18 (57.65)	85.85 (78.00)
PC 2 (nm/mg)	76.93 (31.39)	68.24 (57.68)	87.17 (55.61)
PC 3 (nm/mg)	77.44 (5.93)	81.11 (78.25)	61.13 (43.77)
PC 4 (nm/mg)	82.41 (42.73)	71.63 (46.48)	76.46 (114.19)

Tabloda farklı harf bulunan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). TAS: Total antioksidan düzeyi, TOS: Total oksidan düzeyi, OSI: Oksidatif stres indeksi, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil

Tablo 5. Yaş gruplarına göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması. Veriler median (IQR) olarak sunulmuştur.

	≤36 (n=19)	37-46 (n=13)	47-57 (n=11)
TAS 1 (mmol Trolox Eqv/L)	1.19 (0.39)	1.06 (0.38)	1.09 (0.19)
TAS 2 (mmol Trolox Eqv/L)	1.16 (0.26)	1.01 (0.43)	1.30 (0.37)
TAS 3 (mmol Trolox Eqv/L)	1.19 (0.35)	1.06 (0.34)	1.26 (0.23)
TAS 4 (mmol Trolox Eqv/L)	1.13 (0.21)^a	1.19 (0.50)^a	1.23 (0.22)^b
TOS 1 (μmol H ₂ O ₂ Eqv/L)	15.19 (12.75)	20.00 (11.82)	15.45 (15.19)
TOS 2 (μmol H₂O₂ Eqv/L)	12.88 (10.12)^a	19.71 (17.84)^{ab}	17.61 (9.53)^b
TOS 3 (μmol H ₂ O ₂ Eqv/L)	12.94 (10.22)	15.00 (10.47)	19.61 (6.91)
TOS 4 (μmol H ₂ O ₂ Eqv/L)	12.61 (13.99)	14.43 (10.50)	11.90 (25.34)
OSI 1 (AU)	1.32 (1.37)	2.08 (1.45)	1.32 (1.46)
OSI 2 (AU)	1.07 (1.07)	1.65 (2.29)	1.47 (1.15)
OSI 3 (AU)	1.18 (1.01)	1.60 (1.86)	1.51 (0.65)
OSI 4 (AU)	1.00 (1.42)	1.02 (1.71)	0.97 (2.12)
MDA 1 (nmol/ml)	11.68 (5.08)	11.38 (13.40)	10.68 (7.50)
MDA 2 (nmol/ml)	10.57 (8.32)	12.20 (28.79)	9.46 (4.58)
MDA 3 (nmol/ml)	9.11 (8.76)	10.04 (8.08)	9.75 (3.82)
MDA 4 (nmol/ml)	10.45 (9.28)^a	8.40 (3.73)^a	16.11 (10.92)^b
PC 1 (nm/mg)	63.96 (41.30)^a	95.01 (45.32)^b	105.05 (82.77)^{ab}
PC 2 (nm/mg)	63.91 (42.51)	81.62 (49.40)	98.99 (60.26)
PC 3 (nm/mg)	75.07 (39.85)	77.12 (54.00)	77.77 (85.62)
PC 4 (nm/mg)	77.24 (53.66)	79.43 (95.65)	64.06 (109.82)

Tabloda farklı harf bulunan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.05). TAS: Total antioksidan düzeyi, TOS: Total oksidan düzeyi, OSI: Oksidatif stres indeksi, MDA: Malondialdehid, PC: Protein karbonil

Bulgular

COVID-19 hastalarının demografik bilgileri ve klinik karakterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Günlere göre farklılıklar

Oksidatif stres parametrelerinin düzeyleri tüm zaman aralıklarında karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Cinsiyete göre farklılıklar

Oksidatif stres parametrelerinin kadın ve erkekler arasında kıyaslanması Tablo 3'de verilmiştir. Erkek hastalarda TAS 3 ve TAS 4 düzeyleri kadın hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Yine erkek hastalarda kadın hastalara göre MDA 4 düzeyi ve PC 2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05).

Hastalık derecesine göre farklılıklar

Koronavirüs hastalığı geçirilirken gösterilen semptom şiddetlerine göre düşük, orta ve şiddetli semptomlu grupların OS bakımından karşılaştırılması Tablo 4'te yapılmıştır. COVID-19 hastalığını orta ve şiddetli semptomlarla geçiren bireylerin TOS 1 düzeyleri ve OSI 1 yüzdeleri, düşük şiddette semptom gösteren bireylerle

kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (p<0.05).

Yaş gruplarına göre farklılıklar

Yaşa göre 36 ve altı, 37-46 arası, 47-57 arası grupların OS parametreleri bakımından kıyaslanması Tablo 5'te sunulmuştur. Buna göre, yaş aralığı 47-57 arasında olan hastalardan TAS 4 ve MDA 4 düzeyleri 47 yaşından daha

küçük olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Yaşları 37-46 yaş aralığındaki bireylerde, TOS 2 düzeyleri diğer gruplara kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p<0.05). Son olarak PC 1 düzeyi 37-46 yaş aralığındaki hastalarda 37 yaşından küçük hastalara kıyasla ve 47-57 yaş aralığındaki bireylerde diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu (p<0.05).

VKİ'ye göre farklılıklar

Vücut kitle indeksi ile oksidatif stres parametrelerinin kıyaslanması yapılmıştır. Farklı VKİ'ye sahip COVID-19 hastalığı geçirmiş bireylerden alınan tüm zaman dilimindeki örneklerde ölçülen oksidatif stres parametre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0.05).

Korelasyonlar

Oksidatif stres parametreleri ile COVID-19 semptomları arasındaki korelasyon analizi yapılmıştır. Buna göre; nefes darlığı ile TAS 1 düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlılık (p=0.002 r=0.631), nefes darlığı ile TOS 2 düzeyi arasında negatif yönde (p=0.041, r=-0.450), OSI 2 düzeyleri ile arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlılık bulundu (p=0.011, r=0.540). Baş ağrısı ile TOS 1 arasında pozitif (p=0.011, r=0.545) OSI 1 arasında negative yönde istatistiksel anlamlılık bulundu (p=0.04, r=-0.451).

Terleme ile TAS 1, TAS 2, TAS 4 ve OSI 1 arasında negatif yönde istatistiksel anlamlılık bulundu (sırasıyla; p=0.002 r=-0.654, p=0.035 r=-0.486, p=0.038 r=-0.493, p=0.025 r=-0.512). Karın ağrısı ile TAS 1, OSI 1 arasında negatif yönde istatistiksel anlamlılık bulundu (sırasıyla; p=0.003 r=-0.929, p=0.014 r=-854). İştah kaybı ile TAS 3 düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlılık bulundu

($p=0.042$ $r=0.530$). Öksürük ile MDA 1 arasında ($p=0.008$ $r=0.551$), iştah kaybı ile MDA 4 arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlılık bulundu ($p=0.011$ $r=0.679$). Son olarak nefes darlığı ile MDA 1, MDA 3 arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlılık bulundu (sırasıyla $p=0.044$ $r=0.494$, $p=0.006$ $r=0.621$).

Tartışma

COVID 19 hastalığı mitokondriyal disfonksiyona neden olmaktadır bu durum; oksijen ve enerji üretiminde nispi bir azalmaya ve ROS üretiminde artışa yol açar. Bu durumda süperoksit, H_2O_2 ve diğer reaktif türler esas olarak mitokondriyal solunum zinciri tarafından üretilir. Hidrojen peroksit, makrofajlarda, nötrofillerde ve endotel hücrelerinde proinflamatuvar sitokinleri NADPH oksidaz aracılığıyla aktive eden birçok genin ekspresyonuna neden olarak daha fazla süperoksit ve H_2O_2 üretir (14, 25). Ayrıca yayınlanan araştırmalar, COVID-19 mikrobiyotanın toksik gazlar hidrojen sülfür (H_2S) ve nitrojen oksit (NO) üretimi yoluyla mitokondriyal homeostaziyi bozduğunu göstermiştir (25). Bu süreçler nihayetinde COVID-19 hastalarında oksidatif hasara yol açar. Çalışmalar, insanlarda oksidatif hasarın meydana geldiğini ve demografik, fiziksel veya beslenme faktörlerinin ile ilişkili olduğunu göstermiştir (26). Bizim bulgularımız da bu sonuçlarla aynı doğrultuda olacak şekilde OS parametrelerinden TAS, TOS, MDA ve PC düzeylerinin yükseldiği görüldü. Bu bağlamda çalışmamızda ilk kez COVID-19 hastalarında MDA ve PC düzeylerinin yükseldiği tespit edildi. Özellikle erkeklerde OS parametrelerinin daha fazla arttığı tespit edildi. Yaptığımız çalışmanın sonucunda yaşlar arasında kıyaslama yapıldı ve 47 yaşından daha büyük hastalarda OS parametrelerinin daha fazla arttığı istatistiksel olarak saptandı. Aynı zamanda OS'in COVID-19 semptomlarının şiddeti ile kıyaslanmasında yüksek şiddette semptom gösteren hastalarda OS parametrelerinin daha fazla olduğu kaydedildi.

Oksidatif stres düzeyi erkek hastalarda daha yüksektir

Literatürde yapılan bazı analizler, COVID-19'a yakalanmada cinsiyet farkını değerlendirmek için yapılmıştır. Sistematik incelemede; erkekler ve kadınlar arasında COVID-19 teşhisi konmuş vakaların toplanmış prevalansının sırasıyla 55.00 (51.43-56.58, I2 =%99.5, $p<0.001$) ve 45.00 (41.42-48.57) olduğunu ortaya koydu. Bu, COVID-19'un erkeklerde kadınlardan daha yaygın olduğunu gösterir. Kanada, Ontario'da yapılan bir araştırma erkeklerin pozitif test verme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Pakistan'da COVID-19 vakalarının %72'si erkektir. Global Health 5050 verilerine göre, bu sayı COVID-19 teşhisi doğrulanmış vakaların sayısı ve hastalığa bağlı ölüm oranı, farklı ülkelerde erkekler arasında yüksektir (27). Yapılan başka bir çalışmada farelerde koronavirüsler üzerinde daha önce yapılan bazı araştırmalar, östrojenin koruyucu bir rolü olabileceğini öne sürmüştür. Östrojenler, artan sitokin

salınımına yol açan bağışıklık tepkisinin yükselme fazını bastırır (28). Yazarlar ayrıca, bir östrojen reseptör antagonisti ile tedavi edilen dişi farelerin, erkek farelerle neredeyse aynı oranda öldüğünü göstermiştir (29). Fizyolojik östrojen konsantrasyonlarının, östrojen reseptörleri ve mitojenle aktive olan protein kinaz ve nükleer faktör kappa B yolu tarafından manganez süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz ekspresyonunu aktive ettiğini göstermektedir. Oksidatif ve metabolik stresle ilişkili östrojen yoksunluğu üzerinde erken başlangıçlı östrojen tedavisi ile ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (30). Yaptığımız çalışmanın sonucu COVID-19 hastası olan erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla OS görülmesinin sebebini açıklamaktadır. Erkeklerin sosyal hayatta daha aktif olduğu düşünülürse COVID-19 virüsüne daha fazla maruziyeti sonucu erkeklerde COVID-19'un daha fazla olduğu normal görülsede, COVID-19 sebepli ölümlerin kadınlara kıyasla daha fazla olmasının sebebini; OS stresin daha fazla olmasından kaynaklı, inflamasyona ve apoptoza sebebiyet vererek birçok hastalıkların kökenini oluşturduğu düşünülebilir.

Bazı spesifik COVID-19 semptomları ile oksidatif stres düzeyleri arasındaki ilişkiler

Yapılan çalışmalar OS'in artması, COVID-19'un semptomlarının şiddetine katkıda bulunduğunu göstermiştir (15, 16). Bizim çalışmamızın sonucunda baş ağrısının TOS düzeyi; nefes darlığı, öksürük ve iştah kaybının MDA düzeyleri ile korelasyonunda pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunması; OS'den kaynaklı şiddetli semptomların bir açıklaması olarak görülebilir. Yapılan çalışmaların ve çalışmamız sonucunda OS'den kaynaklı inflamasyon, apoptoz ve COVID-19 virüsüne bağlı gelişebilecek semptom ile patolojilerin engellene bilmesi açısından bu hastaların antioksidan desteği almaları, özellikle 47 yaşının üzerindeki erkek hasta bireylere şiddetle tavsiye edilmektedir. Mevcut çalışma COVID-19 semptomları ile oksidatif stres parametrelerinden MDA ve PC arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Semptom şiddeti artışı oksidatif stresi artırır

Yapılan çalışmalarda NADPH oksidaz-2'nin hastanede yatan COVID-19 hastalarında aşırı eksprese edildiği ve OS'in artmasına neden olduğunu gösterilmiştir (17). Bu sonuçlarla uyumlu olarak, diğer araştırmacılar makrofajlarda NADPH oksidaz-2'nin blokajının OS'deki azalma sayesinde hastalık fenotiplerini iyileştirdiğini göstermişlerdir (18). Bizim yaptığımız çalışmada OS parametreleri ile hastalarda görülen semptomlar arasında korelasyon analizi yapıldı. Bu analiz sonucu diğer çalışmalarla uyumlu olarak; öksürük ile MDA 1, iştah kaybı ile MDA 4; nefes darlığı ile MDA 1, MDA 3; baş ağrısı ile TOS 1 arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Bu durum bize semptomlar arttıkça OS'inde arttığı sonucuna ulaştırmıştır. Terleme ile TAS 1, TAS 2, TAS 4; karın ağrısı ile TAS 1 arasında negatif yönde korelasyonun istatistiksel

olarak anlamlı ölçüde olması ise antioksidan madde arttıkça semptomların azaldığı bilgisine ulaştırmıştır. Diğer bir yorumla semptomların artması OS'nin artmasına ve antioksidan maddelerin azalmasına neden olmuştur. Nefes darlığı ile TAS 1; iştah kaybı ile TAS 3 düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı korelasyon bulunması ise bu semptomların antioksidan parametreleri arttırdığının bir göstergesidir. Nefes darlığı ve iştah kaybı semptomlarının MDA düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde pozitif korelasyonu; bu semptomların OS stresi arttırmasının bir sonucu olarak antioksidan parametrelerinin de arttığını düşündürmektedir. Genel olarak COVID-19 teşhisi konmuş hastalarda tüm semptomlarla beraber OS'in artması; başka kronik hastalığı olan bireylerde bu kronik hastalığın semptomlarında artış görülmesine neden olabilir. Bu durum COVID-19'un bireylerdeki ilerleyişinin şiddetli ve ağır olmasına sebebiyet verebilir. Buna göre, teşhis koyulan COVID-19 hastalarına güçlü antioksidan maddeler ile takviye yapılmasının koruyucu bir etki gösterebileceği öngörülmüştür.

Artan yaşla birlikte oksidatif stres düzeyi artar

Oksidatif stres hücrede endojen oluşumu ve birikimini sağlayarak; lipid, protein ve DNA oksidasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonu için MDA, protein oksidasyonunu için PC düzeylerinde artış görülür. Bu süreçler hücre içi hasara, hücre fonksiyonlarının bozulmasına, nihayetinde hücre ölümünün yaşlanma ve yaşa bağlı çeşitli kronik hastalıklarla ilişkilendirilmesine neden olur (31). Yaş artışı, COVID-19'a yakalanma riskini artırmakla birlikte, yaşlı hastalarda hastalık şiddetinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (32). Çalışmamızda yaş artışına bağlı olarak MDA 4 ve PC 1 düzeylerinde artış olduğu ilk kez tespit edilmiştir. Bulguların sonucunda COVID-19 hastalarında yaşa bağlı olarak semptomların daha şiddetli görülmesi hem yaşa bağlı olarak hem de COVID-19'un etkisi ile OS'in artmasından dolayı olduğu düşünülmektedir.

İnsanlar yaşlandıkça, glutatyon üretimi gibi antioksidan savunma mekanizmaları da tükenir ve buna bağlı olarak ROS artış, tüm hücrelerin nikotinamid adenin dinükleotid/nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NAD⁺/NADP) oranının düştüğü bir psödohipoksi durumuna girmesine neden olur (33, 34). Literatürde yaşlı hastaların en düşük NAD⁺ seviyelerine sahip olduğu, buna karşılık en düşük riske sahip olan bebekler ve çocuklarda en yüksek seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (27, 32). Oksidatif stres ayrıca NAD⁺'ya bağımlı enzim olan poli ADP riboz polimeraz 1'i (PARP1) aktive eder. PARP1'in hiperaktivitesi, hücrel NAD⁺'in tükenmesine, ATP eksikliğine, enerji kaybına ve ardından hücre ölümüne yol açar. Bu süreçler, proinflatuar kaskadını geliştirme potansiyeline sahiptir (35). Bu bilgiler doğrultusunda yaşa bağlı olarak OS'in artmasını doğrular şekilde olan bulgularımız 47 yaşının üzerindeki koronavirüs hastalarında daha fazla OS'in görül-

mesini desteklemektedir. Artan yaşla birlikte RARP1 arttırma, NAD⁺ azalması kaynaklı OS'in artmasına ek olarak COVID-19 kaynaklı OS'in artması daha fazla hücre ölümüne sebebiyet vereceğinin bir göstergesidir. Bu durum hücre bütünlüğünü bozarak doku harabiyetine sebebiyet verecek; daha önce yapılan çalışmalarda gösterilen COVID-19 kaynaklı çoklu organ yetmezliğinin temelini oluşturabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmadan elde edilen veriler 47 yaş üzerindeki erkeklerde ve şiddetli semptomu olan hastalarda daha fazla OS'in olduğunu göstermiştir.

Etik onam: Çalışma protokolü Helsinki deklarasyonu ilkelerine uygun olarak kurumsal bilimsel etik komitesi (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tarih: 19/11/2021 Karar No: HRU/21.21.21) tarafından onaylandı.

Yazar Katkıları:

Konsept: Ş.N.D., T.Ö.

Literatür Tarama: Ş.N.D., T.Ö.

Tasarım: Ş.N.D., T.Ö.

Veri toplama: Ş.N.D., T.Ö., H.Ç., S.T., A.T., M.R.C.

Analiz ve yorum: Ş.N.D., T.Ö., H.Ç.

Makale yazımı: Ş.N.D., T.Ö.

Eleştirel incelenmesi: Ş.N.D., T.Ö.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. 2020.
2. https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab_1.
3. Organization WH. World Health Organization coronavirus disease (COVID-19) dashboard. World Health Organization. 2020.
4. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & growth factor reviews*. 2020;53:25-32.
5. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine storm in COVID-19: "when you come out of the storm, you won't be the same person who walked in". *Frontiers in immunology*. 2020;21:32.
6. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):1-10.
7. Yelin I, Aharoni N, Tamar ES, Argoetti A, Messer E, Berenbaum D, et al. Evaluation of COVID-19 RT-qPCR test in multi sample pools. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(16):2073-8.
8. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Archives of medical research*. 2020;51(5):384-7.
9. Sies H, Parnham MJ. Potential therapeutic use of ebsele for COVID-19 and other respiratory viral infections. *Free*

- Radical Biology and Medicine. 2020;156:107-12.
10. Garrido J, Gaspar A, Garrido EM, Miri R, Tavakkoli M, Pourali S, et al. Alkyl esters of hydroxycinnamic acids with improved antioxidant activity and lipophilicity protect PC12 cells against oxidative stress. *Biochimie*. 2012;94(4):961-7.
 11. Hadžović-Džuvo A, Valjevac A, Lepara O, Pjanić S, Hadžimuratović A, Mekić A. Oxidative stress status in elite athletes engaged in different sport disciplines. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2014;14(2):56.
 12. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*. 2006;8(9-10):1865-79.
 13. Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation. *Antioxidants*. 2019;8(3):72.
 14. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Medical hypotheses*. 2020;143:110102.
 15. Oudit GY, Kassiri Z, Patel MP, Chappell M, Butany J, Backx PH, et al. Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice. *Cardiovascular research*. 2007;75(1):29-39.
 16. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clinical Immunology*. 2020;215:108410.
 17. Violi F, Oliva A, Cangemi R, Ceccarelli G, Pignatelli P, Carnevale R, et al. Nox2 activation in COVID-19. *Redox Biology*. 2020;36:101655.
 18. Wu H, Wang Y, Zhang Y, Xu F, Chen J, Duan L, et al. Breaking the vicious loop between inflammation, oxidative stress and coagulation, a novel anti-thrombus insight of nattokinase by inhibiting LPS-induced inflammation and oxidative stress. *Redox biology*. 2020;32:101500.
 19. Kubat, G. O., & Şahin, C. (2020). Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) Klinik bulguları. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 28, 14-19.
 20. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-85.
 21. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
 22. Altındag O, Erel O, Soran N, Celik H, Selek S. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatology international*. 2008;28(4):317-21.
 23. Draper HH, Hadley M. [43] Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. *Methods in enzymology*. 1990;186:421-31.
 24. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz A-G, et al. [49] Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*. 1990;186:464-78.
 25. Saleh J, Peyssonnaud C, Singh KK, Edeas M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion*. 2020;54:1-7.
 26. Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *American journal of epidemiology*. 2002;156(3):274-85.
 27. Miller R, Wentzel A, Richards G. COVID-19: NAD⁺ deficiency may predispose the aged, obese and type2 diabetics to mortality through its effect on SIRT1 activity. *Medical hypotheses*. 2020;144:110044.
 28. Taghizadeh-Hesary F, Akbari H. The powerful immune system against powerful COVID-19: A hypothesis. *Medical hypotheses*. 2020;140:109762.
 29. Cutolo M, Sulli A, Serio B, Accardo S, Masi A. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clinical and experimental rheumatology*. 1995;13(2):217-26.
 30. Viña J, Gambini J, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L, Borrás C. Role of oestrogens on oxidative stress and inflammation in ageing. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2013;16(2):65-72.
 31. Moldogazieva, N. T., Mokhosoev, I. M., Mel'nikova, T. I., Porozov, Y. B., & Terentiev, A. A. (2019). Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
 32. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (alban NY)*. 2020;12(10):9959.
 33. Ying W. NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences. *Antioxidants & redox signaling*. 2008;10(2):179-206.
 34. Blacker TS, Duchon MR. Investigating mitochondrial redox state using NADH and NADPH autofluorescence. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;100:53-65.
 35. Guarente L. Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes & development*. 2013;27(19):2072-85.

Clinical Assessment of Perfusion Index in Patients Presenting to the Emergency Department with Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Unstable Angina Pectoris

Acil Servise ST Segment Elevasyonlu Olmayan Miyokard Enfarktüsü ve Kararsız Angina Pectoris ile Başvuran Hastalarda Perfüzyon İndeksinin Klinik Değerlendirmesi

Ömer KAÇMAZ¹ , Gül Şahika GÖKDEMİR² , Mehmet ÖZEL¹ , Mehmet Tahir GÖKDEMİR³ 

¹Health Sciences University, Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Emergency Medicine Clinic, Diyarbakır, TURKEY

²Diyarbakır Children's Hospital, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Diyarbakır, TURKEY

³Batman University, Health Sciences Faculty, Batman, TURKEY

Abstract

Background: We aimed to evaluate the perfusion index (PI) level at the 10th minute of admission to the emergency department in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina pectoris (USAP). In addition, we aimed to evaluate whether PI is useful in differentiating NSTEMI and USAP patients in the emergency department in the early stage.

Materials and Methods: Eighty NSTEMI (Group 1) and 50 USAP (Group 2) patients who were consecutively admitted to our emergency department between November 2017 and May 2019 and diagnosed with acute coronary syndrome were included in the study. In both patient groups, PI measured with the Massimo-SET Root 7362A RDS7 non-invasive pulse oximetry probe and other routine laboratory measurements were measured and compared.

Results: The mean PI was significantly lower in NSTEMI patients ($p < 0.001$). At 30-day patient follow-up, the PI of the reduce was significantly lower ($P < 0.001$). The area under the curve was significantly lower for PI in NSTEMI patients (area under the curve 0.313, $p = 0.016$). At 30-day patient follow-up, the level of PI was significantly lower in the died patients than the survived patients ($P < 0.001$). The area under the curve was significantly lower for PI in NSTEMI patients (area under the curve 0.313, $p = 0.016$).

Conclusions: Although our study shows that PI may be an early marker in the distinguish of NSTEMI and USAP patients and may be useful in predicting the mortality of these patients, more extensive studies will support our hypothesis.

Key Words: Perfusion Index, Non ST segment elevation myocardial infarction, Unstable angina pectoris

Öz.

