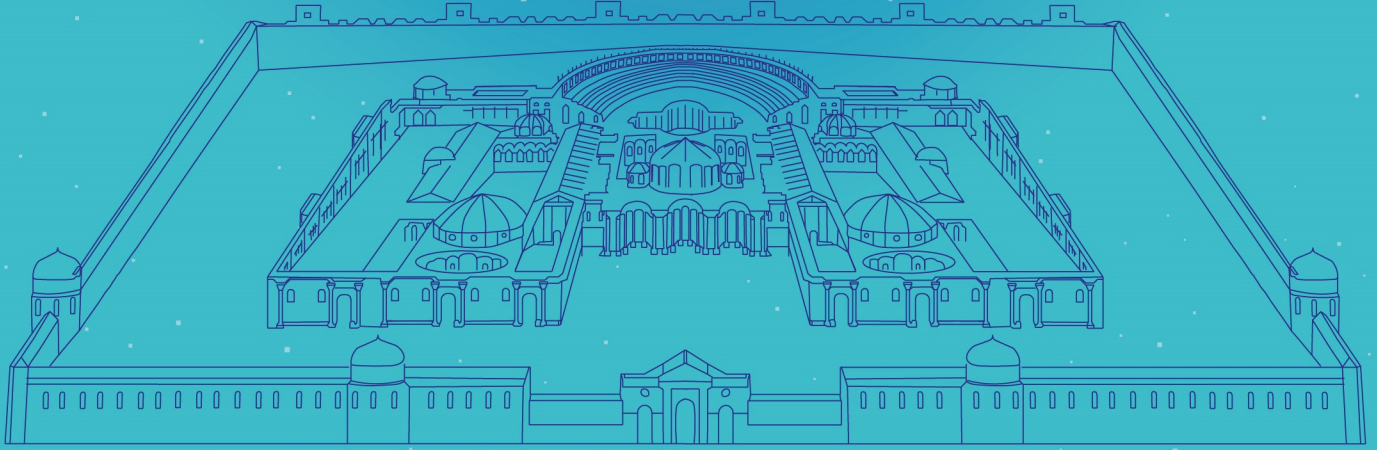




# *Acta Medica Nicomedia*

1996



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Süreli Bilimsel Yayınıdır.  
The Periodical Scientific Publication of Kocaeli University Faculty of Medicine.



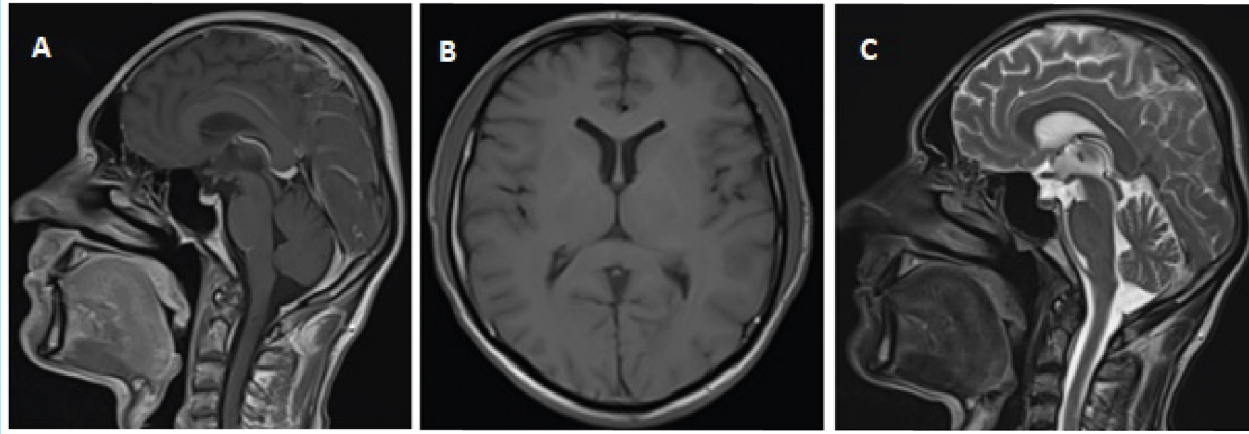


# Acta Medica Nicomedia

1996

Cilt: 5 - Sayı: 2 - Haziran 2022 / Vol: 5 - Issue: 2 - June 2022

Eski adı Kocaeli Üniversitesi Tıp Dergisi / Formerly Medical Journal of Kocaeli University  
e-ISSN: 2717-8994



## "Paraneoplastik Serebellar Sendrom"



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Süreli Bilimsel Yayınıdır.  
The Periodical Scientific Publication of Kocaeli University Faculty of Medicine.