Amaç: segmenti yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve kararsız anjina pectoris (USAP) hastalarında, acil servise başvurularının 10. dakikasında perfüzyon indeksi (PI) düzeyini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, acil serviste NSTEMI ve USAP hastalarını erken safhada ayırt etmede PI'nin bir faydalı olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Kasım 2017- Mayıs 2019 tarihleri arasında acil servisimize ardışık olarak başvuran, akut koroner sendromu tanısı alan 80 NSTEMI (Grup 1) ve 50 USAP hastası (Grup 2) çalışmaya dahil edildi. Her iki hasta grubunda, Massimo-SET Root 7362A RDS7 non invazif pulse oksimetri cihazı probu yardımı ile ölçülen PI ve diğer rutin laboratuvar ölçüldü ve karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: NSTEMI hastalarında PI ortalaması belirgin olarak düşük idi ($p < 0.001$). 30 günlük hasta takibinde, ölen hastalarda PI seviyesi hayatta kalan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($P < 0.001$). Eğri altındaki alan, NSTEMI hastalarında PI için önemli ölçüde daha düşüktü (eğri altındaki alan 0.313, $p = 0.016$).

Sonuç: Çalışmamız, PI'nin NSTEMI ve USAP hastalarının ayırt edilmesinde erken bir belirteç olabileceğini ve bu hastaların mortalitesini tahmin etmede faydalı olabileceğini gösterse de daha kapsamlı çalışmalar hipotezimizi destekleyecektir.

Anahtar kelimeler: Perfüzyon İndeksinin, ST segmenti yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü, Kararsız anjina pectoris, Acil Servis

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Gül Şahika GÖKDEMİR

Diyarbakır Children's Hospital, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Diyarbakır, TURKEY

E-mail: gulsahikagokdemir@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 03.02.2022

Accepted / Kabul tarihi: 24.02.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1067974

Introduction

The clinical spectrum of non-ST-elevation acute coronary syndrome (ACS) includes patients with cardiomyocyte necrosis or biochemical evidence of non-ST-segment myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina patients without cardiomyocyte necrosis. The clinical representation of these syndromes can range from asymptomatic patients at presentation to individuals with ongoing ischemia, electrical or hemodynamic instability, and those who need urgent revascularization (1). In the studies, it has been reported that high-sensitivity cardiac troponin (hsTn) is useful in excluding acute myocardial infarction (AMI) with high confidence and without the need for additional testing. However, a reliable test result around 60 minutes can be considered as a disadvantage. The pathological mechanism in acute STEMI is coronary artery total occlusion. The pathological mechanism for acute NSTEMI and unstable angina pectoris (USAP) may be incomplete occlusion of the coronary artery. The sudden onset and rapid development of acute coronary syndrome can lead to life-threatening conditions at any time. Therefore, early detection and diagnosis is critical for patients with ACS (2).

Studies conducted in recent years suggest that the perfusion index (PI) is an auxiliary method to evaluate the perfusion status in adults and to determine the severity of the disease (3,4).

PI, which is an indirect and non-invasive measurement, is the evaluation of arterial pulsatile power in a specific area (hand, finger, foot). It is calculated by pulse oximetry by calculating the percentage of the pulsatile signal. In the literature, we did not find any record of a relationship between PI, a noninvasive method that measures microcirculation, and cardiovascular death. We thought that IP could be useful in differentiating between NSTEMI and USAP and predicting the prognosis, which are easy to use and give rapid results. Thus, we aimed to evaluate the PI level of NSTEMI and USAP patients when they admitted to emergency department (ED), and also to evaluate whether there is an early prediction in the differentiation of NSTEMI and USAP patients.

Materials and Methods

The study was designed as an observational and prospective study. The study approved by the Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Ethics Committee (approval date: 29/09/2017 number: 83),

Study Population: Between November 2017 and May 2019, 130 patients with acute coronary syndrome, 80 patients with NSTEMI (Group 1) and 50 patients with USAP (Group 2), consecutively admitted to the ED were included in the study. Most of the patients had symptoms, typical chest pain, as well as the equivalent ischemic symptoms suggestive of ACS such as shortness of breath, nausea, vomiting, jaw pain, arm pain, and some participants. Cases were selected from patients who were brought to the ED consecutively and diagnosed as a result of anamnesis, electrocardiography (ECG),

troponin and ECHO.

The exclusion criteria of the participants in the study were determined as follows: 1. STEMI patients, 2. cancer patients, 3. chronic obstructive pulmonary disease, 4. hematological and rheumatic diseases, 5. acute febrile disease, 6. organ transplant or those who take other narcotic drugs, 7. those who take alcohol, cigarettes or other addictive substances. 9. Oxygen saturation below 95%.

Patients with a life-threatening condition and requiring immediate invasive treatment were hospitalized. In all participants, ECG was taken and PI was measured in the first 10 minutes. Blood samples of the patients were taken in the first hour. Routine hemogram, biochemistry, CRP and Troponin T tests were studied in the blood samples taken. Patients with confirmed diagnoses were then followed up in the relevant clinics for further treatment and follow-up, while patients with the appropriate criteria were excluded from the study.

Study variables

PI and hs-CRP levels were the primary independent variables. Troponin I and creatine kinase MB fraction (CK-MB) values were recorded and evaluated with ECG in the differentiation of NSTEMI and USAP.

Measurement of Perfusion Index

PI measurement was performed with Massimo-SET Root 7362A RDS7 non-invasive pulse oximetry device saturation probe. Before administering any medication and oxygen therapy, the probe of the device was attached to the distal phalanx of the non-dominant middle finger of the patients, with the hand at heart level. During the procedure, continuous measurement was made with the PI probe by keeping it waiting for 2 minutes.

Masimo Signal Extraction Technology (SET®), the PI measured by Masimo is a numerical value obtained from amplification of the pulsations displayed on the plethysmographic waveform. It is calculated as the ratio of the pulsatile signal to the non-pulsatile signal. Perfusion index values between 0.02 and 20 can be detected by Masimo (5). The Masimo pulse oximetry model focuses on the true arterial signal. The normalized infrared pulsatile signal (IR) and normalized red pulsatile signal (RD) detected in motion states include both the arterial saturation signal and the venous (or non-arterial) motion noise signal. In conventional pulse oximetry systems, low perfusion condition increases the unwanted signal-to-noise ratio and results in pulse oximetry error. The software and hardware features of Masimo SET® are designed to give the best performance in patients with poor perfusion (5).

Other laboratory measurements

In blood samples from both NSTEMI and USAP patients on admission to ED, complete blood count and routine biochemical tests (Aeroset, Abbott, Abbott Park, Illinois, USA),

cardiac markers (CK MB; reference weight 0.18-5 ng/mL and troponin I; reference weight 0.02-0.06 ng/mL) with electrochemiluminescence scan, Siemens Immulite 2000 instrument] and highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP) by (Roche / Hitachi Cobas system, Roche Diagnostics, Germany) was carried out. The blood of all subjects was centrifuged within 10 minutes with 3500 cycles within 10 minutes to study a tube hemogram and another tube to study hs-CRP and other routine biochemistry, within 10-15 minutes after taking the blood from the vein. The precipitate was measured immunoturbidimetrically and results were obtained in approximately 40 minutes. White blood cell count (WBC) was counted by laser scattering using the Cell Dyn Ruby analyzer (range 4-10x10⁹/L) (Abbott Laboratories Diagnostic Division, Abbott Park, IL 60064 USA).

Statistical Analysis

Statistical analysis of the data was performed using SPSS (version 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The number of cases included in the study was determined by power analysis. A comparison was made between the PI levels of NSTEMI and USAP cases. Under the conditions of $\alpha = 0.005$ of the standard deviation of the PI with 80% power, and the difference between the two groups, the number of people needed was calculated as 43 for each group. Shapiro-Wilk test was used for normal distribution evaluation. Arithmetic mean \pm standard deviation was used for continuous variables, frequency and percentage were used for categorical variables. Comparisons of normally distributed numerical variables were made using Student's t test. Categorical variables were analyzed using chi-square or Fisher's exact tests. Receiver operating characteristic (ROC) curve analyzes were performed to evaluate the diagnostic accuracy of PI. The area under the ROC curve was estimated. Specificity and sensitivity values were determined. Tests for hypotheses P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

As shown in Table 1, of the 130 participants included in the study, 80 (61.5%) had NSTEMI (37 males, 43 females; group 1) and 50 had USAP (21 males and 29 females; group 2). It was similar in terms of gender ($p=0.534$); the mean age of NSTEMI patients was 67.04.05 years, and USAP patients was 64.36 \pm 16.76 ($p=0.329$).

As seen in Table 2, the mean PI was 4.04 \pm 2.46 in NSTEMI patients and 6.24 \pm 7.69 in USAP patients (Figure 1). PI level was significantly higher in USAP patients ($p<0.001$).

In contrast, the hs-CRP level was significantly higher in NSTEMI patients than in USAP patients (20.15 \pm 23.50 vs. 10.37 \pm 13.67; $p=0.012$; Figure 2).

Although WBC and NEU levels were higher in NSTEMI patients, the difference between the groups was not significant ($p=0.269$ and $p=0.170$, respectively; Table 2).

Table 1. Average of demographic and laboratory values of NSTEMI and USAP Patients

Parameters	Group 1 (61.5%, n=80)	Group 2 (38.5%, n=50)	P*
	[Mean \pm SD]	[Mean \pm SD]	
Age (yıl)	67.04 \pm 14.05	64.36 \pm 16.76	0.329
SBP (mmHg)	136.99 \pm 23.95	131.94 \pm 16.19	0.191
DBP (mmHg)	78.04 \pm 12.69	79.88 \pm 10.60	0.393
Time (hour)	11.89 \pm 15.08	9.78 \pm 14.95	0.438
Pulse (beats/min)	84.58 \pm 24.50	83.86 \pm 21.65	0.866
BMI (kg/m ²)	27.19 \pm 1.80	26.68 \pm 3.41	0.365
Troponin I (ng/mL)	5.73 \pm 7.66	0.24 \pm 0.13	<0,001
T.Chol (mg/dL)	188.68 \pm 49.44	184.90 \pm 42.34	0.821
LDL (mg/dL)	114.64 \pm 36.84	108.78 \pm 33.08	0.655
HDL (mg/dL)	41.61 \pm 13.68	44.03 \pm 7.70	0.590
TG (mg/dL)	193.20 \pm 125.16	137.33 \pm 71.05	0.199
LDH (U/L)	294.91 \pm 112.63	289.14 \pm 207.98	0.655
HbA1c (%)	10.92 \pm 29.88	7.47 \pm 1.61	0.717
CL (mmol/ L)	101.26 \pm 4.51	101.26 \pm 3.68	0.998
Ca (mg/dL)	9.16 \pm 0.63	9.21 \pm 0.51	0.653
NA (mEq/L)	139.73 \pm 4.04	139.72 \pm 3.83	0.998
K (mEq/L)	4.41 \pm 0.56	4.46 \pm 0.52	0.611
HGB(g/dL)	13.40 \pm 2.07	13.77 \pm 2.49	0.374
HCT (%)	41.46 \pm 5.83	43.98 \pm 4.72	0.013
Platelet count	252.78 \pm 86.77	254.13 \pm 5.84	0.923
MCV (fl)	89.82 \pm 6.66	6.66 \pm 6.65	0.175
MCH fl(fl)	29.06 \pm 2.66	28.26 \pm 28.26	0.443

*Student t test and Chi-square test. ALT- Alanine Aminotransferase, APTT- Active partial thromboplastin time, AST- Aspartate aminotransferase, BMI- Body mass index, Ca- Calcium, CL- Chlorine, DBP- diastolic blood pressure, HCT- Hematocrit, HGB- Hemoglobin, HDL- High-density lipoprotein, Na- Sodium, MCH- Mean corpuscular hemoglobin, MCV- Mean corpuscular volume, SBP- Systolic blood pressure, T.Chol- Total cholesterol, LDL- Low-density lipoprotein, TG- Triglyceride

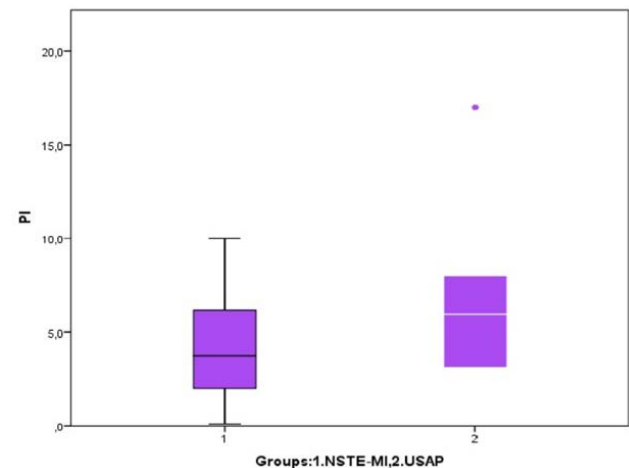


Figure 1. Mean PI in NSTEMI and USAP patients

Table 2. The Mean Hs-CRP, WBC and NEU of NSTEMI and USAP Patients

Parameters	Group 1 (61.5%, n=80)	Group 2 (38.5%, n=50)	P*
	[Mean \pm SD]	[Mean \pm SD]	
PI	4.04 \pm 2.46	6.10 \pm 3.31	<0.001
Hs-CRP, mg / L	20.15 \pm 23.50	10.37 \pm 13.67	0.012
WBC	11.79 \pm 3.92	10.95 \pm 4.46	0.269
NEU	8.04 \pm 3.06	7.16 \pm 4.08	0.170

P*-Student t test. PI- Perfusion index, Hs-CRP- high sensitivity C-reactive protein, WBC- White blood cells, NEU- Neutrophil

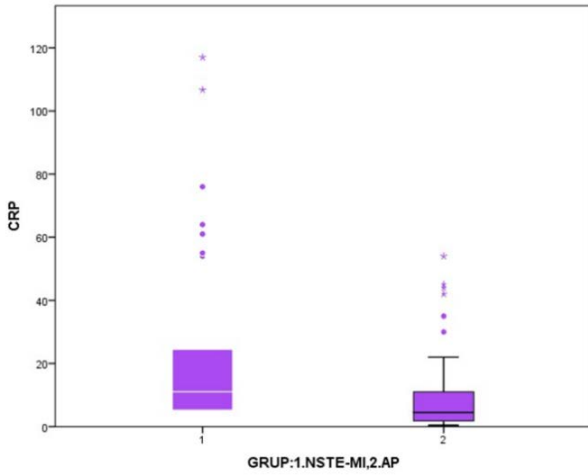


Figure 2. Average hs-CRP level in NSTEMI and USAP patients

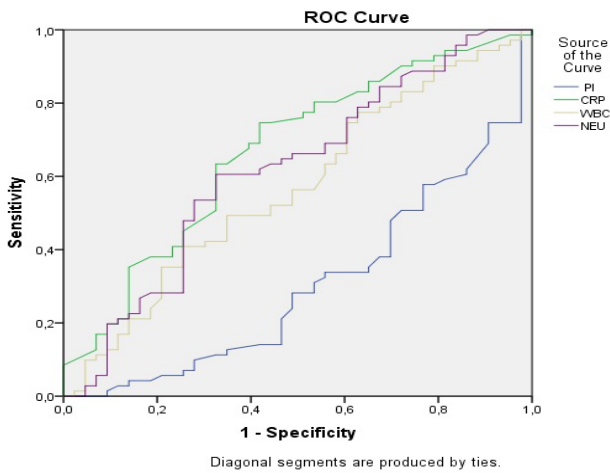


Figure 3. ROC analysis of PI, hs-CRP, WBC and Neutrophil levels

Table 3. The means of Hs-CRP, WBC and NEU in Died and Survive patients

Parameter	Survive patients (92.3%, n=120)	Died patients (7.7%, n=10)	P*
	[Mean±SD]	[Mean±SD]	
PI	5,08±2,93	1,83±3,31	<0.001
Hs-CRP (mg / L)	15,82±20,86	22,08±18,96	0.386
WBC (10 ³ /mm ³)	11,40±4,13	12,35±4,33	0.490
NEU (10 ³ /mm ³)	7,72±3,50	7,75±3,39	0.970

P*-Student t test. PI- Perfusion index, Hs-CRP- high sensitivity C-reactive protein, WBC- White blood cells, NEU- Neutrophil

The 30-day follow-ups were analyzed, and then the data of the patients who died were compared with the data of the patients who did not die (Table 3).

The PI value of the survivors was 5.08±2.93, while the PI value of the dead was 1.83±3.31 and the difference was statistically significant (Figure 3, P <0.001). ROC analyzes of PI, hs-CRP, WBC and Neutrophil levels are shown in Figure 4; The area under the curve was significantly lower for PI in NSTEMI patients (area under the curve 0.313, p=0.016).

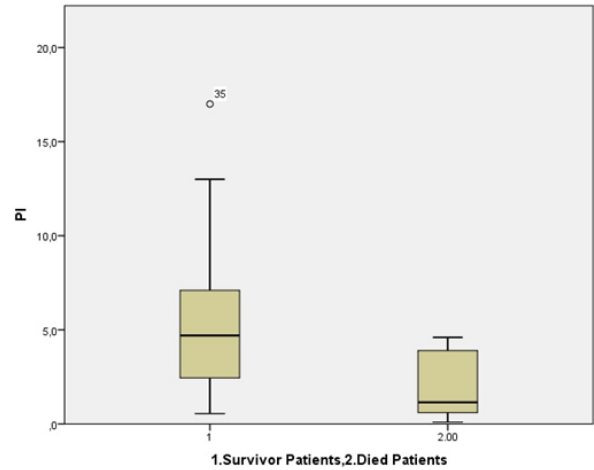


Figure 4. Comparison of the mean PI values of deceased and surviving cases

Discussion

This study revealed that the mean PI values were significantly higher in USAP patients than the mean of NSTEMI patients, whereas the hs-CRP level was significantly higher in NSTEMI patients. In addition, it showed that patients with low PI values significantly increased the risk of death in our study.

Ischemic heart disease (IHD) is the leading cause of death worldwide, and more importantly, the demographics of the condition is changing with the increasing frequency of elderly patients presenting with ACS (6). Among the available clinical biomarkers commonly used in ACS, specifically Cardiac troponin I (cTnI), cardiac troponin T (cTnT), creatine kinase-MB (CK-MB), and myoglobin. Especially hypersensitive troponin I / T are markers of myocardial necrosis with high sensitivity and specificity. However, it has recently been found that troponin I / T levels increase in diseases other than myocardial ischemic necrosis (7-9). Also, effective clinical biomarkers for unstable angina pectoris are still not available. Therefore, new biomarkers, particularly expressive fluorescent, sensitive and stable, are important for patients with ACS (especially USAP).

It is beneficial for clinicians to have an clue about the circulatory status and changes in peripheral perfusion so that they can make more accurate decisions in patient management. The PI value may vary depending on the region where the measurement is made. The best monitoring areas should be selected from those with relatively stable PI (10,11). It requires the insertion of a light, small probe in only one of the fingers of the patients, and the results are read on the small screen of the device within 1 to 2 minutes. Studies have reported that low perfusion reduces the pulse oximetry performance and leads to a decrease in oxygen saturation values (12). There are limited studies on the PI cut-off value (13). Hummler et al. defined a perfusion index with a cut-off value of less than 2 as low perfusion (12,14). In our study, we measured the PI cut-off value as 2.3 in NSTEMI patients. We are aware that this cut off value is affected by

different situations. For this purpose, measurements were made from all patients under similar conditions as much as possible. Measurements were made from the distal pulp of the middle finger of the non-dominant hand of the patients in the resuscitation room with the same temperature environment. With this understanding, PI measurement was performed at the 10th minute of the patients' arrival.

Cardiovascular diseases are the primary cause of mortality and morbidity not only in the early stage of critical illness but also in a clinical setting. Clinical studies have reported the importance of microcirculation in the early stages of critical diseases (13,14). It has been reported that mortality rates increase in cardiovascular patients with low PI (15). In a study, an increase in PI was observed in patients with AF with rapid ventricular response when rate-limiting therapy was applied (16). In our study, we measured PI for an early clinical prediction in patients with NSTEMI and USAP at admission to ED. The PI value was significantly lower in NSTEMI patients than in USAP patients. A low PI rate was associated with an increased risk of death. Cardiac biomarkers cTnI and cTnT are the mainstay in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome (ACS). However, the disadvantage is that it is relatively expensive and the result is obtained in approximately one hour. The main advantage of PI measurement is that it gives results in a very short time and is cheap.

Our study has many limitations. Our study is single-centered and covers relatively few cases. Another important limiting factor is that we do not have precise data on the use of vasodilator or vasoconstrictor drugs that may affect PI.

Conclusion

Although our study shows that PI may be an early marker in differentiating NSTEMI and USAP patients and may be useful in predicting the mortality of these patients, more comprehensive studies will strengthen our hypothesis. As a result, simple, non-invasive PI measurement in the emergency department can be a useful indicator in differentiating NSTEMI and USAP in a very short time and predicting the risk of death of these patients.

Ethical Approval: The study approved by the Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Ethics Committee (approval date: 29/09/2017 number: 83)

Author Contributions:

Concept: MTG,GSG

Literature Review: ÖK

Design : MTG,GSG

Data acquisition: MÖ

Analysis and interpretation: GSG

Writing manuscript: GSG

Critical revision of manuscript: . MTG

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Karabulut D, Karabulut U, Erdal GS, Kasapoğlu P, Turhan N, Satılmışoğlu MH, et al. Biyobelirteçler, koroner arter hastalığının şiddetini gösterebilir mi? Cukurova Med J 2021;46(3):883-8.
- Nanas S, Gerovasili V, Renieris P, Angelopoulos E, Poriazi M, Kritikos K, et al. Non-invasive assessment of the microcirculation in critically ill patients. Anaesth Intensive Care, 2009;37(5):733-9.
- Benjamin E J, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S. et al., Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association, Circulation, 2018: 20;137(12):e67-e492.
- De Felice C, Latini G, Vacca P, Kopotic RJ. The pulse oximeter perfusion index as a predictor for high illness severity in neonates. Eur J Pediatr. 2002;161(10):561-2.
- Goldman JM, Petterson MT, Kopotic RJ, Barker SJ. Masimo signal extraction pulse oximetry. Journal of clinical monitoring and computing 2000;16(7):475-83.
- Chan D, Martin-Ruiz C, Saretzki G, Neely D, Qiu W, Kunadian V. The association of telomere length and telomerase activity with adverse outcomes in older patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. PLoS One 2020;15(1):e0227616.
- Wang L, Ji Y. Noncoding RNAs as Biomarkers for Acute Coronary Syndrome. BioMed Research International. Hindawi BioMed Research International 2020;3;1-11.
- Finsterer J, Stollberger C, Krugluger W. Cardiac and noncardiac, particularly neuromuscular, disease with troponin-T positivity. The Netherlands Journal of Medicine 2007;65(8);289-95.
- Røsjø H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. Intensive Care Med 2011;37(1):77-85.
- Enes Celik E, Kavak GO. Evaluation of Brachial Plexus Block With Plethysmographic Variability Index and Perfusion Index. Journal of Harran University Medical Faculty 2021;18(2):170-5.
- Galvin EM, Niehof S, Verbrugge SJ, et al. Peripheral flow index is a reliable and early indicator of regional block success. Anesth Analg 2006; 103:239-43.
- Hummeler HD, Engelmann A, Pohlandt F, Högel J, Franz AR. Decreased accuracy of pulse oximetry measurements during low perfusion caused by sepsis: Is the perfusion index of any value? Intensive Care Med 2006; 32:1428-31.
- Louie A, Feiner JR, Bickler PE, Rhodes L, Bernstein M, Lucero J. Four Types of Pulse Oximeters Accurately Detect Hypoxia during Low Perfusion and Motion. Anesthesiology 2018; 128:520-30.
- De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. Crit Care Med 2013; 41:791-9.
- Okada H, Tanaka M, Yasuda T, Okada Y, Norikae H, Fujita T et al. Decreased microcirculatory function measured by perfusion index is predictive of cardiovascular death. Heart Vessels. Heart and Vessels 2020; 35 (7):930-5.
- Sürmeli M: Acil servise başvuran hastalarda hızlı ventrikül cevaplı atrial fibrilasyonun perfüzyon indeksi üzerine etkisi. Uzmanlık tezi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, 2015.