# ACTA MEDICA NICOMEDIA

## Sayı Künyesi

Eski Adı 'Kocaeli Üniversitesi Tıp Dergisi'

*Formerly 'Medical Journal of Kocaeli University'*

Yılda üç sayı: Şubat, Haziran ve Ekim

*Three issues annually: February, June and October*

Yayın dili: Türkçe ve İngilizce

*Publishing Language: Turkish and English*

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

### İmtiyaz Sahibi | Privilege Owner

Prof. Dr. Sadettin Hülagü (Rektör), Kocaeli Üniversitesi Rektörlüğü Adına

### Baş Editör | Editor-In-Chief

Prof. Dr. N. Zafer Utkan, Kocaeli Üniversitesi

### Editörler | Editors

Prof. Dr. Nurettin Özgür Doğan, Kocaeli Üniversitesi

Prof. Dr. Murat Öztürk, Kocaeli Üniversitesi

Prof. Dr. Zuhâl Gündoğdu, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Uğur Demirsoy, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Önder Kara, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Mustafa Ümit Uğurlu, Marmara Üniversitesi

Doç. Dr. Tuğçe Demirtaş Şahin, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Eda Aktaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Eviç Zeynep Akgün, Kocaeli Üniversitesi

Uzm. Dr. Mustafa Çakan, İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık

Uygulama ve Araştırma Merkezi

Dr. Öğr. Üyesi Sibel Balcı, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Büşra Yılmaz Tuğan, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Esra Acar, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Özgür Doğa Özsoy, Kocaeli Üniversitesi

Dr. Mehmet Deniz Yener, Kocaeli Üniversitesi

Araş. Gör. Tuğcan Korak, Kocaeli Üniversitesi

**Türkçe Dil Editörü | Turkish Language Editor**

Dr. Öğr. Üyesi Cem Yılmaz Budan, Kocaeli Üniversitesi

**İngilizce Dil Editörü | English Language Editor**

Dr. Öğr. Üyesi Uğur Demirsoy, Kocaeli Üniversitesi

**Biyoistatistik Editörü | Editor in Biostatistics**

Prof. Dr. Canan Baydemir, Kocaeli Üniversitesi

**Etik Editörü | Editor in Publication Ethics**

Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Akpınar, Kocaeli Üniversitesi

**Mizanpaj | Grafik Tasarım**

Uğur Nişancı

**\*Editör ve Danışma Kurulu listelerindeki ünvan ve isimler, isimlerin alfabetik sırasına göre yazılmıştır.**

**Yayın Tarihi | Publication Date**

27.06.2022

**Yazışma Adresi | Correspondence**

Kocaeli Üniversitesi Batı Kampüsü

Araştırma Merkezi Binası, 1. Kat, 41001, Kocaeli

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>

E-posta: [actamednicomedia@kou.edu.tr](mailto:actamednicomedia@kou.edu.tr)

[nicomediamedj@gmail.com](mailto:nicomediamedj@gmail.com)

Tel: +90 (262) 303 70 04

# ACTA MEDICA NICOMEDIA

## KAPAK SAYFASI

## SAYI KÜNYESİ

i-iii

## İÇİNDEKİLER

iv

### A. Araştırma Makalesi

- **Effect of Short Multiwalled Carbon Nanotubes on *Escherichia Coli* K-12 Strain** 43-48

Tahsin Ertas, Bircan Dinc

- **The Relationship Between Malignancy and Primary Sjogren's Syndrome; Single Center Results** 49-55

Ozlem Ozdemir Isik, Ayten Yazici, Ayse Cefle

- **Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Metabolik Sendrom Farkındalık Düzeylerinin İncelenmesi** 56-60

Melih Metin Bulut, Simay Bozkurt, Ayşegül Yabacı, Emrah Yücesan

- **Evaluation of mir-145 and mir-146a as Potential Biomarkers for Diagnosis of Myelodysplastic Syndrome** 61-66

Seda Susgun, Onur Baykara, Emrah Yucesan, Dilhan Kuru, Basak Aslaneli Cakmak, Aysegul Yabaci, Seniz Ongoren Aydin, Ayhan Deviren, Yelda Tarkan Arguden

- **Comparison of Sensory Parameters and Balance in Patients with Hemiplegia** 67-73

Burhan Inan, Tuncay Colak, Mehmet Deniz Yener

### B. Olgu Sunumu

- **Görme Bulanıklığı ile Gelen ve Feokromasitoma Tanısı Konan 12 Yaşındaki Kız Çocuğunda Anestezi Yönetimi** 74-77

Mustafa Kemal Yıldırım, Fadimana Koyuncu

- **Hydatid Cyst Embolism Masquerading as Pulmonary Nodule: A Case Report** 78-81

Elmire Dervişoğlu, Sevtap Doğan, Nurettin Özgür Doğan

- **Testis Tümörüne Bağlı Ortaya Çıkan Paraneoplastik Serebellar Sendrom: Olgu** 82-84

Şeyma Erdoğan, Sena Destan Bünül, Aybala Neslihan Alagöz

### C. Derleme

- **Nötropenik Ateş ve Laboratuvar** 85-88

Selim Öncel



- **Sigara ve Konstipasyon İlişkisi İntestinal Bir Mit mi?** 89-92

Emir Avşar, Aynur Türeyen

## Research Article | Araştırma Makalesi

# EFFECT of SHORT MULTIWALLED CARBON NANOTUBES on *ESCHERICHIA COLI* K-12 STRAIN

## KISA ÇOK DUVARLI KARBON NANOTÜPLERİN *ESCHERİCHİA COLİ* K-12'YE ETKİSİ

 Tahsin Ertas<sup>1</sup>,  Bircan Dinc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Biophysics, Istanbul, Turkey <sup>2</sup>Bahçeşehir University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Istanbul, Turkey.



### Abstract

**Objective:** Multi-walled carbon nanotubes (MWNTs) are obtained by rolling up the graphene structure to form multi-walled cylindrical structures, find wide usage areas in different areas with their large surface areas, hydrophobicity, and high electron conductivity. Evaluation of antibacterial effects has become very important in recent years. In this study, it was aimed to evaluate the antibacterial effect of MWNTs on *E. coli* K12 strain, which are shorter than most of the MWNTs in the literature, which we have previously applied to different cell lines, nematodes, and which have a very limited toxic effect up to high concentrations.

**Methods:** Different concentrations ranging from 20 to 100 µg/ml were prepared from MWNTs and applied to *E. coli* K12 strain. Colony count, optical density measurement, and microscopic images were evaluated.

**Results:** Compared to control, it was observed that MWNTs affected the proliferation at every concentration from 10 µg/ml to 100 µg/ml, and the antibacterial effect was most pronounced at 50 and 100 µg/ml concentrations. There was no significant difference in inhibition dose between 10 and 20 µg/ml. Growth inhibition was observed to be greater than 20% after 90 minutes at high doses.

**Conclusion:** Bacteria grown in liquid and solid agar revealed different inhibition properties at low and high concentrations. Depending on the concentration, it was determined that the absorbance and viability values of *E. coli* cells decreased in both experiments. In addition, decreases in bacterial colonies, and the bacterial activity performed with DAPI staining and image analyzes are quite evident.

**Keywords:** Multi-walled carbon nanotube, *E. coli*, inhibition, density, antibacterial effect

### Öz

**Amaç:** Grafen yapının iç içe silindirik oluşturması ile elde edilen çok duvarlı karbon nanotüpler (ÇDNT), geniş yüzey alanları, hidrofobik yapıları, yüksek elektron iletkenlikleri ile geniş kullanım alanı bulmaktadırlar. Son yıllarda antibakteriyel etkilerinin değerlendirilmesi oldukça önemli hale gelmiştir. Buradaki araştırmada daha önce farklı hücre soylarına ve yuvarlak solucanlara uyguladığımız; yüksek konsantrasyonlara kadar oldukça sınırlı bir toksik etkiye sahip olduğunu bildiğimiz, literatürde bulunan ÇDNT çeşitlerinin çoğuna göre daha kısa ÇDNT'lerin, *E. coli* K12 üzerindeki anti bakteriyel etkisi değerlendirilmek istenmiştir.