Emetropik, Miyop ve Hipermetrop Gözlerde Lenstar 900 Kullanarak Gözün Biyometrik Ölçümlerinin Anatomik Çalışması

Anatomic Study of Ocular Biometric Measures of Emmetropic Eyes, Myopic Eyes, and Hyperopic Eyes Using the LenStar 900

Ali ŞİMŞEK¹ , Ali AYDIN² , Çağrı MUTAF¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

² Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Adıyaman, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Kıırma kusurları ve gözün biyometrik ölçüleri arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Materyal ve metod: Bu çalışma oftalmoloji kliniğimizde hasta dosyalarının geçmişe dönük taranmasıyla gerçekleştirildi. Tüm veriler hasta arşivinden elde edildi. Gözün biyometrik ölçümleri 120 fakik bireyin gözü LenStar LS 900 (Haag-Streit AG) cihazı ile ölçülerek elde edildi. Çalışmamıza 40 emetrop, 40 miyop ve 40 hipermetrop birey dahil edildi. Sonuç ölçümleri için tek yönlü ANOVA testi kullanılarak üç grup karşılaştırıldı. Bunlar; Ön kamara derinliği, santral kornea kalınlığı, lens kalınlığı, pupil çapı, aksiyel uzunluk ve retina sinir lifi tabakası kalınlığıdır. Bu çalışmada midriatik ajan damlatılmadı.

Bulgular: Gruplar arası yaş ortalaması emetropik grupta (\pm SD; 31 ± 5), miyopik grupta (\pm SD; 33 ± 6), hipermetropik grupta (\pm SD; 32 ± 8) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0.653$). Gruplar arasında ön kamara derinliği ($p < 0.001$), lens kalınlığı ($p = 0.016$) ve aksiyel uzunlukta ($p < 0.001$) anlamlı farklılık vardı. Ön kamara derinliği ve aksiyel uzunluk miyopik grupta anlamlı olarak yüksek bulunurken lens kalınlığı ise hipermetropik grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Bunun yanı sıra merkez kornea kalınlığı ($p = 0.756$), göz bebeği çapı ($p = 0.462$) ve retina kalınlığı ($p = 0.646$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Bu çalışma gruplar arasında aksiyel uzunluk, ön kamara derinliği ve lens kalınlığı ölçüleri açısından fark olduğunu göstermiştir. Bu anatomik ölçümler arasındaki farkı bilmek bize klinik ve cerrahi çalışmalarımızda yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Göz biyometrisi, LenStar, Miyopi, Hipermetropi

Abstract

Background: To evaluate the correlation between refractive error and ocular biometric measures.

Materials and Methods: This study was performed in our ophthalmology clinic by scanning the patients files retrospectively. All data were obtained from the patient archive. Ocular biometric measures were obtained with a LenStar LS 900 optical biometry (Haag-Streit AG) on one eye of 120 phakic subjects. In our study, 40 emmetropes, 40 myopes, and 40 hypermetropes were included. Outcome measures were compared for the three groups using One-way ANOVA test. The measures were central anterior chamber depth, central corneal thickness, lens thickness, pupil diameter, axial length and retinal nerve fiber layer thickness. Mydriatic agent was not distilled in our study.

Results: The mean age between the groups was found to be in the emmetropic group (\pm SD; 31 ± 5), in the myopic group (\pm SD; 33 ± 6), and in the hyperopic group (\pm SD; 32 ± 8). There was no significant difference between the groups in terms of mean age ($p=0.653$). In our study, there were significant differences among groups in anterior chamber depth ($p < 0.001$), lens thickness ($p = 0.016$), and axial length ($p < 0.001$). Anterior chamber depth and axial length were found to be significantly higher in the myopic group, while lens thickness was significantly higher in the hyperopic group ($p < 0.05$). However, there were not significant differences among groups for central corneal thickness, ($p = 0.756$), pupil diameter ($p = 0.462$), and retinal thickness ($p= 0.646$).

Conclusions: This study demonstrated the anterior chamber depth, lens thickness, and axial length measurements are different among groups. Knowing the difference between these anatomical measurements will guide us in our clinical and surgical studies.

Keywords: Ocular biometry, LenStar, Myopia, Hipermetropi

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Çağrı MUTAF

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Osmanbey Kampüsü, 63300 Haliliye, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: drmutaf1985@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 05.10.2021

Kabul tarihi / Accepted: 21.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1005057

Bu araştırma makalesi

17.Ulusal Anatomi Kongresinde sözel sunum olarak kabul edilmiştir. 5-9 Eylül 2016, Eskişehir, Türkiye

Giriş

Birçok klinik araştırma ve uygulamalarında göz boyutlarının doğru ölçümü esastır. Örneğin oküler biyometri klinikte katarakt ve refraktif cerrahisinde göz içi lens (GİL) hesaplamalarında kullanılır. Bunun yanında miyop çalışmalarında olduğu gibi refraktif bileşenlerin yapısal ve boyutsal değişiklikleri ölçülerek miyopinin gelişimi ve ilerlemesi izlenebilir (1,2).

Son yıllarda okuler parametrelerin değerlendirilmesi için optik koherens tomografi (OKT), ultrasonik biomikroskopi, Scheimpflug görüntüleme, tarayıcı-slit topografi ve interferometri gibi birçok cihazdan sıklıkla faydalanılmaktadır (3).

Bu cihazlardan elde edilen sonuçların karşılaştırılabilir olması, birbirlerine yakın sonuçlar vermeleri ve birbirlerinin yerine tercih edilebilmeleri hasta ölçümlerinin daha doğru yapılmasını sağlamakta ve hasta memnuniyetini artırmaktadır.

İnterferometrinin ultrasondan 10 kat daha hassas ve daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (4). IOL Master cihazı (Carl Zeiss AG, Jena, Almanya) ve AL-Scan (Nidek Co. Ltd., Japonya-2012) cihazında parsiyel koherans interferometri, Lenstar LS 900 (Haag Streit AG, Koeniz, İsviçre) cihazında ise optik düşük-koherans reflektometri kullanılır.

IOL Master cihazı aksiyel uzunluğu ölçmek için ilk kullanılan parsiyel koherans interferometredir. Bunların ultrasondan farkı korneayla temas etmemesidir. Bu cihaz ek olarak iris genişliği ve ön kamera derinliğini de ölçer fakat lens kalınlığını ve retinal kalınlığı ölçemez. Ultrasonik biyometri ile yapılan birçok karşılaştırmalı çalışmada IOL Master ile alınan ölçümlerin daha doğru ve daha hızlı olduğu gösterilmiştir (5,6,7).

Optik Düşük Koherans Reflektometri (Lenstar LS 900) (Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland) diğerlerine kıyasla kullanıma yeni girmiş olan bir non-kontakt optik biyometri ölçüm aletidir. Cihaz optik düşük koherans reflektometri (ODKR) prensibine göre fonksiyon görmektedir. Aksiyel uzunluk (AU), santral kornea kalınlığı (SKK), ön kamara derinliği (ÖKD; kornea epiteli ve lens ön kapsülü arası mesafe), lens kalınlığı (LK) ve retina kalınlığını (RK) da içeren biyometrik ölçümlere ilaveten keratometri, pupil çapı ve limbus-limbus mesafeleri (LLM) de tek seferde elde edilebilmektedir. Önceleri ön kamara derinliği, santral korneal kalınlığı, lens kalınlığı, retina sinir lifi tabakası kalınlığı ve aksiyel uzunluk ölçümlerini elde etmek için birçok cihazı beraber kullanmak zorunda kalıyorduk. Günümüzde Lenstar LS 900 cihazıyla tek ölçümde bu değerler alınmaktadır (8,9). Cihazın ölçtüğü ilave özellikler bize farklı kırma kusurları arasındaki ilişkiyi ve bu hastalıkların takibinde önemli bir klinik kullanım avantajı sunmuştur.

Normal gözlerde korneanın kırma gücü ile aksiyel uzunluk arasında bir denge vardır ve gözün emetropik olmasını sağlar.

Oküler parametrelerin değişmesi gözün kırıcılık gücünü değiştirerek ametropiye (miyopi ve hipermetropi) neden olur. Gözün refraktif değerleri ile parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur (10). Bu çalışmada emetropik, miyop ve hipermetrop gözlerde Lenstar 900 kullanılarak gözün biyometrik ölçümleri olan SKK, ÖKD, PÇ, LK, AU ve RK açısından gruplar arasındaki farkın gösterilmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışma göz hastalıkları kliniğimizde yapıldı. Veriler hasta arşivi taranarak elde edildi. Etik kurul onayı alındı. (Adıyaman Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan 21/03/2017 tarih ve 2 nolu oturum 2017/2-3 nolu karar). Çalışmaya alınan hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya 120 fakik birey alındı. Çalışmamıza 40 emetrop, 40 miyop ve 40 hipermetrop birey dahil edildi. Glokom, kornea bozukluğu, tilted disk, retina bozuklukları ve katarakt olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm ölçümler aynı teknisyen (G.Ş.) tarafından yapıldı. Hastalar emetrop (+1 D –1 D), miyop (–1 D –6 D) ve hipermetrop (+1 D- +6 D) olarak gruplara ayrıldı. Gözün biyometrik ölçümleri (SKK, AU, ÖKD, PÇ, LK ve RK) Lenstar LS 900 optik biyometri (Haag-Streit AG) ile ölçülerek elde edildi. Bu çalışmada ölçümler öncesinde midriyatik ajan uygulanmadı.

Optik Düşük Koherans Reflektometri (Lenstar LS 900)

Ölçümlerde kullanılan; Lenstar biyometrisi optik düşük koherans reflektometri prensibiyle çalışmaktadır. Işık dalgalarının koherans süperpozisyonu yaparak cihazın ölçüm almasını sağlamaktadır. Cihaz MKK, AU, AD, ÖKD, retina sinir lifi tabakası kalınlığı ve lens kalınlığı ölçümleri için 820 nm süperluminesant diod lazerden faydalanmaktadır. Cihaz 950 nm ışık yayan diodu (LED) keratometri, limbus-limbus mesafe ölçümü ve pupillometri değerlerini ölçmek için kullanılmaktadır. Kornea apeksinden yansıyan sabit halkaların görüntü analizi ile korneanın eğrilik yarıçapı ölçümleri elde edilmektedir. Projekte edilen 32 adet ışık analiz edilerek dik ve düz meridyenlerdeki kornea eğrilik yarıçapları hesaplanmaktadır. Yansıtılan 32 adet ışığın tümü, üzerlerinde 16 farklı ölçüm noktası bulunan 1.65 mm ve 2.30 mm çapa sahip 2 halkadan oluşmaktadır. Lenstar LS 900 tek ölçümde tekrardan düzenleme yapmaksızın 16 ardışık ölçüm yapabilmekte ve ölçülen bu değerlerin ortalamasını bize vermektedir.

İstatistik

Analiz için SPSS 20 istatistik programı kullanıldı. Sonuç ölçümlerinde tek yönlü ANOVA testi kullanılarak üç grup değişkenleri karşılaştırıldı. Bu değişkenler; SKK, ÖKD, PÇ, LK, AU ve RK'dır. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan 120 hastanın 66'sı kadın, 54'ü erkek cinsiyette idi. Gruplar arası yaş ortalaması emetropik grupta (\pm SD; 31 ± 5), miyopik grupta (\pm SD; 33 ± 6), hipermetropik grupta (\pm SD; 32 ± 8) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0.653$, $p=0.752$). Gruplar arasında ÖKD, LK ve AU bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). ÖKD VE AU miyopik grupta anlamlı olarak yüksek bulunurken lens kalınlığı ise hipermetropik grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). SKK, PÇ ve RK bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Her üç grubun biyometrik ölçüm değerleri Tablo 1. de özetlenmiştir.

Tablo 1. Emetropik, Hipermetropik ve Miyopik grupların biyometrik göz ölçüm sonuçları

Biyometrik Ölçüm	Kırma kusuru grup	Ortalama değer \pm SD	p-Value
Santral Korneal Kalınlık [μ m]	Emetropi	538 ± 0.030	0.756
	Miyopi	535 ± 0.027	
	Hipermetropi	541 ± 0.025	
Ön kamara Derinliği [mm]	Emetropi	2.92 ± 0.31	<0.001*
	Miyopi	3.31 ± 0.39	
	Hipermetropi	2.08 ± 0.25	
Pupil Çapı [mm]	Emetropi	5.32 ± 1.09	0.462
	Miyopi	5.56 ± 1.16	
	Hipermetropi	5.42 ± 1.12	
Lens Kalınlığı [mm]	Emetropi	3.80 ± 0.26	0.016*
	Miyopi	3.35 ± 0.27	
	Hipermetropi	4.22 ± 0.35	
Glob Aksiyel Uzunluk [mm]	Emetropi	23.69 ± 0.75	<0.001*
	Miyopi	25.43 ± 0.62	
	Hipermetropi	21.3 ± 0.90	
Retinal Kalınlık [μ m]	Emetropi	197.03 ± 16.33	0.646
	Miyopi	195.02 ± 30.72	
	Hipermetropi	200.01 ± 18.30	

*One-Way ANOVA testi

Tartışma

LS 900 gözün biyometrik değerlerini non kontakt ve hızlı ölçmeye olanak verdi ve farklı refraktif değere sahip hastaları karşılaştırmamızı sağladı. Gözün biyometrik değerlerini ölçmek için kullanılan çok farklı cihazlar mevcuttur. Bu cihazlardan ultrasonik biyometri AU, SKK ve ÖKD hesaplanması için gold standart olarak kabul edilse de; yetersiz çözünürlük ve hassasiyete sahip olduğu, ölçümü yapan teknisyen veya hekimin deneyimlerine bağlı olduğu için non-kontakt biyometrik ölçüm yöntemleri daha hassas ve doğru sonuç

lar vermektedir. Literatürde SKK açısından miyopi ile hipermetrop ve emetropik gruplar arasında fark bulunmamıştır (11). Biz de SKK açısından çalışmamızda emetropik, miyop ve hipermetrop gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık.

ÖKD, fakik GİL ve akomodatif lenslerin implantasyonu için tahmini GİL gücü hesaplamaları yeni biyometrik formüllerde önemlidir. Yapılan çalışmalarda ÖKD açısından emetropik, miyop ve hipermetrop gözlerde istatistiksel önemli bir fark olduğu gösterilmiştir (10). Biz de emetropik, miyop ve hipermetrop gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık. ÖKD miyoplarda emetrop ve hipermetroplara göre daha yüksek bulundu.

Bazı çalışmalarda pupil çapı açısından miyop ile hipermetrop ve emetropik gruplar arasında fark bulunmamıştır (12). Yaptığımız çalışmada da emetropik, miyop ve hipermetrop gruplar arasında pupil çapı açısından anlamlı istatistiksel bir fark tespit edilmedi.

Lens kalınlığını ölçmek miyopinin ilerlemesi ve akomodasyonun (göz uyumu) dahil olduğu çalışmalarda önemli bir parametredir. Zadnik ve ark. yaptığı çalışmada miyop olmayan kişilerde lens kalınlığını anlamlı olarak yüksek bulmuştur (13). Biz ise çalışmamızda hipermetropik grupta lens kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu tespit ettik.

Glob aksiyel uzunluk ölçümleri miyopi araştırmalarında temel teşkil eder. Aksiyel uzunluk miyopik gruplarda diğer gruplarla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (14-16). Biz de çalışmamızda AU ölçümlerinin miyopik grupta diğer iki gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu gösterdik. Miyop kişilerde retina ve koroidde incelleme, koroid dolaşımında azalma ve skleral kalınlık ve esneklikte azalma gösterilmiştir (17-20). Hipermetropide aksiyel uzunluk, ön kamara derinliği ve lens kalınlığı diğer gruplara göre daha düşük ve skleral kalınlık ve esneklik ise daha yüksek bulunmuştur (21). Retina kalınlığının (Retinal Nerve Fiber Layer Thickness (RNFLT) kalınlığı) glokom, Behçet hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi sistemik hastalıklarda ve miyopide azaldığı bilinmektedir (22-26). Hipermetropide ise değişmediği bulunmuştur (27).

Yaptığımız çalışmada ise RK açısından emetropik, miyop ve hipermetropik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Makalemizde gözün anatomik verileri olan oküler parametreleri daha kapsamlı tek bir çalışmada göstermeye çalıştık. Emetropik, miyop ve hipermetrop gözlerde Lenstar 900 kullanılarak gruplar arasındaki farkı ortaya koymak ve bu farkın klinik önemine katkıda bulunmak istedik. .

Lenstar LS 900 cihazının pratik, hızlı ve non kontakt olması cihazın üstün özellikleridir. Günümüz mevcut pandemi koşullarında non- kontakt ölçüm yöntemlerinin kullanımı giderek artmaktadır.

Çalışmamız gruplar arasında aksiyel uzunluk, ön kamara derinliği ve lens kalınlığı ölçülerinin farklı olduğunu göstermiştir. Bu anatomik ölçümler arasındaki farkı bilmek bize klinik ve cerrahi çalışmalarımızda yol gösterici olacaktır. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte daha doğru ölçüm yapan cihazların kullanıma girmesi göz hekimlerine kolaylık sağlamakla birlikte hasta memnuniyetini de artırmaktadır.

Etik onam: Çalışma için etik kurul onayı Adıyaman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 21/03/2017 tarihinde 2 nolu oturum 2017/2-3 nolu karar ile alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.Ş. , A.A. ,Ç.M.

Literatür Tarama: Ç.M.

Tasarım: A.Ş. , A.A.

Veri toplama: Ç.M. ,A.Ş.

Analiz ve yorum: A.Ş. , Ç.M.

Makale yazımı: Ç.M. , A.Ş.

Eleştirel incelenmesi: A.Ş. , A.A.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışmamızın hazırlanmasında herhangi bir kurum, kuruluş veya kişi ile finansal ilişkimiz bulunmamaktadır

Kaynaklar

1. Rabsilber TM, Jepsen C, Auffarth GU, Holzer MP. Intraocular lens power calculation: clinical comparison of 2 optical biometry devices. J Cataract Refract Surg 2010;36:230–4.
2. Saw SM, Chua WH, Gazzard G, Koh D, Tan DTH, Stone RA. Eye growth changes in myopic children in Singapore. B J Ophthalmol 2005;89:1489–94.
3. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent Advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? Br J Ophthalmol 2007;91:551-7.
4. Drexler W, Findl O, Menapace R, Rainer G, Vass C, Hitzingerberger CK, et al. Partial coherence interferometry: a novel approach to biometry in cataract surgery. Am J Ophthalmol 1998;126:524–34.
5. Lege BA, Haigis W. Laser interference biometry versus ultrasound biometry in certain clinical conditions. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004;42:8–12.
6. Rajan MS, Keilhorn I, Bell JA. Partial coherence laser interferometry vs. conventional ultrasound biometry in intraocular lens power calculations. Eye 2002;16:552–6.
7. Meyer F, Renard JP, Roux L, Rigal-Sastourne JC, Tuil A, Dot C, et al. Value of a new non-contact biometer for intraocular crystalline lens power calculation. J Fr Ophtalmol 2001;24:1060–6.
8. Holzer MP, Mamusa M, Auffarth GU. Accuracy of a new partial coherence interferometry analyser for biometric measurements. Br J Ophthalmol 2009;93:807–10.
9. Buckhurst PJ, Wolffsohn JS, Shah S, Naroo SA, Davies LN, Berrow EJ. A new optical low coherence reflectometry device for ocular biometry in cataract patients. Br J Ophthalmol 2009;93:949–53.
10. O'Donnell C, Hartwig A, Radhakrishnan H. Correlations between refractive error and biometric parameters in human eyes using the LenStar 900. Cont Lens Anterior Eye. 2011 Feb;34(1):26-31.doi: 10.1016/j.clae.2010.10.006.
11. Chen MJ, Liu YT, Tsai CC, Chen YC, Chou CK, Lee SM. Relationship between central corneal thickness, refractive error, corneal curvature, anterior chamber depth and axial length. J Chin Med Assoc 2009;72:133–7.
12. Orr BJ, Seidel D, Day M, Gray LS. Is Pupil Diameter Influenced by Refractive Error? Optom Vis Sci. 2015 Jul;92(7):834-40. doi: 10.1097/OPX.0000000000000627.
13. Zadnik K, Mutti DO, Fusaro RE, Adams AJ. Longitudinal evidence of crystalline lens thinning in children. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:1581–7.
14. Demir P, Baskaran K, Theagarayan B, Gierow P, Sankaridurg P, Macedo AF. Refractive error, axial length, environmental

- and hereditary factors associated with myopia in Swedish children. Clin Exp Optom. 2021 Jul;104(5):595-601.doi: 10.1080/08164622.2021.1878833. Epub 2021 Mar 2.
15. Bhardwaj V, Rajeshbhai GP. Axial length, anterior chamber depth-a study in different age groups and refractive errors. J Clin Diagn Res. 2013 Oct;7(10):2211-2.doi: 10.7860/JCDR/2013/7015.3473. Epub 2013 Oct 5.
 16. Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, Jones LA, Moeschberger ML, Cotter SA, et al. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:2510–9.
 17. Celorio JM, Pruett RC (1991) Prevalence of lattice degeneration and its relation to axial length in severe myopia. Am J Ophthalmol 111:20–23.
 18. Reiner A, Shih YF, Fitzgerald ME (1995) The relationship of choroidal blood flow and accommodation to the control of ocular growth. Vision Res 35:1227–1245. doi:10.1016/0042-6989(94)00242-E.
 19. Funata M, Tokoro T (1990) Scleral change in experimentally myopic monkeys. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 228:174–179.
 20. Phillips JR, McBrien NA (1995) Form deprivation myopia: elastic properties of sclera. Ophthalmic Physiol Opt 15:357–362. doi:10.1016/0275-5408(95)00062-I.
 21. Dogan M, Elgin U, Sen E., Tekin K, Yilmazbas P. Comparison of anterior segment parameters and axial lengths of myopic, emmetropic, and hyperopic children. Int Ophthalmol . 2019 Feb;39(2):335-340. doi: 10.1007/s10792-017-0816-8.
 22. Kausar Ayisha, Akhtar N, Afzal F, Ali K. Effect of refractive errors/axial length on peripapillary retinal nerve fibre layer thickness (RNFL) measured by Topcon SD-OCT . J Pak Med Assoc. 2018 Jul;68(7):1054-1059.
 23. Şatana B, Emeç SD, Yalvaç I, Ekşiöglü Ü, Duman S. Comparison of OCT Parameters between Primary Open Angle Glaucoma and Primary Chronic Angle Closure Glaucoma Patients]. Glo-Kat 2011;6:86-91.
 24. Rauscher FM, Sekhon N, Feuer WJ, Budenz DL. Myopia affects retinal nerve fiber layer measurements as determined by optical coherence tomography. J Glaucoma 2009;18(7):501–5.
 25. Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease. J Neuroophthalmol 2013;33(1):62-5.
 26. Oray M, Onal S, Bayraktar S, İzgi B, Tugal-Tutkun I. Nonglaucomatous Localized Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Behçet Uveitis. Am J Ophthalmol. 2014 Nov 26. doi: 10.1016/j.ajo.2014.11.029.
 27. Taş M, Oner V, Türkcü FM, Alakuş MF, Şimşek A, Işcan Y, Yazici AT. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in hyperopic children. Optom Vis Sci. 2012 Jul;89(7):1009-13

Güneydoğu Anadolu Bölgesi Popülasyonunda Maksiller Sinüs Septa Prevalansının Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of the Prevalence of Maxillary Sinus Septa in the Population of the Southeastern Anatolia Region By Cone Beam Computed Tomography

Nedim GÜNEŞ¹ , Hatice DEMİRCAN AĞIN² , Mehmet Sinan DOĞAN² , Veysel ERATİLLA² 

¹ Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü, Diyarbakır, TÜRKİYE

² Harran Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Pedodonti Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³ Batman Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavi Bölümü, Batman, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı; sinüs septanın, Güneydoğu Anadolu bölgesi popülasyonundaki prevalansını konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KİBT) ile retrospektif olarak değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Bu retrospektif çalışmada, 2015-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim dalına çeşitli nedenlerle başvuran 948 hastaya ait toplam 1896 sinüs, KİBT görüntüleri incelenmiştir. 948 hastaya ait (510 kadın, 438 erkek) sinüs septa KİBT görüntüleri değerlendirildi. Sinüs septa tespit edilen vakalar; cinsiyet, lokalizasyon (anterior, orta ve posterior), lateralizasyon (unilateral, bilateral) açısından elde edilen tüm veriler kaydedildi ve istatistiksel olarak analiz edilerek görüme sıklıkları belirlenmiştir.

Bulgular: 18-65 yaş aralığındaki 948 hastanın KİBT görüntüleri değerlendirilmiştir. Bu hastaların maksiller sağ ve sol çeneleri incelenmiş ve 303 hastada toplam 322 sinüs septa tespit edilmiştir. 284 hastada tek sinüs septa görülürken, 19 hastada ikişer sinüs septa görülmüştür. 510 kadın hastada (1020 septa incelendi) 178 septa tespit edildi (%9). 438 erkek hastada ise (876 septa incelendi) 144 septa tespit edildi (%7). 322 sinüs septanın, 284 tanesinde tek septa görülürken (%88); 19 tanesinde çift sinüs septa (%5) görülmüştür. Sinüs septa; anteriorda 81 adet (%25), ortada 153 adet (%47), posteriorda 88 adet (%27) olarak tespit edilmiştir. Sinüs septa kadın hastaların 6'sında (510 hastada) çift taraflı görüldü (%1). 166 hastada tek taraflı olarak görüldü. Sinüs septa erkek hastaların 3'ünde (438 hastada) çift taraflı görüldü (%0,6). 138 hastada tek taraflı olarak görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda sinüs septa prevalansı toplamda Güneydoğu Anadolu Bölgesi popülasyonunun % 16'sında görülmüştür. Sinüs septa, kadın hastalarda daha yüksek oranda izlenmiştir. Çift sinüs septa %5 olarak görülmüştür. Bu yüzdelik değerler; p<0,05 için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Konik ışınli bilgisayarlı tomografi, Sinüs septa, Prevalans

Abstract

Background: The aim of this study to evaluate the prevalence of sinus septa in the population of the Southeastern Anatolia region retrospectively with cone beam computed tomography (CBCT).

Materials and Methods: In this retrospective study, a total of 1896 sinus and CBCT images of 948 patients who applied to Dicle University Faculty of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery Department for various reasons between 2015-2020 were examined. Sinus septa CBCT images of 948 patients (510 women, 438 men) were evaluated. Cases in which sinus septa is detected; All data obtained in terms of gender, localization (anterior, middle and posterior), lateralization (unilateral, bilateral) were recorded and their incidence was determined by statistical analysis.

Results: CBCT images of 948 patients aged 18-65 years were evaluated. The maxillary right and left jaws of these patients were examined and a total of 322 sinus septa were detected in 303 patients. While a single sinus septa was seen in 284 patients, two sinus septa were observed in 19 patients. In 510 female patients (1020 septa were examined), 178 septa were detected (9%). In 438 male patients (876 septa were examined), 144 septa were detected (7%). A single septa was observed in 284 of 322 sinus septa (88%); Double sinus septa was observed in 19 of them (5%). Sinus septa; 81 (25%) in the anterior, 153 (47%) in the middle, and 88 (27%) in the posterior. Sinus septa was bilateral in 6 (510 patients) female patients (1%). It was seen unilaterally in 166 patients. Sinus septa was seen bilaterally in 3 (438 patients) of male patients (0.6%). It was seen unilaterally in 138 patients.

Conclusions: In our study, the prevalence of sinus septa was seen in 16% of the Southeastern Anatolia Region population. Sinus septa was observed at a higher rate in female patients. Double sinus septa was seen as 5%. These percentage values are; it was considered statistically significant for p<0.05.

Keywords: Cone-beam computed tomography, Sinus septa, Prevalence

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet Sinan DOĞAN
Harran Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: dtlider@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 09.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 10.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1070466

Giriş

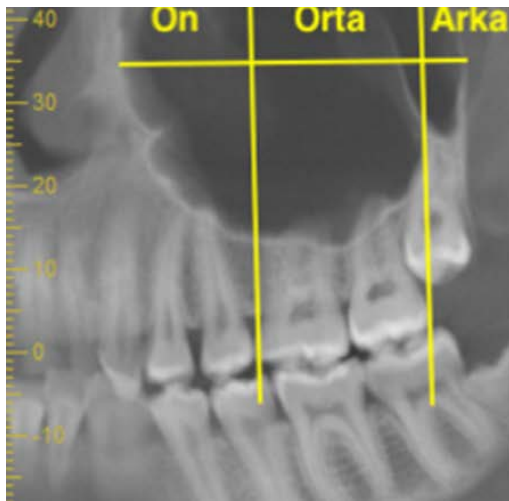
Maksiller sinüs anatomik olarak; maksillanın alveolar, infra-temporal, fasiyal yüzeyleri ile orbital tabanı arasında bulunan duvarı ince geniş bir boşluktur. Sinüsün genişliği, şekli ve duvarlarının kalınlığı, kişiden kişiye göre farklı olabilir. Aynı zamanda kişinin iki tarafındaki sinüsler de birbirinden farklılık gösterebilir(1). Sinüs anteriora doğru genellikle kanin-premolar dişler hizasına kadar ulaşır. Dış bükey olan sinüs tabanı en derin yerine genellikle birinci molar diş bölgesinde ulaşır(2). Underwood, maksiller sinüsün anatomisini ayrıntılı bir şekilde ortaya koyarken ilk olarak maksiller sinüs septumundan söz etmiş ve bu septumları klinik olarak önemsiz anatomik farklılıklar olarak ifade etmiştir(3,4,5). Septumlar sinüsü iki veya ikiden fazla boşluğa ayırabilen kortikal uzantılar olup değişik kalınlıkta, sayıda ve uzunlukta olabilmektedirler. Maksiller sinüste bulunan anatomik değişiklikler sinüs hastalıklarının belirlenmesinde ve tedavisinde endoskopinin yaygın kullanımı ve dental implant uygulanacak olan kişilerde sinüs augmentasyon işlemlerinin uygulanmaya başlanması ile önemi artmıştır. Maksiller sinüs septaları birincil (primer) ve ikincil (sekonder) olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir. Konjenital septa olarak ta adlandırılan primer septa maksiller sinüsün tüm duvarlarında bulunabilmekte ve yüzün orta kısmının gelişimi sırasında meydana gelmektedir. Primer septaların sinüsün meydana gelmesi esnasında kavitelelerin birleşmelerinin tam olarak gerçekleşmemesinden kalan artıklardan meydana geldiği düşünülmektedir(6). Sekonder septa ise çeşitli nedenlerden dolayı diş kaybını müteakip maksiller kemiğin farklı bölgelerinde çeşitli miktarlarda rezorbsiyon oluşmasına bağlı olarak sinüsün tabanında izlenmektedir(7,8). Bu teoriyi destekleyen bulgular ise septanın ön ve arka bölgesinde bulunan sinüs taban yüksekliklerinin farklılık göstermesidir(4). Septalar maksiller sinüsü naderinde olsa birbirinden tamamen farklı alanlara böler ve bu alanların drenajı için kendi ostiumları bulunur(6,9). Maksiller sinüste yapılacak olan uygulamalarda, sinüste bulunan anatomik farklılıkların bilinmesi yapılacak olan işlemlerin başarı yönünden oldukça değerlidir.

Bu çalışmanın amacı Güneydoğu Anadolu popülasyonunda maksiller sinüs septa görülme oranını ve lokalizasyonunu KIBT (konik ışınli bilgisayarlı tomografi) kullanılarak değerlendirilmesidir.

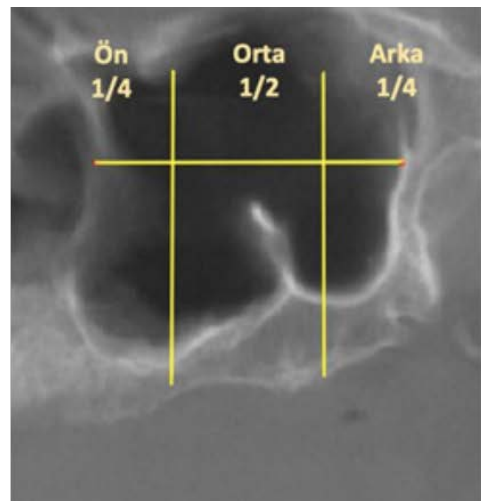
Materyal ve Metod

Çalışmamızda, 2018 Ocak - 2021 Şubat tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran 948 hastanın 1896 adet maksiller sinüsüne ait KIBT görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden etik kurul onayı alınarak incelemeler yapılmıştır (29/12/2021 tarih ve onay numarası: 2021-58). Çalışmaya dental implantlar, endodontik işlemler, kist ve tümör gibi patolojik kitlelerin tespiti, periodontal cerrahi gereksinimi ile ortodontik tedavi öncesi durum tespiti için çekilen tomografiler dahil edildi. Artefaktlı, operasyon ile greft uygulanmış ve sinüste patoloji saptanan görüntüler çalışma dışı bırakıldı. KIBT görüntüleri incelenerek; septanın mevcudiyeti, sayısı, konumu, yüksekliği hastaların tamamında sağ ve sol maksiller sinüsler için ayrı ayrı olacak şekilde kaydedildi. Septaların lokalizasyonlarını net olarak ifade etmek amacıyla, sinüsler Kim (2006) ve ark.'nın(10) dişsiz olmayan hastalarda uyguladıkları protokole uygun olarak; anterior (2. Küçükazı dişinin distal bölümünün daha mezialinde), orta (2. Küçük azı dişinin distal bölümü ile ikinci azı dişinin distal bölümü arasında) ve posterior (ikinci azı dişinin distal bölümünün daha distalinde) olmak üzere üç bölgeye ayrıldı. (Resim 1)

Diş eksikliğine bağlı referans olarak kullanılacak noktanın olmadığı durumlarda septa lokalizasyonunu belirlemede González Santana ve ark. ile Rancitelli ve ark.'nın(11,12) tanımladıkları teknik uygulandı. Bu teknikte tomografik grafilere elde edilmiş panoramik görüntülerde sinüsün ön ve arka duvarları aralığındaki azami mesafeler hesaplandı. Bu mesafelerin 1/2'si orta, kalan 1/4'lük kısımlar ise anterior ve posterior alanlar olmak üzere septaların konumlarını belirlemek amacıyla kullanıldı (Resim 2).



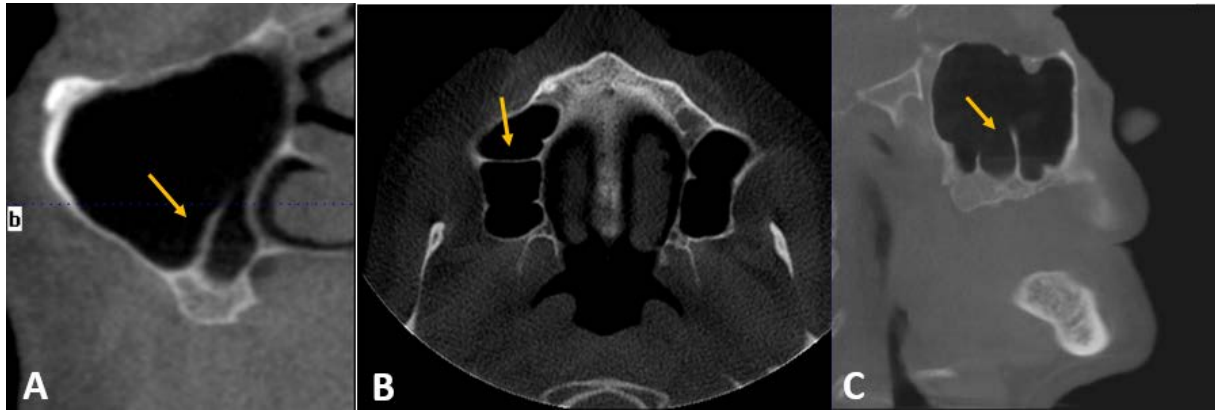
Resim 1. Dişli hastalarda septa konumunu belirlemede kullanılan metot



Resim 2. Dişsiz hastalarda septa konumunu belirlemede kullanılan metot



Resim 3. A. Septanın aksiyel görüntüsü, B. Septanın horizontal görüntüsü, C. Septanın sagittal görüntüsü



Resim 4. A. Septanın aksiyel görüntüsü, B. Septanın horizontal görüntüsü, C. Septanın sagittal görüntüsü

Bulgular

Çalışmaya alınan 948 hastanın 510' u kadın, 438' i erkekti. Toplam 1896 maksiller sinüsün 322'sinde (% 33,9) septa mevcuttu. Bu septaların 178'i kadınlarda 144'ü erkeklerde görüldü. 303 hastanın 284'ünde tek septa (%93.7) 19' unda ise birden fazla septa (% 6.3) mevcuttu. 322 sinüs septa en fazla maksiller sinüsün orta bölgesinde görüldü. Bu septaların 81'i (% 25.1) ön, 153'ü (% 46.8) orta ve 88'i (% 27.3) arka bölgede idi (Tablo 3). Septa kadın hastaların 6'sında (510 hastada) çift taraflı görüldü. 166 hastada tek taraflı olarak görüldü. Septa erkek hastaların 3'ünde (438 hastada) çift taraflı görüldü. 138 hastada tek taraflı olarak görüldü.

İstatistiksel Analiz Yorumlama

Çalışma verilerimizin istatistiksel analizinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi analizi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

948 hastada toplam 1896 sinüs incelendi. Kadın 510 hasta (1020 septa incelendi), 178 septa tespit edildi. Erkek 438 hasta (876 septa incelendi), 144 septa tespit edildi (Tablo 1). 948 hastanın, 303'ünde septa var. 284 hastada tek septa, 19

hastada çift septa mevcuttur. Toplamda 322 septa olarak hesaplandı (Tablo 2).

Tablo 1. Erkek ve kadın hastalarında sinüs septa dağılımı

Toplam	1896	322	P
Kadın	1020	178	0,622 ^{ns}
Erkek	876	144	

Tablo 2. Sinüs septalarının tek ya da çift olarak görülmesi

	Toplam	Septa	P
Tek sinüs septa	322	284	0,001 ^{***}
Çift sinüs septa	322	19	

ns: $p > 0,05$, anlamlı fark yok

*: $p < 0,05$, anlamlı fark var

**: $p < 0,01$, çok anlamlı fark

***: $p < 0,001$, ileri derecede anlamlı fark

Lokalizasyonlarına Göre Septa Miktarları:

83 tanesi anteriorda (322 septada)

151 tanesi ortada (322 septada)

88 tanesi posterior (322 septada)

Lateralizasyon

Septa kadın hastaların 6'sında (510 hastada) çift taraflı görüldü. 166 hastada tek taraflı olarak görüldü. Septa erkek

hastaların 3'ünde (438 hastada) çift taraflı görüldü. 138 hastada tek taraflı olarak görüldü.

Tablo 3. Sinüs septaların anterior, orta ve posterior bölgede görülme dağılımları

	Toplam	Septa	P
Anterior	322	81	0,000***
Orta	322	153	
Posterior	322	88	

ns:p>0,05, anlamlı fark yok

*:p<0.05, anlamlı fark var

** :p<0.01, çok anlamlı fark

***:p<0.001, ileri derecede anlamlı fark

Tartışma

Maksiller sinüs bölgesinde yapılacak olan cerrahilerde, maksiller sinüsün anatomik yapılarının ve farklılıklarının operasyon öncesi tespiti kritik bir öneme sahiptir. Çünkü maksiller sinüs içerisindeki anatomik veya patolojik oluşumlar operasyonu gerçekleştirecek tecrübeli cerrahları bile ciddi anlamda zorlamaktadır(13,14) Maksiller sinüsteki septa varlığını, oranını ve özelliklerini belirlemek için radyolojik olarak panoramik radyografi ve bilgisayarlı tomografiden faydalanılmıştır. Anatomisine ilişkin özellikler kadavralar üzerinde değerlendirilmiş olup sinüs ogmentasyon operasyonları sırasında ise klinik olarak incelenmiştir. Bilgisayarlı tomografi ve panoramik radyografi ile kıyaslamalı yapılan çalışmalarda, panoramik radyografinin hatalı sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Bu nedenle alveolar prosesin yüksek çözünürlükte görüntülenip incelenmesini elde etmesinden dolayı bilgisayarlı tomografi tercih edilen radyolojik yöntemdir(8,9,15). Bizde kendi çalışmamızda bu sebeplerden dolayı bilgisayarlı tomografi üzerinde değerlendirmeler yapıldı. Krenmair ve ark(16) bilgisayar ile üzerinde hiçbir bir işlem uygulanmamış BT üzerinde yapılan değerlendirmelerde septa oranını % 16 olarak bulmuştur. Oh ve ark(17) bu oranı % 24 olarak belirlemişlerdir. BT'nin formatlanmasıyla yapılan başka çalışmalarda Velasquez-Plata ve ark(18) septa varlığı oranını %24, Kim ve ark(10) ise % 26.5 olarak bulmuşlardır. Özeç ve ark(19) BT ile yaptıkları değerlendirme sonucunda sinüs septa oranını % 13.7 olarak bulmuşlarken, Yıldırım ve ark'nın(20) konik ışınli bilgisayarlı tomografide 1000 maksiller sinüse baktıkları çalışmalarında % 29.7 oranında septa insidansı bulunmuştur. Durmuş(21) ise 446 hastanın maksiller sinüsünü KIBT üzerinde incelediğinde sinüs septa oranını % 30.2 olarak tespit etmiştir.

Çalışmamızda 948 hastada septa varlığı oranını % 31,9 olarak tespit ettik. Maksiller sinüs septalarının en yaygın buldukları konumu Underwood arka olarak bildirmesine rağmen, Krenn-mair ön olarak bildirmiştir(15,22) Pommer ve arkadaşları ise septanın en fazla bulunduğu konumu % 54,6'lık oranla azı dişler bölgesi olan orta bölgede tespit etmişlerdir(23). Valezquez-Plata(18) septaların % 24'ünün sinüsün ön bölgesinde, % 41'inin orta alanda ve % 35'inin arka alanda lokalize olduğunu belirlerken, Kim ve ark(10) çalışmaları

larında % 25,4'ünün anterior alanda, % 50.8'inin orta bölgede ve % 23,7'sinin posterior alanda konumlandığını belirtmişlerdir. Kılınc ve ark(19) ise septaların % 25,8 anterior, % 29,9 orta ve % 44,2 posterior bölgede olduğunu tespit etmişlerdir. Durmuş ise yaptığı çalışmada septum loklaizasyonunu % 45,2 orta bölgede bulmuştur ve bunu sırasıyla % 28,1 ile posterior ve % 26,7 ile anterior bölge olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu septaların % 25,1 anteriorda, % 46,8 orta ve % 27,3 posteriorda idi. Sinüs septanın konumu ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p = 0,0003). Durmuş(21) çalışmasında septa tespit ettiği hastaların % 93,3 sadece bir septum görürken % 6,7'sinde birden fazla septum tespit etmiştir. Biz ise septa tespit ettiğimiz hastaların % 93,7'sinde tek % 6,3'ünde ise birden fazla septa tespit ettik. Septaların bir ya da birden çok olması açısından da istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur (p = 0,00012). Septa prevalansı ile hastanın cinsiyeti (p = 0,662) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre popülasyonun yaklaşık üçte birinde görüldüğü tespit edildi. Uygulanacak implant operasyonlarının tomografilerle planlanması ortaya çıkabilecek komplikasyonların ciddi oranda azalmasını, hatta implant planlamasını iki boyutlu görüntüleme yöntemlerine nazaran farklılaştırabileceği görüldü. Ancak bu çalışma sonuçlarının yapılacak daha geniş katılımlı ve içerikli araştırmalarla doğrulanmasına gerek olduğu değerlendirildi.

Sonuç

Maksiller sinüse uygulanacak olan sinüs ogmentasyonu gibi cerrahi operasyonlarda sinüs anatomisinin ayrıntılı şekilde bilinmesi meydana gelebilecek komplikasyon oranının düşürülmesi açısından önemlidir. Ayrıca günümüzde yaygın olarak yapılan dental implant uygulamaları öncesinde bu anatomik farklılığın bilinmesi operasyonun başarısı için önemlidir.

Etik onam: Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden etik kurul onayı alınarak incelemeler yapılmıştır (29/12/2021 tarih ve onay numarası: 2021-58).

Yazar Katkıları:

Konsept: N.G., H.D.A.

Literatür Tarama: M.S.D., V.E., N.G.

Tasarım: M.S.D., V.E., N.G.

Veri toplama: N.G., H.D.A.

Analiz ve yorum: M.S.D., V.E., N.G.

Makale yazımı: M.S.D., V.E., N.G., H.D.A

Eleştirel incelenmesi: M.S.D., V.E., N.G.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Arman C, Ergür I, Atabey A, Güvencer M, Kiray A, Korman E, et al. The thickness and the lengths of the anterior wall of adult maxilla of the WestAnatolian Turkish people. Surg Radiol Anat 2006;28:553-8.

2. Koymen R, Gocmen-Mas N, Karacaylı U, Ortakoglu K, Ozen T, Yazici AC. Anatomic evaluation of maxillary sinus septa: Surgery and radiology. *Clin Anat* 2009;22:563-70.
3. Van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Disch FJ, Tuinzing DB. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11: 256-65.
4. Garg AK. Augmentation grafting of the maxillary sinus for placement of Dental Implants. *Anatomy, physiology, and procedures. Implant Dent* 1999; 8: 36-46.
5. Misch CH. Contemporary implant dentistry. 2nd edition. St Louis: Mosby Inc; 1999. p. 469-95.
6. White Pharoah Oral Radiology Principles and interpretation fifth edition p 179
7. Chanavaz M. Maxillary sinus. Anatomy, physiology, surgery, and bone grafting related to implantology-Eleven years of surgical experience (1979-1990). *J Oral Implantol* 1990; 16:199-209.
8. Ulm CW, Solar P, Krennmair G, Matejka M, Watzek G. Incidence and suggested surgical management of septa in sinus lift procedures. *Int Oral Maxillofac Implants* 1995; 10: 462-5.
9. Kasabah S, Slezak R, Simunek A, Krug J, Lecaro MC. Evaluation of the accuracy of panoramic radiograph in the definition of maxillary sinus septa. *Acta Medica (Hradec Králove)*. 2002; 45: 173-5.
10. Kim MJ, Jung UW, Kim CS, Kim KD, Choi SH, Kim CK, Cho KS. Maxillary sinus septa: Prevalence, height, location, and morphology. A reformatted computed tomography scan analysis. *J Periodontol* 2006;77:903-8.
11. González-Santana H, Peñarrocha-Diago M, Guarinos-Carbó J, Sorní-Bröker M. A study of the septa in the maxillary sinuses and the subantral alveolar processes in 30 patients. *J Oral Implantol* 2007;33:340-3
12. Rancitelli D, Borgonovo AE, Ciccù M, Re D, Rizza F, Frigo AC, Maiorana C. Maxillary sinus septa and anatomic correlation with the schneiderian membrane. *J Craniofac Surg* 2015;26:1394-8.
13. Al-Dajani M. Incidence, risk factors, and complications of Schneiderian membrane perforation in sinus lift surgery: a meta analysis. *Implant Dent* 2016;25:409-15.
14. Becker ST, Terheyden H, Steinriede A, Behrens E, Springer I, Wiltfang J. Prospective observation of 41 perforations of the Schneiderian membrane during sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:1285-9.
15. Krennmair G, Ulm CW, Lugmayr H, Solar P. The incidence, location, and height of maxillary sinus septa in the edentulous and dentate maxilla. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 667-71.
16. Krennmair G, Ulm C, Lugmayr H. Maxillary sinus septa: incidence, morphology and clinical implications. *J Cranio-maxillofac Surg* 1997; 25: 261-5.
17. Oh HK, Ryu SY. Clinico-anatomical study of septum in the maxillary sinus. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 1998; 24: 208-212.
18. Velasquez-Plata D, Hovey LR, Peach CC, Alder ME. Maxillary sinus septa: a 3-dimensional computerized tomographic scan analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 854-60.
19. Özeç İ, Kılıç E, Müderris S. Maxillary sinus septa: evaluation with computed tomography and panoramic radiography. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi Cilt: 11 Sayı: 2* 2008
20. Talo Yildirim T, Güncü GN, Colak M, Nares S, Tözüm TF. Evaluation of maxillary sinus septa: A retrospective clinical study with cone beam computerized tomography (CBCT). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:5306-14.
21. Durmus İH. Retrospective Evaluation of The Maxillary Sinus Septa Morphology and It's Incidence in the Şanlıurfa Population. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty)* 2020;17(2):238-241. DOI: 10.35440/hutfd.716450
22. Underwood AS. An inquiry into the anatomy and pathology of the maxillary sinus. *J Anat Physio* 1910;144:354-369
23. Pommer B, Ulm C, Lorenzoni M, Palmer R, Watzek G, Zechner W. Prevalence, location and morphology of maxillary sinus septa: systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2012;39:769-773.