**Yöntem:** ÇDNT'lerden 20 - 100 µg/ml aralığında değişen farklı konsantrasyonlar hazırlanmış ve *E. coli* K12'ye uygulanmıştır. Koloni sayımı, bakteriyel konsantrasyon ve mikroskopik görüntüler değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Kontrol ile karşılaştırıldığında 10 µg/ml'den 100 µg/ml'ye, her konsantrasyonda ÇDNT'lerin bakterilerin çoğalmasını etkilediği, 50 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarda en çok antibakteriyel etkinin ortaya çıktığı görülmüştür. 10 ve 20 µg/ml arasında, inhibisyon dozu olarak belirgin bir fark izlenmemiştir. Yüksek konsantrasyonlarda 90. dakikadan sonra çoğalma inhibisyonunun %20'den fazla olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Sıvı ve katı besiyerinde çoğaltılan bakteriler düşük ve yüksek konsantrasyonlarda farklı inhibisyon özellikleri ortaya çıkarmıştır. Konsantrasyona bağlı olarak *E. coli* K-12'nin absorbans ve canlılık değerlerinde azalma olduğu her iki deneyde de tespit edilmiştir. Ayrıca DAPI boyama ile ÇDNT uygulanan bakteri aktivitesinde ve mikroskopta yapılan görüntü analizlerinde de, nanotüp miktarındaki artışa bağlı olarak bakteri kolonilerindeki azalmalar oldukça belirgindir.

**Anahtar Kelimeler:** Çok duvarlı karbon nanotüp, *E. coli*, inhibisyon, yoğunluk, anti bakteriyel etki

\* Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Tahsin Ertas; Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Biophysics, Istanbul, Turkey

Phone/Telefon: +90 (542) 344 67 96 e-mail/e-posta: ertastahsin@gmail.com

Submitted/Başvuru: 08.04.2022

Accepted/Kabul: 17.05.2022

Published Online/ Online Yayın: 27.06.2022

## Introduction

Carbon nanotubes (CNTs) are nanomaterials broadly used in different fields due to their large surface areas, hydrophobic structures, high tensile strength, ultra-lightweight, thermal, and chemical stability, and electron conduction rates. Nanotubes are classified as single-walled carbon nanotubes (SWNT) and multi-walled carbon nanotubes (MWNT). The effects of CNTs used in industrial products and biosensors on the biological environment are considered one of the important research areas. In many studies in the literature, CNTs have been found to have strong antimicrobial effects. The antibacterial effect of CNTs depends on CNT concentration and length, bacterial species, bacterial concentration, and exposure time.<sup>1</sup> CNT size and surface area are important features for toxicity assessment. As CNTs decrease in size, their specific surface area increases, leading to increased opportunities for interaction and uptake by living cells. It has been shown that single-walled carbon nanotubes exhibit significant cytotoxicity in human and animal cells, while multi-walled carbon nanotubes exhibit relatively less toxicity.<sup>2</sup> On the other hand, biologically functionalized CNTs are more biocompatible due to the organic/biological nature of their functionality. For example, CNTs functionalized with poly-lysine and other biomolecules have shown negligible harm to the environment and the human body, respectively.<sup>3</sup> Additionally, in some studies conducted in recent years, studies on the antibacterial effects of CNTs draw attention. It has been observed that it has antibacterial effects on *E. coli* and *Streptococcus* and that SWNTs have a more effective antibacterial effect than MWNTs, due to the stronger Van der Waals forces.<sup>4</sup> It has been revealed that CNTs adsorb bacteria, inhibit the growth of *E. coli* through Van der Waals forces and package them into blocks.<sup>5-7</sup> According to the experimental results of Zhang et al., the antibacterial effect of SWNTs is less than that of MWNTs.<sup>8</sup> In this study, the antibacterial effects of short MWNTs were examined. Since nanotubes are used in biosensors, biomaterials, industrial products, and many different medical materials, examining their antibacterial effects will provide data for the prevention of resistant bacteria and infections.<sup>9</sup>

## Methods

### Characterization of Carbon Nanotubes

MWNTs were ordered from Nanografi. MWNTs synthesized by the chemical vapor deposition method, have a length of 0.5-2  $\mu\text{m}$ , an outer radius of 8 nm, and purity is greater than 96%. In addition, these CNTs were treated with  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (98%)/ $\text{HNO}_3$  (68%) (3/1) for 10 hours at 80  $^\circ\text{C}$  to functionalize, increase biocompatibility and form carboxyl groups on the surface. It was washed with distilled water until a neutral pH was obtained and dried. Before and after these processes, Raman and FTIR spectra were taken, and their characterization was made

with TGA and DSC measurements.<sup>10-12</sup> SEM and TEM images were taken from Zeiss® EVO LS 10 (SEM) and Hitachi® HT 7700 (TEM) systems at different resolutions.