Knowledge and Attitudes of Medical Students towards Occupational Diseases

Tıp Öğrencilerinin Meslek Hastalıklarına İlişkin Bilgi ve Tutumları

Nejdiye GÜNGÖRDÜ¹ , Seher KURTUL² 

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İş ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İş ve Meslek Hastalıkları Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

Abstract

Background: Occupational diseases can be prevented by implementing the appropriate occupational health and safety measures against occupational hazards in the workplace. Unfamiliarity with and mismanagement of occupational diseases by physicians is often linked to inadequate medical training. This study aims to investigate medical students' awareness of, knowledge and attitudes towards occupational health, exposure to occupational hazards, and preventive measures.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted with medical students between March and June 2021. Due to the introduction of online education during the COVID-19 pandemic, the questionnaire was sent to the students in the electronic medium. The data analysis was performed with SPSS (version 21). Pearson chi-square test and Fisher's exact test were used for the comparison of the categorical variables for two independent groups.

Results: Of the 547 medical students who participated in the study, 56.7% (n= 310) were female, and 43.3% (n=257) were male. The median age was 22 (18-30) years. Of the students, 29.4% (n=161) were attending the preclinical classes, 27.8% (n=152) were 6th-year, 21.9% (n=120) were 4th-year, and 20.8% (n=114) were 5th-year. Of the participants, 12.2% (n=67) scored their level of knowledge about the perceived occupational diseases 1 out of 5, 40% (n=219) scored 2 out of 5, 38.6% (n=211) scored 3 out of 5, 9.1% (n=50) scored 4 out of 5. It was found that the level of knowledge increased with the class level.

Conclusions: This study showed that the medical students' knowledge about occupational diseases is at a moderate level, and it is essential to offer a dedicated course on occupational diseases during medical training in order to increase their knowledge about these diseases.

Key Words: Occupational diseases, medical faculty, medical student

Öz.

Amaç: Mesleki tehlikelere karşı işyerinde gerekli iş sağlığı ve güvenliği önlemlerinin alınması ve uygulanması ile meslek hastalıkları önlenebilmektedir. İşle ilgili hastalıkların tanınmaması ve yanlış yönetilmesi genellikle yetersiz tıp eğitimiyle bağlantılıdır. Tıp fakültesi öğrencilerinin mesleki tehlikelere maruz kalma konusundaki ve önleyici tedbirler hakkındaki farkındalıklarını, bilgilerini ve iş sağlığına yönelik tutumlarını araştırmayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod: Kesitsel nitelikte olan bu çalışma, Mart 2021-Haziran 2021 tarihleri arasında tıp fakültesi öğrencileri arasında gerçekleştirilmiştir. Pandemi sürecinde online eğitim olması nedeniyle çalışmanın anketi, öğrencilere elektronik ortamda gönderildi. Verilerin analizi için SPSS v21.0 paket programı kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi ve Fischer Exact Testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 547 öğrencinin %56.7'si kadın, %43.3'ü erkek ve yaş median değeri 22 (18-30) idi. Öğrencilerin %29.4'ü prelinik sınıf, %27.8'i 6. sınıf, %21.9'u 4. sınıf, %20.8'i 5. sınıfa devam etmekteydi. Tıp fakültesi öğrencileri, algıladıkları meslek hastalıkları hakkındaki bilgi düzeyini 5 puan üzerinden %12.2'si 1, %40'ı 2, %38.6'sı 3, %9.1'i 4 olarak tanımladılar ve sınıf düzeyi artması ile birlikte bilgi düzeyinin arttığı saptandı.

Sonuç: Bu çalışma, tıp fakültesi öğrencilerinin meslek hastalıkları hakkındaki bilgi düzeyinin orta düzeyde olduğunu ve daha fazla bilgi sahibi olmak için tıp fakültesi eğitimi boyunca meslek hastalıkları dersinin ayrıca verilmesi gerekli olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Meslek hastalığı, Tıp fakültesi, Tıp öğrencisi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Nejdiye GÜNGÖRDÜ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İş ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı, Kocamustafapaşa Caddesi No:53 Cerrahpaşa Posta kodu: 34098 Fatih/İstanbul

E-mail: nejdiyegungordu@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 16.02.2022

Accepted / Kabul tarihi: 21.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1074631

Introduction

The international authorities such as the World Health Organization (WHO) and the International Labor Organization (ILO) define occupational diseases (ODs) as a group of diseases in which a cause-and-effect relationship can be demonstrated between a harmful factor specific to the work being done and the human body affected by it (1). According to the ILO estimates, around two million workers die from work-related injuries and diseases worldwide (2). In addition, ODs cause significant labor loss by reducing the productivity and capacity of the employees. It is estimated that the cost of work-related diseases in the European Union (EU) is at least €145 billion per year (3).

Occupational diseases can be prevented by implementing the appropriate occupational health and safety (OHS) measures for occupational hazards in the workplace. The OHS is one of the basic components of medical education as a technical as well as a medical discipline. Most work-related health problems are commonly managed by non-specialist physicians. The unfamiliarity with and mismanagement of ODs is often linked to inadequate medical training (4). For this reason, physicians' knowledge about the potential causal relationship between occupations and diseases should be up-to-date, not only to provide patients with information about OHS but also to diagnose, treat, and prevent ODs (5). Thus, it is critical for physicians to have the training that will enable them to identify the occupational health problems they may experience themselves or observe in their patients. It is also possible to provide this training during medical school (6, 7). The content and duration of occupational health training provided during medical school differ among different countries and universities (8). These variations in the level, duration, content, and examination procedures suggest that the medical training about OHS is neglected (9). It has been emphasized that medical training on occupational health is limited in many countries (10). In Turkey, specific courses are not allocated for ODs or OHS, but training with varying content and duration is given in different clinical departments. A recent study of 25 medical schools in Turkey reported that all participating public health departments provide training on occupational health. It was also reported that most of the training involved classroom lectures or small group work and that the average total instruction time was 8.1 hours. Practical sessions were held in approximately half of the medical schools (44%), and workplace visits were performed in one-third (32%) (11).

In Cerrahpaşa School of Medicine at Istanbul Cerrahpaşa University, occupational health topics are mainly discussed within the scope of the Public Health Program, while various aspects of occupational diseases are covered within the scope of clinical courses in pulmonary diseases.

The Undergraduate Education Program for Public Health is designed to cover occupational health topics in the first, third, and sixth years of the medical school curriculum. Occupational Health and Diseases was approved as a field of

sub-specialization by the Ministry of Health in Turkey in 2012 and is offered to specialists of pulmonary diseases, public health, and internal medicine who choose to take the training, which is given in a three-year program (12).

This study aims to investigate the awareness and knowledge of medical school students about occupational hazards and preventive measures and their attitudes towards occupational health before and during their practical training and to analyze the factors affecting their awareness, knowledge, and attitudes.

Materials and Methods

Study Design

This cross-sectional study involved medical students and was conducted between March 2021 and June 2021.

Measurement Tools

The data was collected by using a questionnaire developed by the researchers. The questionnaire consisted of five parts and 21 items. The first part included questions about the sociodemographic characteristics of the students; the other parts probed their knowledge and opinions about the ODs and the Specialization in Occupational Diseases (second part), the risk factors for ODs (third part), and the protection from ODs (fourth part) and their attitudes and behaviors towards protection from ODs (fifth part). Participants were asked to score their perceived level of knowledge about occupational diseases from 1 to 5 points. The 1st, 2nd, and 3rd-year medical students were considered preclinical.

Data Collection

In the 2020-2021 academic year, 2428 medical students training at Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine were included in the study, no sample calculation was made. A total of 547 medical students answered the questionnaire; thus, 22.5% of the individuals in the universe of the study could be reached. Due to the introduction of online education during the Covid-19 pandemic, the questionnaire was prepared using the Google Forms program and sent to the students in an electronic medium (Whatsapp). Participants were required to give informed consent online in order to proceed to the survey. After clicking on the link sent to them, the participants agreed to participate in the survey and were able to fill out the survey. The study was approved by the Ethics Committee of Cerrahpaşa School of Medicine at Istanbul Cerrahpaşa University (Date: 02.03.2021 No. 50468).

Data Analysis

The data was evaluated and analyzed by using the SPSS (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package program. The data were presented as the median (minimum-maximum) for the continuous variables; frequency and percentage were used for the qualitative data. Pearson chi-square

test and Fisher's exact test were used for the comparison of two independent groups in terms of categorical variables. A p-value of <0.05 was accepted as the statistical significance level.

Results

Of the 547 students who participated in the study, 56.7% (n= 310) were female, and 43.3% (n=237) were male. The median age was 22 (18-30) years. Of the students, 29.4% (n=161) were in the preclinical level, 21.9% (n=120) were in the 4th-year, 20.8% (n=114) were in the 5th-year, and 27.8% (n=152) were in the 6th-year. The sociodemographic characteristics of the students are given in Table 1.

Table 1. The sociodemographic data of participating medical students

Variables	n	%
Gender		
Female	310	56.7
Male	237	43.3
Level		
Preclinical	161	29.4
4th-year	120	21.9
5 th -year	114	20.8
6 th -year	152	27.8
Smoking		
Yes	76	13.9
No	471	86.1
Alcohol use		
Yes	142	26
No	405	74

Of the students, 48.3% (n=264) reported that they were aware of the sub-specialization about ODs; this rate increased with the students' year in medical school (p<0.001). Of the students, 83.9% (n=459) stated that they wanted to know more about ODs, and 83.7% (n=458) agreed that separate courses about ODs should be offered during medical school. The percentage of students who wanted to know more about ODs decreased as the grade level increased (p<0.001). While 38.9% (n=213) of the students could name three OD diagnoses, 36% (n=197) could name none, and the percentage of students who could name ODs increased with the grade level (p<0.001). Of the ODs for healthcare workers, hepatitis B infection was identified by 83.7% (n=458) of the students, HIV infection by 73.5% (n=402), anxiety/depression by 88.7% (n=485), lumbar/neck hernia by 78.6% (n=430), varicose veins by 72.6% (n=397), tuberculosis by 64.4% (n=352), and contact dermatitis by 43.9% (n=240). There were significant differences among grade levels regarding the rates of identification of hepatitis B, tuberculosis (p<0.001), HIV (p=0.036), anxiety/depression (p=0.003), neck/lumbar hernia (p=0.001), and contact dermatitis (p=0.004). Of the students, 79.5% correctly identified that the ODs should be reported, 55.9% correctly identified that cancers could also be considered an OD; there were significant differences

among grade levels regarding the rates of correct responses to these questions (p<0.001). Students identified their knowledge levels as 1/5 (12.2%), 2/5 (40%), 3/5 (38.6%), and 4/5 (9.6%); their perceived knowledge levels increased as the grade level increased (p<0.001) (Table 2). The students' knowledge about the risk factors for ODs is shown in Table 3. Chemical factors were correctly identified as risk factors for the ODs by 94.3% (n=516) of the students, physical factors by 93.4% (n=511), biological factors by 82.8% (n=453), ergonomic factors by 81.9% (n=448), and psychosocial factors by 63.3% (n=346). The rates of correctly identifying them were significantly different among grade levels (p<0.05). When asked about the categories for risk factors for the ODs encountered by healthcare professionals, chemical factors were correctly identified as a group of risk factors by 87.6% (n=479) of the students, psychosocial factors by 87.4% (n=478), biological factors by 86.5% (n=473), physical factors by 81.5% (n=446), and ergonomic factors by 56.5% (n=309). The rates of correctly identifying psychosocial factors were significantly different among grade levels (p=0.006) (Table 3).

The students' knowledge and opinions about protection from ODs are given in Table 4. More than half of the students (55.9%) had received training on the use of personal protective equipment (PPE), and this rate increased with the grade level (p<0.001). Of the students, 14.1% (n=77) thought that PPEs completely protected against ODs, and there was a significant difference between grade levels about their opinion on this matter (p<0.001). The rate of those believing that the hepatitis B vaccine is protective was 91.8% (n=502), which increased with the grade level (p<0.001). For the protection of healthcare workers from ODs, 96% (n=525) agreed that PPEs should be used, 95.8% (n=524) agreed on vaccinating against biological agents, 86.7% (n=474) agreed on receiving OHS training, and 77.3% (n=423) agreed on having an annual health screening. The percentage of students who thought that they should have an annual health screening was significantly different between classes (p=0.001). There was a significant difference among the grade levels regarding the rate of students who thought that PPEs should be used while working with ultrasound imaging, magnetic resonance imaging (MRI), radiology, computed tomography (CT), electroencephalography (EEG), and electromyography (EMG) due to the risk of radiation (p<0.005).

The students' attitudes about protecting themselves from their ODs are shown in Table 5. The rate of vaccination against Hepatitis B was 65.4% (n=358), which increased with grade level (p<0.001). Students most commonly used hand sanitizers (92.9%) or soap and water (85%) for hand hygiene during their internships at hospitals; there was a significant difference between grade levels regarding the use of hand hygiene products (p<0.001). Most of the students reported using PPE while performing procedures on patients in the clinics (96.7%) and practicing hand hygiene before and after contact with the patient, blood, and body

fluids. There was a significant difference between grade levels regarding the use of hand hygiene after contact with the patient and after contact with blood or body fluids ($p=0.042$, $p<0.001$, respectively). Among the reasons to shy away from using PPEs, 72.9% ($n=399$) of the students cited physical discomfort, 68.2% ($n=373$) cited restricting their

mobility, 41% ($n=224$) cited that PPE was not provided, 17.4% ($n=95$) cited that PPE was insufficient for protection, 9.3% ($n=51$) cited that they believe PPEs were unnecessary for the tasks they performed. There were significant differences between grade levels regarding the reasons cited ($p<0.005$).

Table 2. Knowledge and opinions of medical students about occupational diseases and the sub-specialization

Question	All n (%)	Preclinical (1+2+3) n (%)	4 th year n (%)	5 th year n (%)	6 th year n (%)	p
Did you know that there is a sub-specialization for ODs?	264(48.3)	44(27.3)	64(53.3)	56(49.1)	100(65.8)	<0.001
Yes	283(51.7)	117(72.7)	56(46.7)	58(50.9)	52(34.2)	
No						
Should there be a separate course on ODs in medical schools?						
I agree	458(83.7)	125(77.6)	102(85)	102(89.5)	129(84.9)	0.059
I do not agree	89(16.3)	36(22.4)	18(15)	12(10.5)	23(15.1)	
Would you like to know more about ODs?						
Yes	459(83.9)	155(96.3)	96(80)	94(82.5)	114(75)	<0.001
No	88 (16.1)	6(3.7)	24(20)	20(17.5)	38(25)	
Can you write three ODs diagnoses that you know?						
0						
1	197(36)	88(54.7)	58(48.3)	26(22.8)	25(16.4)	
2	49(9)	24(14.9)	10(8.3)	8(7)	7(4.6)	<0.001
3	88(16.1)	15(9.3)	22(18.3)	24(21.1)	27(17.8)	
	213(38.9)	34(21.1)	30(25)	56(49.1)	93(61.2)	
What are the ODs for healthcare workers?						
<u>Hepatitis B infection</u>						
Yes	458(83.7)	119(73.9)	112(93.3)	102(89.5)	125(82.2)	<0.001
No	89(16.3)	42(26.1)	8(6.7)	12(10.5)	27(17.8)	
<u>HIV infection</u>						
Yes	402(73.5)	114(70.8)	84(70)	96(84.2)	108(71.1)	0.036
No	145(26.5)	47(29.2)	36(30)	18(15.8)	44(28.9)	
<u>Anxiety/depression</u>						
Yes	485(88.7)	142(88.2)	96(80)	106(93)	141(92.8)	0.003
No	62(11.7)	19(11.8)	24(20)	8(7)	11(7.2)	
<u>Neck/lumbar hernia</u>						
Yes	430(78.6)	118(73.3)	84(70)	96(84.2)	132(86.8)	0.001
No	117(21.4)	43(26.7)	36(30)	18(15.8)	20(13.2)	
<u>Varicose</u>						
Yes	397(72.6)	116(72)	90(75)	84(73.7)	107(70.4)	0.847
No	150(27.4)	45(28)	30(25)	30(26.3)	45(29.6)	
<u>Tuberculosis</u>						
Yes	352(64.4)	87(54)	98(81.7)	72(63.2)	95(62.5)	<0.001
No	195(35.6)	74(46)	22(18.3)	42(36.8)	57(37.5)	
<u>Contact dermatitis</u>						
Yes	240(43.9)	54(33.5)	50(41.7)	60(52.6)	76(50)	0.004
No	307(56.1)	107(66.5)	70(58.3)	54(47.4)	76(50)	
Are ODs one of the diseases that should be reported?						
Yes	435(79.5)	139(96.3)	80(66.7)	90(78.9)	126(82.9)	<0.001
No	45(8.2)	2(1.2)	24(20)	6(5.3)	13(8.6)	
No idea	67(12.2)	20(12.4)	16(13.3)	18(15.8)	13(8.6)	
Can cancers be defined as ODs?						
Yes	306(55.9)	77(47.8)	52(43.3)	74(64.9)	103(67.8)	<0.001
No	100(18.3)	24(14.9)	30(25)	26(22.8)	20(13.2)	
No idea	141(25.8)	60(37.3)	38(31.7)	14(12.3)	29(19.1)	
Your level of knowledge about ODs						
1	67(12.2)	42(26.1)	4(3.3)	12(10.5)	9(5.9)	<0.001
2	219(40)	78(48.4)	60(50)	44(38.6)	33(21.7)	<0.001
3	211(38.6)	39(24.2)	52(43.3)	48(42.1)	72(47.4)	<0.001
4	50(9.1)	2(1.2)	4(3.3)	10(1.8)	38(25)	<0.001

OD: Occupational disease

Table 3. Knowledge of medical students about the risk factors for occupational diseases.

Question	All n (%)	Preclinical (1+2+3) n (%)	4 th year n (%)	5 th year n (%)	6 th year n (%)	P
Which of the following categories include risk factors for ODs?						
<u>Biological</u>						
Yes	453(82.8)	117(72.7)	108(90)	96(84.2)	132(86.8)	<0.001
No	94(17.2)	44(27.3)	12(10)	18(15.8)	20(13.2)	
<u>Physical</u>						
Yes	511(93.4)	143(88.8)	116(96.7)	110(96.5)	142(93.4)	0.025
No	36(6.6)	18(11.2)	4(3.3)	4(3.5)	10(6.6)	
<u>Chemical</u>						
Yes	516(94.3)	143(88.8)	112(93.39)	112(98.2)	149(98)	0.001
No	31(5.7)	18(11.2)	8(6.79)	2(1.8)	3(2)	
<u>Psychosocial</u>						
Yes	346(63.3)	147(91.3)	96(80)	88(77.2)	117(77)	0.003
No	201(36.7)	14(8.7)	24(20)	26(22.8)	35(23)	
<u>Ergonomic</u>						
Yes	448(81.9)	89(55.3)	70(58.3)	84(73.7)	103(67.8)	0.006
No	99(18.1)	72(44.7)	50(41.7)	30(26.3)	49(32.2)	
Which of the following categories include risk factors for the ODs encountered by healthcare professionals?						
<u>Biological</u>						
Yes	473(86.5)	141(87.6)	108(90)	102(89.5)	122(80.3)	0.062
No	74(13.5)	20(12.4)	12(10)	12(10.5)	30(19.7)	
<u>Physical</u>						
Yes	446(81.5)	131(81.4)	96(80)	88(77.2)	131(86.2)	0.284
No	101(18.5)	30(18.6)	24(20)	26(22.8)	21(13.8)	
<u>Chemical</u>						
Yes	479(87.6)	139(86.3)	102(85)	100(87.7)	138(90.8)	0.493
No	68(12.4)	22(13.7)	18(15)	14(12.3)	14(9.2)	
<u>Psychosocial</u>						
Yes	478(87.4)	153(95)	100(83.3)	98(86)	127(83.6)	0.006
No	69(12.6)	8(5)	20(16.7)	16(14)	25(16.4)	
<u>Ergonomic</u>						
Yes	309(56.5)	90(55.9)	61(50.8)	74(64.9)	84(55.3)	0.174
No	238(43.5)	71(44.1)	59(49.2)	40(35.19)	68(44.7)	
Can you write three physical risk factors that you know?						
0	435(79.5)	132(82)	96(80)	90(78.9)	117(77)	0.593
1	61(11.2)	21(13)	10(8.3)	12(10.5)	18(11.8)	
2	26(4.8)	4(2.5)	6(5)	6(5.3)	10(6.6)	
3	25(4.6)	4(2.5)	8(6.7)	6(5.3)	7(4.6)	

OD: Occupational disease

Table 4. Knowledge and opinions of medical students about protection from ODs

Question	All n (%)	Preclinical (1+2+3) n (%)	4 th year n (%)	5 th year n (%)	6 th year n (%)	p
Did you receive training about the use of PPEs during your medical school education?						
Yes	306(55.9)	59(36.6)	64(53.3)	70(61.4)	113(74.3)	
No	241(44.1)	102(63.4)	56(46.7)	44(38.6)	39(25.7)	<0.001
Does the use of PPE completely protect from ODs?						
I agree	77(14.1)	28(17.4)	28(23.3)	6(5.3)	15(9.9)	
I do not agree	470(85.9)	133(82.6)	92(76.7)	108(94.7)	137(90.1)	<0.001
Do you think the hepatitis B vaccine is protective?						
Yes	502(91.8)	125(77.6)	115(95.8)	112(98.2)	150(98.7)	
No	45(8.2)	36(22.4)	5(4.2)	2(1.8)	2(1.3)	<0.001
What should healthcare workers do to protect themselves from ODs?						
<u>Should use PPEs</u>						
Yes	525(96)	151(93.8)	114(95)	110(96.5)	150(98.7)	
No	22(4)	10(6.2)	6(5)	4(3.5)	2(1.3)	0.154
<u>Should get vaccinated against biological risk factors</u>						
Yes	524(95.8)	151(93.8)	116(96.7)	108(94.7)	149(98)	
No	23(4.2)	10(6.2)	4(3.3)	6(5.3)	3(2)	0.258
<u>Should get an annual health screening</u>						
Yes	423(77.3)	136(84.5)	82(68.3)	96(84.2)	109(71.7)	
No	124(22.7)	25(15.5)	38(31.7)	18(15.8)	43(28.3)	0.001
<u>Should participate in OHS training</u>						
Yes	474(86.7)	139(86.3)	102(85)	100(87.7)	133(87.5)	
No	73(22.7)	22(13.7)	18(15)	14(12.3)	19(12.5)	0.918
For which of the following devices is it necessary to use PPE (lead apron, glasses, screen, etc.) due to the risk of radiation?						
<u>Ultrasound imaging</u>						
Yes	37(6.8)	20(12.4)	10(8.3)	4(3.5)	3(2)	
No	510(93.2)	141(87.6)	110(91.7)	110(96.5)	149(98)	0.001
<u>MRI</u>						
Yes	130(23.8)	70(43.5)	32(26.7)	8(7)	20(13.2)	
No	417(76.2)	91(56.5)	88(73.3)	106(93)	132(86.8)	<0.001
<u>X-ray imaging</u>						
Yes	524(95.8)	157(97.5)	112(93.3)	110(96.5)	145(95.4)	
No	23(4.2)	4(2.5)	8(6.7)	4(3.5)	7(4.6)	0.364
<u>Radioscopy</u>						
Yes	301(55)	59(36.6)	60(50)	82(71.9)	100(65.8)	
No	246(45)	102(63.4)	60(50)	32(28.1)	52(34.2)	<0.001
<u>CT</u>						
Yes	504(92.1)	135(83.9)	112(93.3)	110(96.5)	147(96.7)	
No	43(7.9)	26(16.1)	8(6.7)	4(3.5)	5(3.3)	<0.001
<u>EEG</u>						
Yes	46(8.4)	32(19.9)	6(5)	6(5.3)	2(1.3)	
No	501(91.6)	129(80.1)	114(95)	108(94.7)	150(98.7)	<0.001
<u>EMG</u>						
Yes	40(7.3)	28(17.4)	6(5)	4(3.5)	2(1.3)	
No	507(92.7)	133(82.6)	114(95)	110(96.5)	150(98.7)	<0.001

PPE: Personal protective equipment, OD: Occupational disease, OHS: Occupational health and safety, MRI: Magnetic resonance imaging, CT: Computed tomography, EEG: Electroencephalography, EMG: Electromyography

Table 5. Attitudes of medical students about the prevention of ODs

Question	All n (%)	Preclinical (1+2+3) n (%)	4 th year n (%)	5 th year n (%)	6 th year n (%)	P
Have you had the Hepatitis B vaccine?						
Yes	358(65.4)	66(41)	66(55)	84(73.7)	142(93.4)	<0.001
No	189(34.6)	95(59)	54(45)	30(26.3)	10(6.6)	
What do you use for hand hygiene in the clinics where you had your internship?						
Soap and water	465(85)	135(83.9)	106(88.3)	80(70.2)	144(94.7)	<0.001
Hand sanitizer	508(92.9)	135(83.9)	116(96.7)	110(21.7)	147(96.7)	<0.001
Wet wipes	55(10.1)	38(23.6)	8(14.5)	6(5.3)	3(2)	<0.001
Do you use PPE (mask, gloves, apron, etc.) when dealing with patients in clinics where you had your internship?						
Yes	529(96.7)	153(95)	116(96.7)	112(98.2)	148(97.4)	0.510*
No	18(3.3)	8(5)	4(3.3)	2(1.8)	4(2.6)	
In which situations do you practice hand hygiene?						
Before contact with the patient	539(98.5)	159(98.8)	120(100)	114(100)	146(98)	NA
After contact with the patient	516(94.3)	157(97.5)	114(95)	102(89.5)	143(94.1)	0.042
Before contact with blood and body fluids	446(81.5)	148(91.9)	86(71.7)	94(82.5)	118(77.6)	<0.001
After contact with blood and body fluids	528(96.5)	153(95)	116(96.7)	112(98.2)	147(96.7)	0.597*
What are your reasons for not using PPEs?						
Restricts my mobility	373(68.2)	122(75.8)	68(56.7)	82(71.9)	101(66.4)	0.006
Causes physical discomfort	399(72.9)	135(83.9)	86(71.7)	80(70.2)	98(64.5)	0.001
I think that PPE is unnecessary for my work	51(9.3)	12(7.5)	4(3.3)	10(8.8)	25(16.4)	0.002
PPEs are not provided	224(41)	45(28)	44(36.7)	54(47.4)	81(53.3)	<0.001
I think PPE provides insufficient protection	95(17.4)	40(24.8)	14(11.7)	8(1.5)	33(21.7)	<0.001

NA: Analysis failed, PPE: Personal protective equipment

*Fisher's exact test

Discussion

Our study investigated the awareness and knowledge of medical school students about exposure to occupational hazards and preventive measures, their attitudes towards occupational health before and during practical training in a university hospital, and the associated factors. Of these medical students, 12.2% scored their perceived level of knowledge about ODs as 1 out of 5, 40% as 2, 38.6% as 3, and 9.1% as 4; it was found that the level of knowledge increased with the year in medical school.