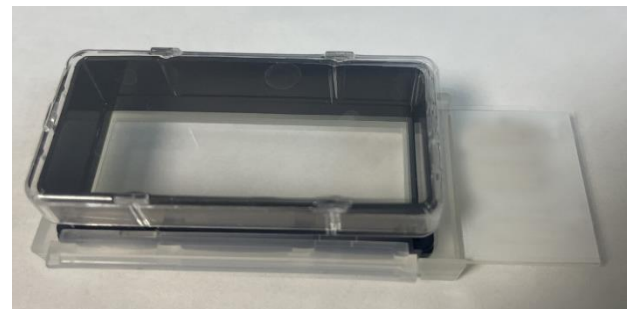
### Bacteria Strain

*E. coli*-K12 MG1655 strain was used in the experiments. 5  $\mu\text{l}$  of *E. coli* strains stored at -80  $^\circ\text{C}$  were taken and reproduced by keeping them in 5 ml of LB Broth at 37  $^\circ\text{C}$  at 250 rpm for 16 hours. Afterward, an optical density (OD) measurement was made. It was diluted with LB Broth to an OD of 0.6. Bacterial cells were placed in LB Broth containing MWNT at concentrations of 0, 10, 20, 50 and 100  $\mu\text{g/ml}$ , and OD was measured at 600 nm at intervals of 30 minutes for 2 hours 30 minutes (Shimadzu, UV2450). In addition, CNT was applied to LB solid agar at the same concentrations and dried, and the same number of bacteria was seeded on it. After 24 hours, bacteria were collected from this medium with physiological saline and again subjected to spectrophotometric measurement at 600 nm wavelength.

### DAPI Dying and Microscope Images

To visualize dead and viable bacterial cells in MWNT cell samples for 2 hours 30 minutes, the bacterial OD was measured. They were treated with MWNTs after the growth procedure in the previous step (LB Broth at 37  $^\circ\text{C}$  at 250 rpm for 16 hours). It was centrifuged for 5 minutes, at 8000 rpm. After the supernatant was discarded, it was treated with 200  $\mu\text{l}$  PBS, 20  $\mu\text{l}$  of DAPI dye in the dark, dropped onto the glass slide with a cap, and incubated at room conditions for 60 minutes. Fluorescence images were immediately taken with a fluorescent microscope (Olympus CK40/U RFLT 50, Olympus, Japan). Images were taken at 20 $\times$  and 10 $\times$  magnifications.

Microscope images without staining were taken using capped microscopic glass (Figure 1). First, bacteria are grown by keeping them at 250 rpm at 37  $^\circ\text{C}$  for 16 hours. OD was measured and diluted to 0.6. Bacteria were added to the capped microscopic glass at 250  $\mu\text{g/ml}$  to cover the entire surface. Then 10, 20, 50, and 100  $\mu\text{g/ml}$  nanotubes were added to the closed plates and incubated at 37  $^\circ\text{C}$  for 4 hours. By removing the cover of the plate, a direct image was taken from the same microscope slide.



**Figure 1.** Microscopic glass with lid



**Statistical Analysis**

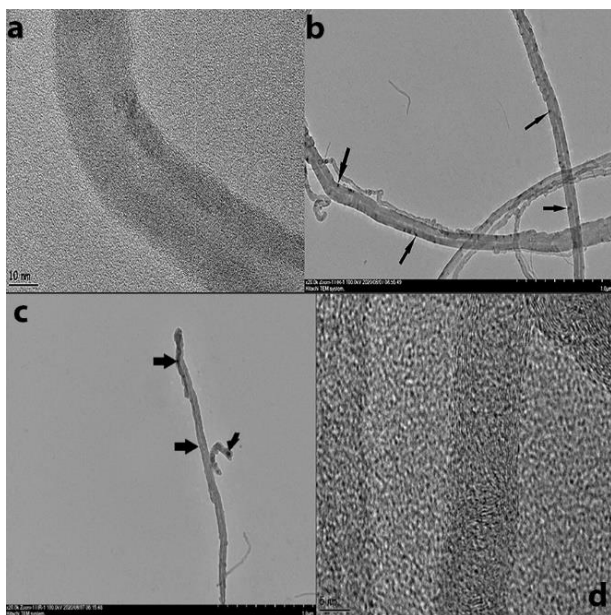
Analysis of variance and Bonferroni's t-test were used in the analysis of the data. Data were analyzed according to 5% significance. The evaluation was made by considering the two tests used, concentration, viability, and bacterial density. A value of  $p \leq 0.05$  was accepted as a significant difference.