Occupational diseases are not a separate area of specialization in Turkey, but it was approved by the Ministry of

Health in 2012 as an area of subspecialty. The subspecialty (fellowship) training in ODs is given as a three-year program for the specialists in pulmonary diseases, public health, or internal medicine who choose to do so (12). Education for occupational health and diseases is offered as a theoretical course by the departments of public health or pulmonary diseases, usually in the third and fifth years of medical school. In our study, almost half of the students stated that they knew about the ODs as an area of subspecialty, and this rate increased with the school year. It is thought that this may be because there was an ODs specialist actively working, and the 5th-year students were offered

a course on ODs at the university where the study was conducted. In our study, 83.9% of the students reported that they wanted to know more about ODs, and 83.7% agreed that separate courses on ODs should be offered during medical school. In a study of the medical school curriculum, it was reported that 6th-year students in the School of Medicine at Ege University indicated that ODs were not covered during their clinical internships, except for the internship in pulmonary diseases, and that almost all of the students desired to receive this training and to see case examples starting from the 3rd-year (13). In many medical schools, ODs are integrated into the subjects taught in a single medical department (mostly pulmonary diseases), but they are a significant part of clinical education because they require a holistic approach and a multidisciplinary education system. In addition, in order to identify the accurate prevalence of ODs, it is recommended that they are taught as a part of the basic curriculum in medical education (14-15). In our study, 38.9% of the students could name three diagnoses of ODs, while 36% could not name any, and the percentage of students who could name ODs increased with the grade level. In previous studies in Turkey, approximately one-third of the participants claimed that they knew the most common/reported OD in Turkey; almost all of these named a respiratory disease, although not all of them were correct (16, 17). In one of these studies, none of the participants mentioned work-related stress when asked about the most common ODs (16), although work-related stress is one of the most common ODs and becomes increasingly more common (18). In our study, 87.4% of the participants correctly indicated that psychosocial risk factors could cause ODs. Studies conducted in various countries have reported that there are very few training programs in medical schools covering the relationship between environment and occupation, and therefore the number of physicians who received training on ODs before graduation is low (17, 19, 20).

In a study examining the knowledge and attitudes of physicians working in another university hospital in Turkey about ODs, 54% of the participants stated that they received training on ODs. Of these, 83.4% indicated receiving such training during medical school, 8.5% during residency training, 7.5% as in-service training at the hospital. In that study, 76.8% of the participants were aware that ODs are diseases to be reported; this rate was similar to the one reported in our study (79.5%) (16). Üzmezoğlu et al. studied the physicians in the first and last year of their residency training in internal medicine in various university hospitals in Ankara, Turkey, and found that 57.6% of the participants received training about ODs during their medical school, but only 17.5% of them stated that this training was adequate. In that study, only one-fourth of the participants stated that they received adequate training about ODs during their residency training (17).

In 1992, WHO and ILO recognized hepatitis B infection as an OD for healthcare workers (21). In a previous study that

investigated the medical students' awareness about the occupational health risks for healthcare workers in Turkey, the rate of those who correctly identified the diseases transmitted through contact with blood or other body fluids was 83.3% among first-year students and 90.9% among sixth-year students (22). Similarly, 83.7% and 73.5% of the students correctly identified hepatitis B and HIV infections as ODs for healthcare workers, respectively; the rate of correct answers increased with grade level.

A focus on the perception of risks should be an important component of future educational programs to promote preventive behaviors in medical students. In addition, medical students should be able to receive training in a safe learning environment, which is related to the experiences that allow them to practice and make mistakes in a threat-free environment. In our study, 55.9% of the students stated that they received training on the use of PPE, and 96.7% stated that they used PPE during their internship. In a study conducted at a large tertiary teaching hospital in Sydney, Australia, Barratt et al. investigated the self-reported experiences of interns about the use of PPEs (23). Unlike our study, many of the interns participating in that study reported that they had not previously received formal training about the skills required for optimal PPE use, and consequently, they developed potentially unsafe habits.

The World Health Organization has recommended that healthcare professionals and medical students be given special consideration in screening and vaccination for hepatitis B virus (24). The vaccination status of 553 students at a medical school in France was investigated, and the frequency of having the hepatitis B vaccine, which was compulsory, was found to be 74.7%. The authors suggested systematic monitoring for the students' vaccination status (25). In a study conducted with 650 medical school students in Germany, it was found that the rate of vaccination against hepatitis B was higher among the students in clinical training (96.6% and 78.3%, respectively) compared to those in preclinical training (26). In our study, the overall rate of vaccination against hepatitis B was 65.4%, while this rate increased to 93.4% among 6th-year students, which may suggest that the rate of vaccination increases with the increased knowledge level in advanced classes. In another study, Nair et al. reported that 91.3% of the participants had sufficient knowledge about hand hygiene, but only 25.2% were aware that it was necessary to wash hands before injections (27). On the contrary, in our study, almost all of the students in all grade levels reported practicing hand hygiene when necessary. It is also thought that the present COVID-19 pandemic has increased the awareness about hand hygiene.

This study investigated the knowledge of medical students at all grade levels in Turkey about ODs and their attitudes towards risk factors for ODs. However, as a cross-sectional study using self-reported data, this study has various limitations. Since this was a single-center study in Turkey, its

results may not be generalized to other institutions or countries. The participation of this study is low, which may be due to online surveys during the pandemic period. Finally, due to the cross-sectional nature of our study, a causal relationship could not be established.

Conclusion

This study demonstrated that the medical students' knowledge level about occupational diseases was moderate and that it is necessary to offer a separate course on occupational diseases during medical school training in order to equip them with more extensive knowledge about the subject. Implementing a multidisciplinary training program with the cooperation between the departments of occupational diseases and faculties, if necessary, might be more effective. Introducing compulsory courses on occupational diseases during the medical school programs will be a critical intervention for the future of occupational diseases. Starting from medical school and expanding to all levels of medical training and profession, providing training on the diagnosis and treatment of occupational diseases and on related legal issues may enable physicians to be more competent in occupational diseases and move our country forward in the diagnosis, treatment, and prevention of occupational diseases.

Ethical Approval: The study was approved by the Ethics Committee of Cerrahpaşa School of Medicine at İstanbul Cerrahpaşa University (Date: 02.03.2021 No. 50468).

Author Contributions:

Concept: N.G., S.K.

Literature Review: N.G., S.K.

Design : N.G., S.K.

Data acquisition: N.G., S.K.

Analysis and interpretation: N.G., S.K.

Writing manuscript: N.G., S.K.

Critical revision of manuscript: . N.G., S.K.

Conflict of Interest: We do not have any conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was provided from any institution or organization within the scope of the research.

References

1. International Labour Organization(ILO). List of occupational diseases [revized 2010, cited 15 Sep 2021]. Available from: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_pro-tract/---protrav/---safework/documents/publication/wcms_150323.pdf.
2. International Labour Organization(ILO). Global trends on occupational accidents and diseases. 2015[cited 15 Sep 2021]. Available from: http://www.ilo.org/legacy/english/osh/en/story_content/external_files/fs_st_1_ILO_5_en.pdf.
3. European Agency for Safety and Health at Work. 2009. Outlook 1 – New and emerging risks in occupational safety and health - Annexes (Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities). Available from: <https://osha.europa.eu/en/publications/new-and-emerging-risks-occupational-safety-and-health/view>.
4. Baillargeon M, Maheux B, Gilbert A. The challenge of teaching occupational medicine to medical students: the Université de Montréal experience. *J Occup Environ Med.* 2011;53(11):1258-61.
5. Russ P, Strümpell S, Carvalho D, Zander S, Smits P, Nowak D, et al. Compulsory teaching of occupational health: impact on attitude of medical students in Brazil and Germany. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012;85(1):81-7.
6. Blue AV, Chessman AW, Gilbert GE, Schuman SH, Mainous AG. Medical students' abilities to take an occupational history: use of the WHACS mnemonic. *J Occup Environ Med.* 2000;42(11):1050-3.
7. Goldman RH, Rosenwasser S, Armstrong E. Incorporating an environmental/occupational medicine theme into the medical school curriculum. *J Occup Environ Med.* 1999;41(1):47-52.
8. Yildiz AN, Bilir N, Camur D, Caman OK. Evaluation of occupational health teaching sessions for final year medical students. *Saf Health Work.* 2012;3(2):123-9.
9. Bulat P. Occupational medicine in the basic curriculum. *TBV.* 2008;16(10):432-6.
10. Frazier LM, Berberich NJ, Moser R Jr, Cromer JW Jr, Hitchcock MA, Monteiro FM, et al. Developing occupational and environmental medicine curricula for primary care residents: project EPOCH-Envi. *Educating Physicians in Occupational Health and the Environment.* *J Occup Environ Med.* 1999;41(8):706-11.
11. Yildiz AN, Caman OK. Occupational health education in public health departments of medical faculties; Proceedings of XIX World Congress on Safety and Health at Work; 2011 Sep 11-15; Istanbul, Turkey. Istanbul: International Organizing Committee; 2011. 416 pp.
12. Şimşek C. *IMUD Bülten.* 2019;1:7. Available from: <http://imud.org.tr/userfiles/%C4%B0mud%20B%C3%BCiten%20Birinici%20Say%C4%B1.pdf>
13. Mandıracıoğlu A, Batı AH. Ege Üniversitesi tıp fakültesi 6. sınıf öğrencilerinin meslek hastalıkları eğitimi konusunda görüşlerinin değerlendirilmesi. *Tıp Eğitimi Dünyası,* 2006; 21(21): 22-26.
14. Wynn PA, Aw TC, Williams NR, Harrington M. Teaching of occupational medicine to undergraduates in UK schools of medicine. *Occupational Medicine.* 2003;53(6):349-53.
15. Cimrin AH, Sevinc C, Kundak I, Ellidokuz H, İtil O. Attitudes of medical faculty physicians about taking occupational history. *Med Educ.* 1999;33(6):466-7.
16. Gözükara MG: Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Araştırma Görevlisi Hekimlerin Meslek Hastalıkları Hakkındaki Bilgi ve Tutumlarının İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 2020.
17. Üzmezoğlu B, Ocaktan ME, Sarı G, Çalışkan D. Awareness of Occupational Diseases in Training Internal Medicine: The Importance of Continuing Education. *Cyprus J Med Sci* 2019;4:5-13.
18. International Labour Organization(ILO). "Workplace Stress: A Collective Challenge". World Day For Safety And Health At Work, Geneva; 2016[cited 18 Sep 2021]. Available from: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_pro-tract/---protrav/---safework/documents/publication/wcms_466547.pdf.
19. Burstein JM, Levy BS. The teaching of occupational health

- in US medical schools: little improvement in 9 years. *Am J Public Health*. 1994;84(5):846-9.
20. Schenk M, Popp SM, Neale AV, Demers RY. Environmental medicine content in medical school curricula. *Acad Med*. 1996;71(5):499-501.
 21. Aşkar E: Sağlık çalışanlarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 2006.
 22. Göçgeldi E, İstanbulluoğlu H, Türker T, Güleç M, Ceylan S, Koçak N. Tıp fakültesi öğrencilerinin mesleki maruziyetten kaynaklanan sağlık riskleri konusundaki bilgi düzeylerinin karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2011; 53(3):195-204.
 23. Barratt R, Wyer M, Hor Sy et al. Medical interns' reflections on their training in use of personal protective equipment. *BMC Medical Education*. 2020;20,328.
 24. World Health Organisation(WHO), Western Pacific Region, 2014. Hepatitis B Control Through Immunization: A Reference Guide[Cited 20 Sep 2021]. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/8_WPRO_Hepatitis_B_Prevention_Through_Immunization_Regional_Reference_Guide.pdf.
 25. Faure E, Cortot C, Gosset D, Cordonnier A, Deruelle P, Guery B. Vaccinal status of healthcare students in Lille. *Med Mal Infect*. 2013;43(3):114-7.
 26. Wicker S, Rabenau HF, von Gierke L, François G, Hambach R, De Schryver A. Hepatitis B and influenza vaccines: important occupational vaccines differently perceived among medical students. *Vaccine*. 2013;31(44):5111-7.
 27. Nair SS, Hanumantappa R, Hiremath SG, Siraj MA, Raghunath P. Knowledge, Attitude, and Practice of Hand Hygiene among Medical and Nursing Students at a Tertiary Health Care Centre in Raichur, India. *ISRN Prev Med*. 2014;2014:608927.

Derin Ven Trombozu Olan Hastalarda Vitamin B12 ve Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Vitamin B12 And Vitamin D Levels in Patients With Deep Vein Thrombosis

Serhat ÇALIŞKAN¹, Mehmet ATAY², Ferit BÖYÜK³, Fatih GÜNGÖREN⁴

¹ Bahçelievler Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

² Bahçelievler Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

³ Yedikule Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

⁴ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Derin ven trombozu (DVT) birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkan önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Otoimmün hastalıklar, maligniteler, geçirilmiş majör cerrahi girişimler, immobilité ve hiperhomosisteinemi metabolik hastalıklar DVT'ye yatkınlık oluşturur. Homosistein metabolizmasını etkileyen vitamin B12 ve vitamin D eksikliğinin DVT gelişimi ile ilişkili olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Biz çalışmamızda DVT gelişmiş hastalarda, vitamin B12 ve vitamin D düzeylerinin kontrol grubuna göre kıyaslanarak incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamıza Aralık 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında DVT saptanan 97 hasta ve DVT'si olmayan 91 birey alındı. Hasta ve kontrol grubunun serum vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri ile klinik ve diğer tetkik sonuçları hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından fark saptanmadı. Serum vitamin D (19.64±8.68 vs 23.63±7.99, p<0.001) ve vitamin B12 düzeyleri (252.94±101.17 vs 338.51±102.76, p<0.001) DVT'si olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Çok değişkenli analizde, vitamin B12 düzeyinin DVT için bağımsız prediktör olduğu saptandı. (OR=0.991, %95 CI; 0.987-0.995, p<0.001).

Sonuç: Vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri kanda kolaylıkla bakılabilen parametrelerdir. Çalışmamızda DVT olan hastalarda her iki vitamin düzeyi de düşük olarak bulundu. Özellikle DVT açısından risk faktörleri bulunan hastalarda, DVT gelişiminin olası basit bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B12, Vitamin D, Derin ven trombozu, Hiperhomosisteinemi

Abstract

Background: Deep vein thrombosis (DVT) is an important cause of mortality and morbidity and may be associated with many different causes. Autoimmune diseases, malignancies, previous major surgical interventions, immobility, hyperhomocysteinemia and some metabolic diseases predispose to DVT. There are studies suggesting that vitamin B12 and vitamin D deficiency, which affect homocysteine metabolism, may be associated with the development of DVT. In our study, we aimed to compare vitamin B12 and vitamin D levels in patients with DVT compared to the control group.

Materials and Methods: Between December 2015 and December 2020, 97 patients with DVT and 91 individuals without DVT were included in our study. Serum vitamin B12 and vitamin D levels, clinical and other examination results of the patient and control groups were evaluated retrospectively from the hospital information system.

Results: There was no difference in demographic characteristics between the patient and control group included in the study. Serum vitamin D (19.64±8.68 vs 23.63±7.99, p<0.001) and vitamin B12 levels (252.94±101.17 vs 338.51±102.76, p<0.001) were found to be significantly lower in the group of DVT. In multivariate analysis, vitamin B12 level was found to be an independent predictor for DVT. (OR=0.991, 95% CI; 0.987-0.995, p<0.001).

Conclusions: Vitamin B12 and vitamin D levels can be easily measured in the blood. In our study, both vitamin levels were found to be low in patients with DVT. It can be used as a possible simple indicator of the development of DVT, especially in patients with risk factors for DVT.

Keywords: Vitamin B12, Homocysteine, Vitamin D, Venous thrombosis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Serhat ÇALIŞKAN

Kocasınan Merkez, Karadeniz Cd. No:48,
34186 Bahçelievler/İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: drserhat07@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 27.01.2022

Kabul tarihi / Accepted: 18.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1063465

Giriş

Venöz tromboemboli (VTE), pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozunun (DVT) oluşturduğu klinik bir tablo olup kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde görülme insidansı 60 yaş üzerinde % 0.1 olup en sık alt ekstremitelerde derin venlerinden kaynaklanmaktadır (1). VTE, genetik faktörünün dışında otoimmün hastalıklar, maligniteler, geçirilmiş major cerrahi girişimler, immobilitate, hiperhomosisteinemi ve sigara kullanımı gibi faktörlerin etkin olduğu multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (2).

Vitamin D, yağda eriyen vitamin olup bir kısmı besinlerle alınsa da vücudun ihtiyacının çoğunluğu deride sentezlenmektedir. Esas etkisini kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinden göstermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda otoimmün hastalıklar, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyöz hastalıkların gelişiminde vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin etkisi olduğu saptanmıştır (3).

D vitamini miyokard ve endotel üzerindeki reseptörleri üzerinden kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır. Vasküler düz has hücrelerinde proliferasyonu inhibe eder ayrıca nitrik oksit üretimini arttırması ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe etmesi ile antiaterosklerotik etki göstermektedir (4). D vitamini endotelde, vasküler düz kas hücrelerinde ve miyositlerde bulunan VDR reseptörü ile trombojenik aktivite üzerinde etkili olmaktadır (5). Literatürde özellikle gebelik döneminde D vitamini takviyesinin DVT gelişimini azaltacağını söyleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca D vitamini düzeyinin azalması ile plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeylerinde artış olacağı bildirilmektedir (6).

Metiyonin döngüsünün ara ürünü olan homosistein bir esansiyel aminoasittir. Yapılan çalışmalar da koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, inme ve venöz tromboembolizm ile homosistein konsantrasyonları arasında bir ilişkinin varlığını gösterilmiştir (7). Artmış homosistein düzeyinin en sık kazanılmış sebepleri folik asit ve B12 vitamin eksikliğidir. Yüksek homosistein düzeylerinin sonucu meydana gelen homosistein oksidasyonu ile oluşan hidrojen peroksitin meydana getirdiği endotel sitotoksitesi, prostasiklin ve nitrik oksit inhibisyonu, faktör V ekspresyonundaki artış ve protein C inaktivasyonu vasküler hasarın ve venöz trombozun olası mekanizmalarıdır (8).

DVT tedavi edilmediği takdirde pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve post-trombotik sendrom gibi morbidite ve mortalitesi yüksek komplikasyonlara sebep olmaktadır. Bu sebeple doğru tedavi kadar risk altındaki bireylerin saptanması ve korunması da önemlidir. Bu konuya katkı sağlamak için bizde çalışmamızda retrospektif olarak DVT'si olan hastalarda kan vitamin B12 ve vitamin D düzeylerini kontrol grubuna göre kıyaslayarak irdelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Aralık 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemiz kardiyo-
loji ve kalp damar cerrahisi polikliniklerine bacak ağrısı şik

kayeti ile başvuran, fizik muayene bulguları ve venöz doppler ultrasonografi incelemesi sonucu DVT saptanan 97 hasta ile tetkiklerinde DVT saptanmayan 91 birey çalışmaya alındı.

Çalışmamız Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu izni ile gerçekleştirildi (Tarih: 21.06.2021, Karar No: 2021-12-05). Hasta bilgileri ve laboratuvar tetkikleri hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak incelendi. Tanı anında, otoimmün hastalığı olanlar, malignitesi olanlar, trombofili tanılılar, oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi alanlar, immobil hastalar, son 3 ay içinde cerrahi girişim yapılanlar, 3 ay içerisinde travma öyküsü olanlar, anamnezde daha önce DVT öyküsü olanlar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda her iki alt ekstremitede doppler ultrasonografi incelemesi renkli doppler ultrasonografi cihazı (Hitachi HI Vision Preirus) ile yapıldı. Trombüsün direkt görülmesi, doppler ile akım gözlenmemesi, ven çapının genişlemesi, cihazın probu ile kompresyona yanıt alınamaması ve augmentasyon cevabı olmaması DVT için tanı kriteri olarak kabul edildi.

Vitamin D seviyesini değerlendirmek için 25-hidroksi (OH) vitamin D düzeyleri ölçüldü. 25 (OH) D düzeyleri 20 ng/mL'nin altındaysa eksiklik; 20 ng/mL ile 30 ng/mL arasındaysa yetersizlik; 30 ng/mL veya üzerindeyse normal düzeyde olarak kabul edildi (9).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test ile koşul sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Risk faktörleri Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. Kesim değeri incelemesi ROC Curve Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma hastalarının demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmamıza toplam 188 hasta dahil edildi. Hastaların 97'si DVT kolunda, 91'i ise kontrol grubunda yer aldı. Cinsiyete göre DVT kolundaki hastaların 49 (%50.5)'u erkek, kontrol grubundaki hastaların 42 (%46.2)'si erkek idi. DVT'na sahip hastaların yaş ortalaması 62.84±14.21 iken kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 59.91±12.21 idi. DVT ve kontrol grubu karşılaştırıldığında demografik veriler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Hematolojik parametreler açısından incelendiğinde DVT ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum yüksek dansiteli kolesterol (43.85±9.83; 69.26±63.34 p<0.001), D vitamini (19.64±8.68; 23.63±7.99 p<0.001) ve B12 vitamin seviyeleri (252.94±101.17; 338.51±102.76

$p < 0.001$) DVT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Diğer veriler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

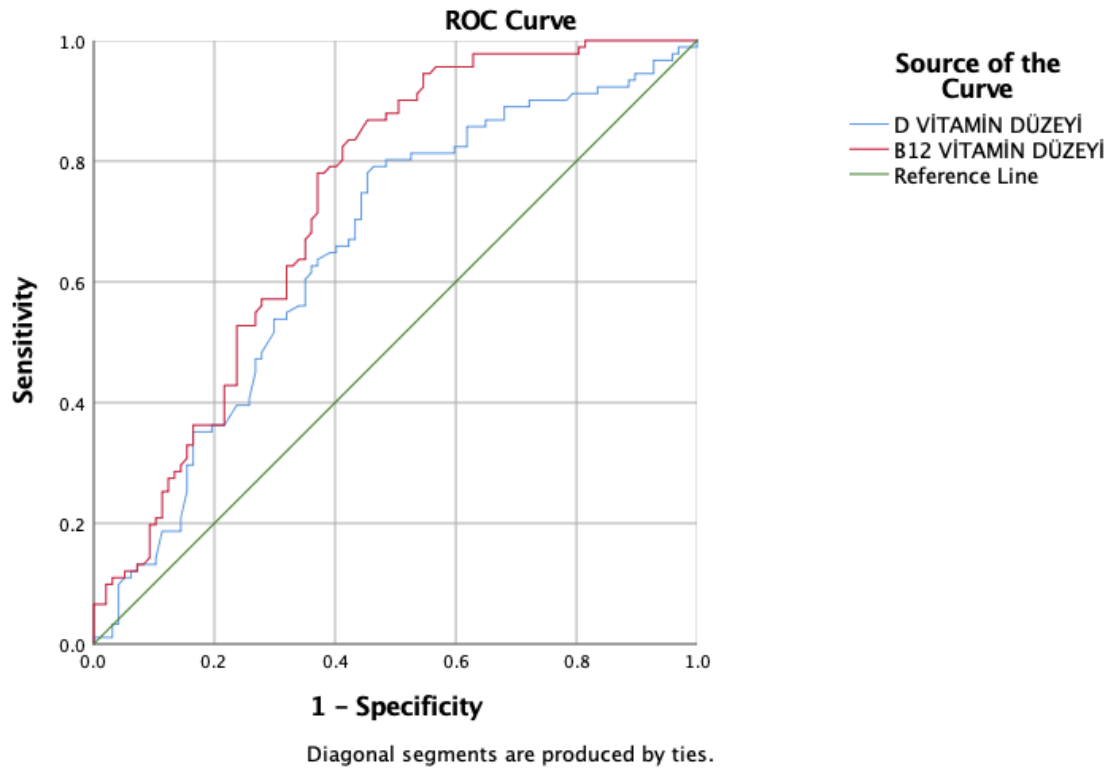
	DVT Grup (n=97)	Kontrol Grup (n=91)	P
Yaş, yıl	62.84±14.21	59.91±12.21	0.133
Cinsiyet, Kadın (%)	48 (49.5%)	49 (50.5.0%)	0.550
Erkek (%)	49 (50.5%)	42 (46.2%)	
Sigara (%)	20 (20.6%)	14 (15.4%)	0.351
Diyabet (%)	22 (22.7%)	26 (28.6%)	0.355
Hipertansiyon (%)	37 (38.1%)	38 (41.8%)	0.613
Hiperlipidemi (%)	18 (18.6%)	25 (27.5%)	0.146
Koroner Arter Hastalığı (%)	20 (20.6%)	20 (22%)	0.820

DVT: Derin ven trombozu

Hastaların 72'sinde (DVT grubunda 52 hasta, kontrol grubunda 20 hasta) vitamin D eksikliği, 85'inde (DVT grubunda 31 hasta, kontrol grubunda 54 hasta) vitamin D yetersizliği tespit edildi. 31 hastanın (DVT grubunda 14 hasta, kontrol grubunda 17 hasta) D vitamini düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Gruplara göre D vitamini sınıflamaları istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,001$) (Tablo 3).

Tablo 4'de DVT'nu predikte eden faktörlerin değerlendirildiği çok değişkenli analiz görülmektedir. Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda B12 vitamini (OR=0.991; %95 CI, 0.987-0.995; $p < 0.001$) ve yüksek dansiteli kolesterol (OR=0.930; %95 CI, 0.896-0.966; $p < 0.001$) DVT için anlamlı prediktör faktör olarak saptandı.

B12 vitamin değerinin 276,5 ve altında olduğu değerler %70.3 sensitivite, %63.9 spesifite ile DVT ile ilişkili tespit edildi (AUC=0.731 %95 CI 0.659-0.803, $p < 0.001$). D vitamini dağılım aralığının DVT'nu predikte ettiği kesim değeri %63.7 sensitivite, %62.9 spesifite ile 21.8 olarak saptandı (AUC=0.654 %95 CI 0.576- 0.733, $p < 0.001$) (Şekil 1).



Şekil 1: Vitamin B12 ve Vitamin D düzeylerinin derin ven trombozu gelişimini öngördürmedeki ROC curve analizi

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar verileri

	DVT grup (n=97)	Kontrol grup (n=91)	p
	Ort.±SD	Ort.±SD	
T.Kolesterol (mg/dl)	214.18±35.75	211.24±42.51	0.608
LDL(mg/dl)	132.74±29.96	127.91±42.84	0.457
HDL (mg/dl)	43.85±9.83	69.26±63.34	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	159.49±82.95	145.05±76.43	0.217
Beyaz Küre (103/µL)	7.75±2.72	7.63±1.82	0.725
Platelet (103/µL)	234.98±76.19	245.6±65.81	0.309
Hemoglobin (gr/l)	13±1.77	13.16±1.42	0.511
Kreatin (mg/dl)	0.82±0.22	0.79±0.19	0.302
Magnezyum (mg/dl)	1.98±0.19	2.01±0.17	0.275
Kalsiyum (mg/dl)	9.46±0.37	9.50±0.41	0.792
Potasyum (mmol/l)	4.41±0.43	4.32±0.31	0.074
B12 vitamin seviyesi (ng/l)	252.94±101.17	338.51±102.76	<0.001
25(OH)D seviyesi (ng/ml)	19.64±8.68	23.63±7.99	< 0.001

T.Kolesterol:Total Kolesterol, LDL: Düşük dansiteli kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli kolesterol 25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D, DVT: Derin ven trombozu

Tablo 3. Vitamin D düzeylerinin gruplar arası dağılımı

	DVT Grup (n=97)	Kontrol Grup (n=91)	p
25(OH)D < 20 ng/ml	52 (53.6%)	20 (22%)	0,001
25(OH)D = 20-30 ng/ml	31 (32%)	54 (59.3%)	
25(OH)D > 30 ng/ml	14 (14.4%)	17 (18.7%)	

25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D, DVT: Derin Ven Trombozu

Tablo 4. Derin ven trombozu çok değişkenli logistik regresyon analizi sonuçları

	p	OR (95% C.I.)
Yüksek Dansiteli Kolesterol	<0.001	0.930 (0.896-0.966)
Vitamin B12 Düzeyi	<0.001	0.991 (0.987-0.995)
Vitamin D Düzeyi	0.284	0.978 (0.940-1.018)

Tartışma

Çalışmamızın ana bulgusu, DVT gelişen hastalarda kontrol grubuna göre vitamin B12 ve vitamin D düzeyinin daha düşük olduğudur. Ek olarak çok değişkenli analizlerde vitamin B12 düzeyinin düşük olması DVT gelişiminin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bulduk.

DVT olguları çoğu zaman sessiz seyrettiği için hayatı tehdit edici boyuta gelene kadar farkına varılmayabilir. İnme ve miyokard enfarktüsünden sonra en sık görülen üçüncü kardiyovasküler hastalıktır (10). Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi tanı yöntemlerinin yaygınlaşması ve hastaların hastaneye ulaşımının kolaylaşması sonucunda bu hastalara tanı gecikmemektedir. İmmobilite, malignansi, oral kontra

septif kullanımı, son 3 ay içerisinde geçirilen travma ve cerrahi öyküsü, gebelik, antifosfolipid sendromu gibi edinsel risk faktörlerinin yanında yapılan bazı çalışmalarda B6, B12 ve D vitaminini eksikliklerinin de DVT gelişiminde rol alabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda 25 (OH) D ve B12 vitamin düzeyleri ile DVT gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Aralarındaki ilişki ters yönlüdür. 25 (OH) D ve B12 vitamin düzeyleri azaldıkça DVT gelişim riski artmaktadır. Bu da D vitamini ve B12 vitamini eksikliğinin venöz tromboz için risk faktörü olarak tanımlayan literatürdeki çalışmalar ile uyumludur.

Güneş ışığına maruziyetinin azalması ve beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler nedeniyle D vitamini eksikliği tüm dünyada küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde de D vitamini eksikliği önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (11). Türk popülasyonunda 8161 kişinin dahil edildiği bir çalışmada D vitamini düzeyleri hastaların sadece %11.3'ünde normal (30-80 ng/mL) saptanmıştır (12). Esas etkisini kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde gösterse de, son yıllarda yapılan birçok çalışmada endotel, immün sistem, kanser hücreleri ve birçok organda vitamin D reseptörünün saptanması iskelet sistemi dışında birçok hayati fonksiyonla ilişkilendirilmiştir. D vitamini eksikliği ve yetersizliği, kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok kronik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (3).

İnflamasyon yanıtında artış, endotel disfonksiyonu, platelet ve koagülasyon kaskadındaki artış VTE patogenezinde rol oynamaktadır. İmmün sistem üzerinde vitamin D reseptörünün saptanmasından sonra vitamin D'nin immün sistem üzerindeki fizyolojik etkilerini açıklamak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Vitamin D immün sistemde rol oynayan hücreler üzerinde etki ederek IL-2, IL-6, TNF- α ve C-reaktif protein üretimini azaltırken, IL-10, IL-4 ve IL-5 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin üretimini arttırmaktadır. Artmış inflamasyondan etkilenen kemik iliğinden aktive olmuş megakaryositler dolaşım sistemine salınmaktadır. Ayrıca D vitamini eksikliğinde trombomodulin ve plazminojen aktivatör inhibitör Tip-1 seviyelerinde meydana gelen değişiklikler ile tromboziste artış izlenmiştir (13). Vitamin D düzeylerinin azalması yukarıda saymış olduğumuz olası patolojik süreçler ile DVT'na neden olabilir. Çalışmamızda DVT'ü olan grupta vitamin D düzeyinin düşük saptanmış olmamız bunu desteklemektedir.

Khademvatani ve arkadaşlarının 167 kişilik çalışmalarında düşük serum 25(OH)D seviyeleri ile idiyopatik DVT arasında ilişki olduğunu göstermiştir (14). Yine başka bir çalışmada Moscarelli ve arkadaşları renal transplant yapılan hastalarda D vitamini seviyeleri ile VTE gelişim riski arasındaki ilişkiyi araştırmış ve DVT gelişen grupta kontrol grubuna göre D vitamini seviyelerini anlamlı olarak düşük saptamışlardır (15). Ekvatordan kutuplara doğru gidildikçe kardiyovasküler hastalık oranlarında saptanan artış bazı araştırmacılar tarafından güneş ışınlarından daha az faydalanılması sonucu meydana gelen D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan büyük çaplı başka bir çalışmada Kopenhag'da yaşayan 18 791 hasta 30 yıl boyunca takip edilmiş ve 950 hastada VTE tanısı saptanmıştır. VTE gelişen grupta serum 25(OH)D seviyeleri daha düşük saptanmış, bu durum yaz ve kış aylarında ki mevsimler değişimleri sonucu azalan serum 25(OH)D seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (16). Diğer taraftan bu çalışmaların aksine 6021 hastanın 10 yıl boyunca takip edildiği başka bir çalışmada serum 25(OH)D seviyeleri yüksek olan hastalar ile düşük olan hastalar arasında VTE gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (17).

D vitamini eksikliği, endotelial adezyon molekülleri ekspresyonu ve damar düz kas proliferasyonu ile makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünde meydana gelen artış sonucu

endotel fonksiyonlarında bozulma meydana getirerek aterosklerozu hızlandırır ve vasküler hastalıklar için risk faktörü oluşturmaktadır. 25(OH) D düzeyleri 15 ng/mL'den düşük olanlar ile 30 ng/mL'den yüksek olanlar hastaların karşılaştırıldığı 18 225 hastadan oluşan bir çalışmada 25(OH) D düzeyleri düşük olan grupta miyokard infarktüsü riskinin arttığı saptanmıştır (18).

Suda çözünebilir bir vitamin olan B12 insan vücudunda üretilmediğinden diyetle alınması gerekmektedir. Vitamin B12 eksikliğinin en sık sebepleri diyetle yetersiz alım ve gastrointestinal sistemde emilim yetersizliğidir. Vitamin B12, homosisteinin metiyonine dönüşümünde rol alan metiyonin sentaz enzimi için kofaktör olarak rol almaktadır. Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ara bir aminoasittir. B12 vitamini ile homosistein düzeyleri arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (19, 20). B6 ve B12 vitaminleri homosisteinin atılımı, dönüşümü gibi tüm yollarda etkindir (20). Yüksek homosistein düzeyi, birçok mekanizma ile endotelial hücreler üzerinde hasara neden olarak aterojenik özellik kazanmaktadır. İlk olarak 1969 yılında Mc Cully tarafından homosistein ile ateroskleroz arasındaki ilişki tanımlandıktan sonra yapılan birçok çalışma sonucunda yüksek homosistein seviyeleri kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (21). Literatürde kardiyovasküler risk azaltılması için homosistein düzeyinin düşürülmesinin faydası olabileceği belirtilmektedir, bu konuda tartışmalar mevcuttur. Vitamin B12 ile homosistein değerlerini düşürerek vasküler endotel fonksiyonlarında düzelme görülmüştür (20). Ancak yine de bu konuda yapılan çalışmalar yetersizdir.

Homosisteinin ootooksidasyonu sonucu oluşan superoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen deriveleri doğrudan endotel hasarına yol açmakta ve endotelial nitrik oksit sentezini azalmaktadır (22). Ayrıca homosistein, koagülasyon faktörlerinden faktör V, faktör X ve faktör XII aktivasyonunu hızlandırır, heparan sülfat salınımını ve protein C aktivasyonunu baskılayarak protrombotik bir ortam yaratır (23). Homosistein yüksekliğinin hem arteriyel hem de venöz tromboz riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda homosistein düzeyleri ile tromboz oluşumu ile klinik veren miyokardiyal enfarktüs, iskemik inme ve pulmoner emboli gibi birçok hastalıkla arasında ilişki olduğu saptanmıştır (24, 25, 26). Ayrıca 9 çalışmayı içeren bir meta-analizde yüksek homosistein ve DVT arasında bir ilişki bulunmuştur (27). Çalışmamızda vitamin B12 düzeyinin DVT gelişen hastalarda düşük olması literatür ile uyumludur. Ayrıca çalışmamızda düşük vitamin B12 düzeyinin DVT gelişiminde bağımsız bir prediktör olduğunu saptadık. Azalmış vitamin B12 düzeyi homosistein metabolizması üzerinden DVT'ye neden olmuş olabilir. Çalışmamızda ayrıca homosistein düzeylerine bakılmış olsaydı bu mekanizma ile ilgili daha net bir açıklama yapmamızı sağlayabilirdi.

Çalışmamızda bir takım kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamızın ana kısıtlılığı çalışma grubunun küçük olması ve çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Ayrıca çalışmada homosistein düzeylerinin ölçülmemiş olması çalışmamızın diğer

kısıtlılığıdır. Bu konuda, hasta sayısının daha fazla olduğu ve uzun dönem takiplerin yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak, vitamin B12 ve vitamin D düzeyi biyokimyasal analizler ile kolaylıkla elde edilebilen parametrelerdir. Bu çalışmada, DVT'si olan hastalarda kontrol grubuna göre serum vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. DVT gibi ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilen bir hastalık öncesi riskli grupta bu vitamin düzeylerinin bakılması ve eksikliği olan hastalara replasman yapılması uygun bir tedavi modalitesi olabilir.

Etik onam: Çalışmamız Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu izni ile gerçekleştirildi (Tarih: 21.06.2021, Karar No: 2021-12-05).

Yazar Katkıları:

Konsept: S.Ç.

Literatür Tarama: F.B.

Tasarım: S.Ç., M.A.

Veri toplama: S.Ç., M.A.

Analiz ve yorum: F.G.

Makale yazımı: S.Ç., M.A.

Eleştirel incelenmesi: S.Ç., M.A., F.G.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

- Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *MJA* 2005;182:476-81.
- Heit JA. Venouse thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005;3:1611-17.
- Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66:182-94.
- Tare M, Emmett SJ, Coleman AH, Skordilis C, Eyles DW, Morley R, et al. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. *J. Physiol. (Lond.)* 2011, 589, 4777-86.
- Akar N, Yılmaz E, Akar E, Avcu F, Cin Ş. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombosis patients with and without FV 1691 GA. *Thromb Res* 2000; 97(4): 227-30.
- Korkmaz UTK, Ersoy S, Yüksel A, Çelik H, Uçaroğlu ER, Velioglu Y, et al. Association between vitamin D levels and lower-extremity deep vein thrombosis: a case-control study. *Sao Paulo Med J.* 2021; 139(3):279-84.
- den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1):139-44.
- Aronow WS, Ahn C. Association between plazma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997; 80:1216-18.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018: 119-27
- Mahan CE, Holdsworth MT, Welch SM, Borrego M, Spyropoulos AC. Deep-vein thrombosis: A United States cost model for a preventable and costly adverse event. *Thromb Haemost* 2011;106(09):405-15.
- Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *Journal of endocrinological investigation.* 2000;23(3):173-7.
- Bozkaya G, Örmən M, Bilgili S, Aksit M. D vitamini için güneşten yeterince faydalaniyor muyuz? *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2017; 15(1): 24-9.
- Bouillon R, Carmeilet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luederer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
- Khademvatani K, Seyyed-Mohammadzad MH, Akbari M, Rezaei Y, Eskandari R, Rostamzadeh A. The relationship between vitamin D status and idiopathic lower-extremity deep vein thrombosis. *Int J Gen Med.* 2014 Jun 19;7:303-9.
- Moscarelli L 1, Zanazzi M, Bertoni E, Caroti L, Rosso G, Farsetti S, et al. Renin angiotensin system blockade and activated vitamin D as a means of preventing deep vein 127 thrombosis in renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 2011 May;75(5):440-50.
- Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18,791 participants. *J Thromb Haemost.* 2013;11(3):423-31.
- Brodin E, Lerstad G, Grimnes G, Brækkan SK, Vik A, Brox J, Set al. Serum levels of vitamin D are not associated with future risk of venous thromboembolism. The Tromsø Study. *Thromb Haemost.* 2013;109(5):885-90.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25OHD and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270(22):2693-8.
- Akgullu C, Huyut MA, Boyacioglu M, Guleş O, Eryılmaz U, Hekim T, et al. Nebivolol to attenuate the effects of hyper-homocysteinaemia in rats. *Atherosclerosis* 2015;240(1):33-9.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
- Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(14):6369-73.
- Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990;75:895-901.
- Aksoy M, Öç M, Aksoy Nur Ş. Bir Türk kohortunda plazma homocistein, folat ve B12 vitamini düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyol Dem Arş* 2000;28:475-80.
- Mcllroy SP, Dynan KB, Lawson JT, Patterson CC, Passmore AP. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke* 2002;33(10):2351-6.
- Karalezli A, Parlak ES, Kanbay A, Senturk A, Hasanoglu, HC. Homocysteine and Serum-Lipid Levels in Pulmonary Embolism.

Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2011;17(6):186-89.

27. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. Arch Intern Med 1998;158(19):2101-6.

Evaluation of Paranasal Sinus Volumes and Anatomic Variations in Patients With Rhinogenic Headache

Rinojenik Baş Ağrısı Olan Hastalarda Paranasal Sinüs Hacimlerinin ve Anatomik Varyasyonların Değerlendirilmesi

Alper DİLCİ¹ , Faruk Kadri BAKKAL¹ , Necat ALATAŞ¹ , Hakan YILMAZ² 

¹ Department of Otolaryngology, Usak University Faculty of Medicine, Uşak, Türkiye

² Department of Radiology, Usak University Faculty of Medicine, Uşak, Türkiye

Abstract

Background: Rhinogenic headache is a common finding that may occur due to features related to the nasal cavity and paranasal sinuses without any underlying rhinological disease. It is thought that paranasal sinus volumes and anatomical variations may have an effect on this symptom. The aim of this study is; to investigate the paranasal sinus volumes and remarkable anatomical variations in patients with rhinogenic headache.

Materials and Methods: Paranasal sinus tomography images and hospital files of 72 patients who were referred to the otolaryngology department were evaluated retrospectively. The volumes were calculated by the sinus volume index method and the presence of septal spur, concha bullosa, onodi cell, haller cell, agger nasi cell and paradoxical middle turbinate were evaluated as anatomical variations. As the control group, the data of 40 patients who were operated with open technique rhinoplasty for esthetic purposes were taken and the results were compared statistically.

Results: The frontal sinus volume index was 4.57 cm³ in the patient group and 6.02 cm³ in the control group, and this difference was statistically significant. No significant difference was found between the two groups in other paranasal sinus volumes. The presence of septal spur was observed more frequently in the patient group, and this result was found to be statistically significant. There was no significant difference between the two groups regarding other anatomical variations.

Conclusions: The low sinus volume may have an effect on the formation of rhinogenic headache. The presence of a septal spur may create a possible mucosal contact point, leading to rhinogenic headache.

Key Words: Headache, Paranasal sinus, Anatomic Variation, Volume

Öz.

Amaç: Rinojenik baş ağrısı; altta yatan herhangi bir rinolojik hastalık olmadan nazal kavite ve paranasal sinüslerle ilgili özellikler nedeniyle ortaya çıkabilen, yaygın bir bulgudur. Rinojenik baş ağrısının oluşumunda paranasal sinüs hacimleri ve anatomik varyasyonların etkisi olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı; rinojenik baş ağrısı olan hastaların paranasal sinüs hacimlerini ve sık karşılaşılan anatomik varyasyonların sıklığını ve bu parametrelerin bu bulgunun gelişimindeki etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Rinojenik baş ağrısı nedeniyle nöroloji bölümü tarafından kulak burun boğaz bölümüne yönlendirilmiş 72 adet hastanın paranasal sinüs tomografileri ve dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hacimler sinüs volüm indeksi metodu ile hesaplanmış ve anatomik varyasyon olarak septal spur, konka bülloza, onodi hücresi, haller hücresi, agger nasi hücresi ve paradoksik orta konka varlığı değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak estetik amaçla açık teknik rinoplasti ameliyatı yapılmış 40 adet hastanın verileri alınmıştır ve ortaya çıkan sonuçlar istatistiksel olarak kıyaslanmıştır.

Bulgular: Hasta grubunda frontal sinüs volüm indeksi 4,57 cm³, kontrol grubunda ise 6,02 cm³ olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer paranasal sinüs hacimlerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Anatomik varyasyon olarak sadece septal spur varlığı hasta grupta daha sık olarak gözlenmiş ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Diğer anatomik varyasyonlar ile ilgili her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Sonuç: Rinojenik baş ağrısı oluşumunda sinüs hacimlerinin azlığının bir etkisi olabilir. Septal spur varlığı olası bir mukozal kontakt noktası yaratarak rinojenik baş ağrısına yol açabilir.

Anahtar kelimeler: Baş ağrısı, Paranasal sinüs, Anatomik Varyasyon, Volüm

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Alper DİLCİ

Department of Otolaryngology,
Usak University Faculty of Medicine,
Usak, TURKEY 64300

E-mail: alperdilci@yahoo.com,

Received / Geliş tarihi: 31.01.2022

Accepted / Kabul tarihi: 19.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1066155

Introduction

Headache is one of the most common complaints in admissions to otolaryngology, neurology, internal medicine and emergency departments. Headache is an important public health problem and affects 1-2% of the general population (1). Almost all people experience a primary or secondary headache at least once in their lifetime. A primary headache is when the headache itself is the main problem and is not a symptom of another underlying disease. Secondary headaches occur due to another underlying disease or condition. Among the secondary headaches, rhinogenic headaches are a common entity and are frequently seen in routine outpatient admissions (2).

Rhinogenic headache; is a secondary headache syndrome that may be associated with some sinonasal conditions despite the absence of rhinosinusitis and other inflammatory diseases, hyperplastic mucosa, purulent discharge, nasal polyps or masses (3). Although the diagnosis, management and treatment protocol are still controversial, this headache syndrome is a branch of headache types defined by the International Headache Society (2). Some studies have suggested that rhinogenic headache may be associated with sinonasal mucosal contact points (4). On the other hand, there are some studies in the literature focusing on the relationship between anatomical sinonasal variations and rhinogenic headache (5). The volumes and aeration levels of the sinuses can also be classified in the spectrum of anatomical variations of the paranasal sinuses and may differ in most patients and cause some various clinical findings accordingly. There are many studies with various results about the etiology of rhinogenic headache. While some authors describe some cases with large and hyperaerated paranasal sinuses with a rhinogenic headache complaint; there are also some studies describing patients with low paranasal sinus volume complaining rhinogenic headache (6). Most of the time, etiologic causes and pathophysiologic mechanisms can not be clarified in patients presenting with rhinogenic headache. This situations leads to most patients are left untreated and it causes recurrent hospital admissions. Evaluation with paranasal sinus tomography should also be used in addition to the examination in patients who applied to the otolaryngology department with a preliminary diagnosis of rhinogenic headache. Anatomical variations of the paranasal sinuses, the volume and level of aeration of the paranasal sinuses can be evaluated significantly by computed tomography imaging of the paranasal sinuses. The aim of this study is to evaluate the possible relationship and effects of anatomical variations and levels of paranasal sinus volumes in patients with rhinogenic headache by evaluating the tomographic sections of patients who applied to the otolaryngology department.

Materials and Methods

Ethical approval was obtained for the study from the non-interventional clinical research ethics committee of Faculty of Medicine of Uşak University (Meeting date: 16.09.2021 ,

Application no: 168-168-11, Decision no: 11)

In this study, the images of paranasal sinus tomography and hospital files of 158 patients who applied to the otolaryngology department due to rhinogenic headache between January 2021 and December 2021 were evaluated retrospectively. These patients were referred to the otolaryngology department with a preliminary diagnosis of rhinogenic headache by the neurology department. Neurological evaluations of the patients and cranial imaging with magnetic resonance (MR) were performed by the neurology department, and no neurological disease was diagnosed to explain the headache. Patients with uncontrolled hypertension, visual disturbances, dentoalveolar complaints, and a history of previous nasal or paranasal surgery were excluded from the study.

In this study, images of paranasal sinus computed tomography (CT) and hospital files of 158 patients who applied to the otolaryngology department due to rhinogenic headache were evaluated. 86 patients were excluded from the study because of soft tissue hypertrophy, inflammatory images, and findings related to rhinosinusitis on paranasal CT images. The remaining 72 patients were included in the study. Sinus volumes and levels of aeration of the paranasal sinuses were evaluated by the sinus volume index method and frequently encountered remarkable anatomical variations were examined. Septal spur, concha bullosa, onodi cell, haller cell, agger nasi cell and paradoxical middle turbinate were chosen as the most common and remarkable anatomical variations and these variations were evaluated in tomographic sections in this study. As the control group, 40 patients who underwent open technique rhinoplasty surgery for aesthetic purposes are included in the study.

Examination of Paranasal CT Images

Paranasal CT imaging was performed at 40 mA and 120 kV, at a rotation speed of 1 second, and 1 mm thick sections were taken. Paranasal CT images were examined together with the otolaryngologist and radiologist, and the measurements were recorded with an agreement of two physicians. The sinus volume index method, which was defined by Barghouth et al. (7) in their study published in 2002, was used to calculate the paranasal sinus volumes. According to this method, the largest distances of the relevant paranasal sinus in sagittal, axial and coronal sections were measured. These measured distances were calculated according to the formula $SVI = \frac{1}{2} * A * B * C$ and sinus volume indices of the right maxillary, left maxillary, frontal and sphenoid sinuses were calculated (Figure 1). Due to the complex anatomical structure of the ethmoid sinuses, sinus volume index was not calculated and the ethmoid sinuses were not evaluated in this study.

Septal spur, concha bullosa, onodi cell, haller cell, agger nasi cell, paradoxical middle turbinate were examined as remarkable anatomical variations. Paranasal sinus tomographic sections were examined in all three planes, and the

existence of these variations was decided with the agreement of the radiologist and otolaryngologist.

Statistical analysis

IBM SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) program suitable for Windows was used for statistical analysis. The $p < 0.05$

value was accepted for statistical significance. For the statistical comparison of paranasal sinuses and sinus volume indices between groups, the t test used for independent groups was used. For the analysis of anatomical variation parameters, descriptive statistical methods of SPSS program and chi-square test were used.

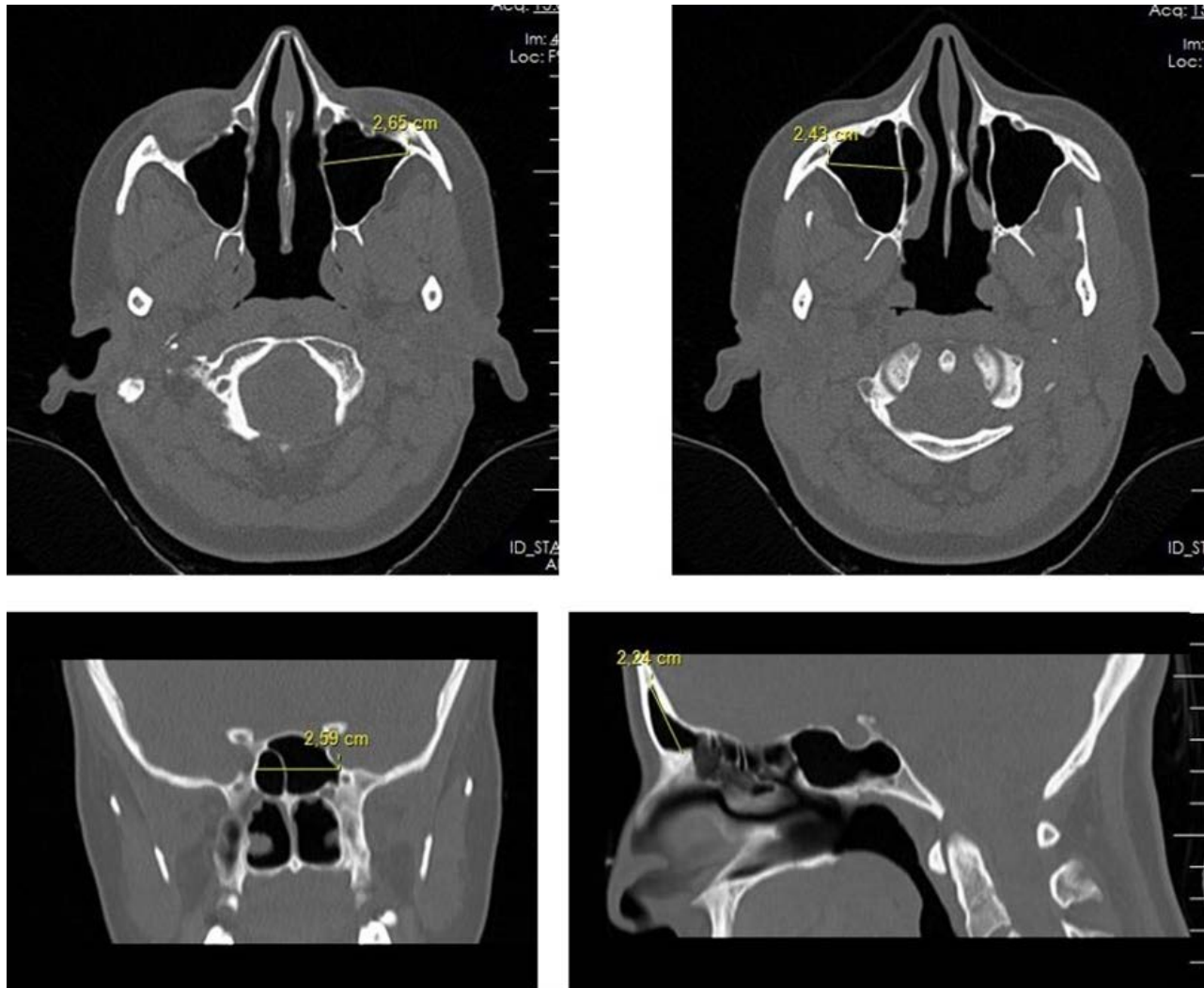


Figure 1: An example of measuring of largest lengths of the paranasal sinuses for calculating sinus volume indices in the coronal, axial, sagittal planes according to Barghouth G, et al method

Results

There were a total of 72 patients in the patient group in the study, and the mean age of the patients was 37.90 ± 6.27 years, 49 of them were female (68.05%) and 23 of them (31.94%) were male. In the control group, there were a total of 40 patients and the mean age of the patients was 27.46 ± 7.86 , 26 of them were female (65%) and 14 of them was male (35%).

The distribution of the mean, p and t values of the paranasal sinus volume indices in both groups are given in Table 1 with details.

Paranasal sinus volume indices were compared between both groups using an independent sample t test. The frontal sinus volume index was calculated as a lower value in the patient group than in the control group, and this was statistically significant. No statistically significant difference was observed between the two groups among other sinus volume indices. Although there was no statistically significant difference observed, the volumes of other paranasal sinuses were also measured to be lower level than the control group.

Table 1: Means of paranasal sinus volume indices in patient and control groups

Paranasal sinus	Patient Group (n=31)	Control Group (n=28)	p value	t value
Right maxillary sinus volume index	13,28 cm ³	14,40 cm ³	0,271	-1,52
Left maxillary sinus volume index	12,91 cm ³	14,45 cm ³	0,374	-1,97
Sphenoid sinus volume index	7,29 cm ³	8,54 cm ³	0,967	-2,55
Frontal sinus volume index	4,57 cm ³	6,02 cm ³	0,005	-3,48

The comparison of the right maxillary sinus volume index between the patient and control groups is presented in Figure 1, the comparison of the left maxillary sinus volume index is presented in Figure 2, the comparison of the sphenoid sinus volume index is presented in Figure 3 and the comparison of the frontal sinus volume index is presented in Figure 4. The presence of septal spur, concha bullosa, onodi cell, haller cell, agger nasi cell and paradoxical middle turbinate parameters as a remarkable anatomical variations were also investigated. The distribution of these

anatomical variations within the patient and control groups is summarized in Table 2 and the comparisons between the groups are shown in Figure 5.

The distribution of anatomical variations within the subject groups was statistically analyzed by multivariate analysis. Only the septal spur variation was observed more common in the patient group than in the control group, and this was statistically significant. No statistical difference was observed between the two groups of subjects regarding the distribution of other variations.

Table 2: Distribution of remarkable anatomical variations in patient and control groups

		Remarkable Anatomical Variations					
		Septal Spur	Concha Bullosa	Onodi Cell	Haller Cell	Agger Nasi Cell	Paradoxical Middle Turbinate
Type of Group	Patient	10	7	3	2	3	3
	Control	3	9	1	2	2	4

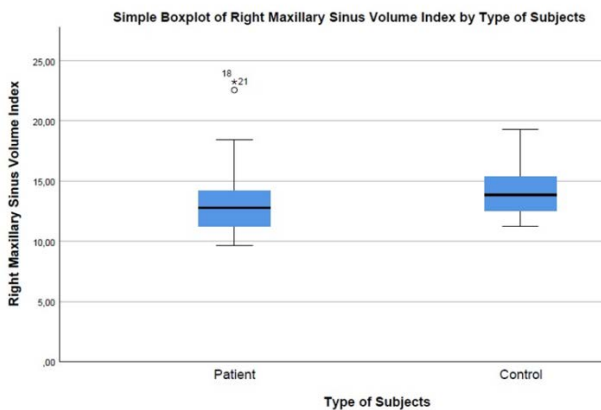


Figure 1. Box plot Figure showing the difference in right maxillary sinus volume index between patient and control groups.

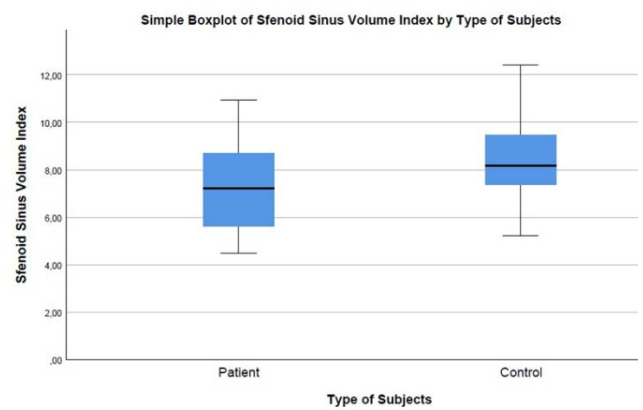


Figure 3. Box plot showing the difference in sphenoid sinus volume index between patient and control groups

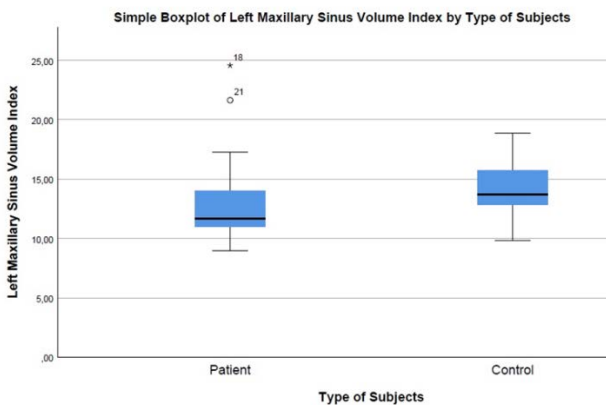


Figure 2. Box plot showing the difference in left maxillary sinus volume index between patient and control groups

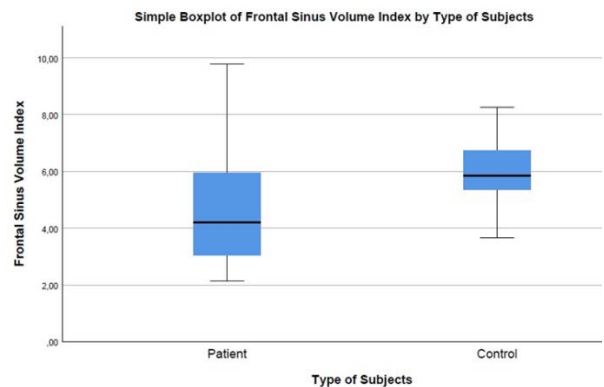


Figure 4. Box plot showing the difference in frontal sinus volume index between patient and control groups

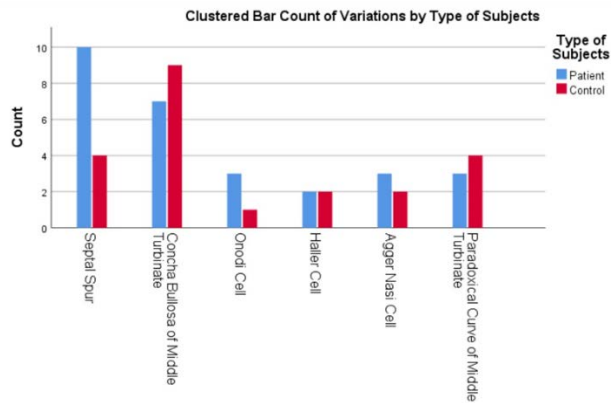


Figure 5. Comparison Figure of anatomical variations between groups.

Discussion

Sinus headache is a definition frequently used in clinical practice by many physicians, especially family physicians, emergency physicians and internists (8). Although it is named as a sinus headache believed to occur as a result of abnormalities in the sinonasal region, this type of headache was defined as rhinogenic headache by the International Headache Society (9). However, there is not any consensus on both diagnosis and treatment of this disease, and most clinicians can not manage such patients appropriately and inappropriate treatments can be observed in routine clinical practice (10). In patients with a preliminary diagnosis of rhinogenic headache, evaluation with paranasal sinus tomography has a major role in both diagnosis and treatment.

In this type of headache, there are no obvious signs of rhinosinusitis with the absence of sinonasal inflammation, hyperplastic mucosa, purulent discharge, sinonasal polyp or mass, and headache is concentrated in the paranasal sinuses. Any underlying cause can not be found and it can be considered as rhinogenic headache. Although the etiology of rhinogenic headache is often attributed to mucosal contact points in the literature, its etiology has not been fully enlightened (11). In addition to mucosal contact points, the volume and aeration levels of the paranasal sinuses are another issues that are emphasized in the etiology of this disease (12). There are some studies focusing the large and hyperaerated paranasal sinuses with rhinogenic headache, on the other hand there are also some studies resulting the relationship with immature and low-volume paranasal sinuses with rhinogenic headache. As a result of these studies, a clear consensus has not been reached about this issue. In series of rhinogenic headache with low volume paranasal sinuses, headache was often attributed to secondary causes or possible mucosal contact points. In the series of rhinogenic headache with high volume paranasal sinuses, it was thought that headache might be caused by the compression of the large paranasal sinuses on the dura and frontal lobe (13). In our study, paranasal sinus volumes were calculated with the sinus volume index method as defined by Barghouth G. et al. This method is accurate, fast, easy and inexpensive

method for calculating the paranasal sinus volumes although there are other methods in which additional software and reconstruction techniques should be needed (7). In our study, a statistically significant decrease was found only in frontal sinus volumes in patients with rhinogenic headache. Although the results of other paranasal sinus volume comparisons are not statistically significant, the volume of sinuses are lower in the patient group than in the control group. These findings suggest that low paranasal sinus volumes may be a factor for rhinogenic headache. Aydemir L et al. also described a relationship of low volumes of total sinus, frontal sinus, and maxillary sinus in patients with rhinogenic headache (12). In this study, similar to that article, low frontal sinus volumes were detected in the patient group. It can be thought that low paranasal sinus volumes may be related to the etiology of rhinogenic headache. Deterioration of mucociliary activity, easily occlusion of the ostium and the formation of a possible mucosal contact point due to underdeveloped sinuses may be the potential reasons for causing rhinogenic headache in the patients with low paranasal sinus volumes. In some case series, it has been shown that hyperaerated frontal sinuses are associated with rhinogenic headache. Etiologically, it has been stated that insufficiency of mucociliary activity in large sinuses and vacuum effect of this aeration may result the headache (14). After surgery of cases with frontal bossing or pneumatocele due to excessive volume of paranasal sinus, it was observed that headache was subjectively decreased, but it still persists. Subjectively, the decrease in headache can also be attributed to the placebo effect due to surgery in patients (15).

Another important factor investigated in the etiology of rhinogenic headache is anatomical variations. In this study, the most common and remarkable paranasal sinus and nasal cavity variations were examined. According to this study, only the presence of septal spur was observed more frequently in the patient group than in the control group and this result is statistically significant. Other anatomical variations such as concha bullosa, haller cell, agger nasi cell, onodi cell and paradoxical middle turbinate were observed in similar numbers in both the patient group and the control group. Septal spur is usually associated with septal deviation and may cause stenosis and mucosal contact point in the nasal cavity, and it is thought that it may cause rhinogenic headache depending on these mucosal contact points (16). It is hypothesized that rhinogenic headache may be occurred by the polymodal receptors of the afferent nerves of the maxillary and ophthalmic branches of the trigeminal nerve at the mucosal contact points and by the substance P secreted from the contact points (17). Also; It has been shown that the severity and frequency of headaches are reduced when the mucosal contact points in the nasal cavity are surgically corrected (18). It is thought that agger nasi cell, concha bullosa, onodi cell, haller cell and paradoxical middle turbinate may also create a possible mucosal contact point and cause rhinogenic headache (19). However, the fact that similar anatomical variations can be observed in patients without any

symptoms leads to this issue has not been fully enlightened with details. In order to better explain the relationship between anatomical variation and rhinogenic headache, prospective studies with more subjects are required.

According to this study, it can be concluded that paranasal sinus volumes and anatomical variations may be associated with rhinogenic headache. In this study, low volume frontal sinus and septal spur was found to be statistically significant as anatomical variation may be related to rhinogenic headache etiology. However, the retrospective nature of the study and the small number of patients are major limitations of this study. Therefore, multidisciplinary, prospective studies involving more subjects are needed to examine these relationships in more detail. In addition, grading the severity of rhinogenic headache and examining this change according to the results of the patients who underwent surgery will contribute to obtaining new information on this issue.

Conclusion

Rhinogenic headache is a symptom that is observed quite frequently in clinical practice and a clear consensus has not been reached in its diagnosis and treatment. The etiological causes of rhinogenic headache have not been fully defined with details. There are studies in the literature suggesting that the variations in the paranasal sinus and the volumes of the sinuses may be effective in the development of this headache. In our study; only a low frontal sinus volumes was detected in patients with rhinogenic headache. In terms of anatomical variations, only the presence of septal spur was found to be associated with rhinogenic headache. It was thought that the presence of septal spurs could create a possible mucosal contact point, and that low frontal sinus volumes could easily disrupt mucociliary activity and cause headache with the effect of vacuum. In order to reveal the relationship between rhinogenic headache and these parameters more clearly, it is appropriate to conduct prospective, multidisciplinary studies involving large patient groups and examining the severity of headache.

Ethical Approval: Ethical approval was obtained for the study from the non-interventional clinical research ethics committee of Faculty of Medicine of Uşak University (Meeting date: 16.09.2021, Application no: 168-168-11, Decision no: 11)

Author Contributions:

Concept: A.D.

Literature Review: A.D., F.K.B.

Design : A.D., F.K.B., N.A.

Data acquisition: A.D., F.K.B., N.A.

Analysis and interpretation: A.D., F.K.B., H.Y.

Writing manuscript: A.D.

Critical revision of manuscript: N.A., H.Y., F.K.B.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4): 354-61.
- Olesen J. International Classification of Headache Disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(5): 396-97.
- Sollini G, Mazzola F, Iandelli A, Carabbio A, Barbieri A, Mora R, et al. Sino-nasal anatomic variations in rhinogenic headache pathogenesis. *J Craniofac Surg.* 2019;30:1503-1505.
- Wolf G, Saria A, Gamse R. New aspects of the autonomic innervation of human nasal mucosa. *Laryngol Rhinol Otol.* 1987;66:149-151.
- Senocak D, Senocak M. Sinonasal pathology and headaches. *Rhinology.* 2004;42:8-14.
- Kousoulis P, Hajioannou J, Florou V, Kretzas D, Korres G. Excessive paranasal sinuses and mastoid aeration as a possible cause of chronic headache. *Case Rep Otolaryngol.* 2013;2013:836064.
- Barghouth G, Prior JO, Lepori D, Duvoisin B, Schnyder P, Gudinchet F. Paranasal sinuses in children: size evaluation of maxillary, sphenoid, and frontal sinuses by magnetic resonance imaging and proposal of volume index percentile curves. *Eur Radiol.* 2002; 12:1451-1458.
- Cady RK, Dodick DW, Levine HL, et al. Sinus headache: a neurology, otolaryngology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:908-916.
- Patel ZM, Kennedy DW, Setzen M, Poetker DM, DelGaudio JM. 'Sinus headache': rhinogenic headache or migraine? An evidence-based guide to diagnosis and treatment. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:221-230.
- Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:638-645.
- Harrison L, Jones NS. Intranasal contact points as a cause of facial pain or headache: systematic review. *Clin Otolaryngol.* 2013;38:8-22.
- Aydemir L, Doruk C, Caytemel B, Sahin B, Sahin E, Celik M, Comoglu S, Türel MNK. Paranasal sinus volumes and headache: is there a relation? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276:2267-2271.
- Herzallah IR, Hamed MA, Salem SM, Suurna MV. Mucosal contact points and paranasal sinus pneumatization: Does radiology predict headache causality? *Laryngoscope* 2015;125:2021-2026.
- Kalavagunta S, Reddy KTV. Extensive maxillary sinus pneumatization. *Rhinology* 2003; 41: 113-117.
- Patel AC, Hammoudeh JA, Urata MM. Pneumosinus dilatans: a rare cause of frontal sinus expansion – case report and review of literature. *Journ of Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:2380-2386.
- Ferrero V, Allais G, Rolando S, Pozzo T, Allais R, Benedetto CJ. Endonasal mucosal contact points in chronic migraine. *Neurol Sci.* 2014;35:83-87.
- Stammlerberger H, Wolf G. Headaches and sinus disease: the endoscopic approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1988;97:3-23.
- Huang HH, Lee TJ, Huang CC, Chang PH, Huang SF. Non-sinusitis related rhinogenic headache: a ten-year experience. *Am J Otolaryngol.* 2008;29:326-332.
- Mehle ME, Kremer PS. Sinus CT scan findings in 'sinus headache' migraineurs. *Headache* 2008;48:67-71.