**Results**

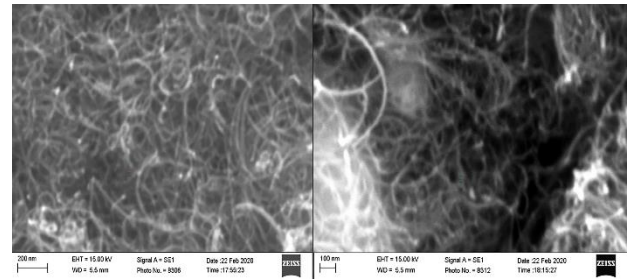
To evaluate the structures, lengths, wall numbers, and radii of carbon nanotubes, TEM images are taken, and the surface structures and bulk densities are evaluated with SEM images. Here, TEM images were taken to confirm the length, radius, and multi-walled structure of the carbon nanotubes. The multi-walled structure of carbon nanotubes, with an inner radius of 2-6 nm and an average outer radius of 8 nm, was confirmed by TEM images (

Figure 2, Figure 3). In addition, tubular structures with a length of 0.5-2  $\mu\text{m}$  are observed from surface SEM images ( Figure 3).

The multi-walled nanotubes (MWNTs) evaluated here are in the range that can be considered short.<sup>13</sup> Wearable technologies and polymer structures using CNTs whose toxic effects vary according to their physical properties and impurities are quite common.<sup>14,15</sup> While a product that comes into contact with the skin does not have a toxic effect on the cell, it ascribes a new superiority to these structures as they interrupt the communication between bacteria and prevent them from multiplying by wrapping them around.<sup>16</sup>

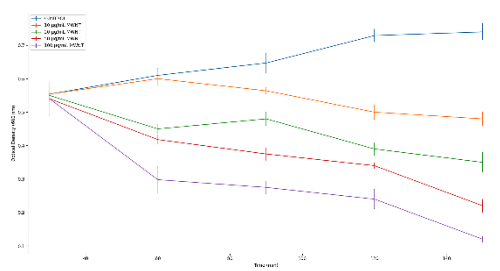


**Figure 2.** TEM images of CNTs at 10 nm and 1  $\mu\text{m}$  resolutions



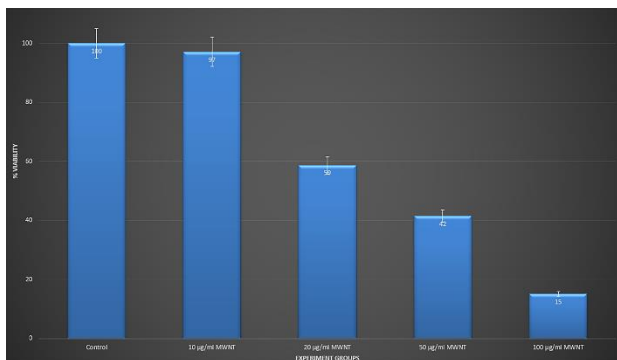
**Figure 3.** SEM images of CNTs

Depending on the size, radius, and functional groups formed on the surface, different antimicrobial effects can be observed. Although there are shorter ones in the literature, MWNTs whose antibacterial effects are investigated here can be evaluated as short and narrow. The activity, proliferation, and viability of *E. coli* K-12 strain applied with increasing concentrations of CNT were assessed. It was determined that there was a significant decrease in the measurements made by measuring the optical density from the liquid bacterial medium, especially in the measurements made after 90 minutes. Compared with the control, it was observed that it affected the proliferation at every concentration from 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  to 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , and the antibacterial effect was most pronounced at 50 and 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  concentrations. There was no significant difference in inhibition dose between 10 and 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . At higher doses, more than 20% growth inhibition was observed after 90 minutes. Concentration-independent changes in growth rates are evident between 60 and 90 minutes ( Figure 4).



**Figure 4.** OD measurements of bacteria in medium with CNT

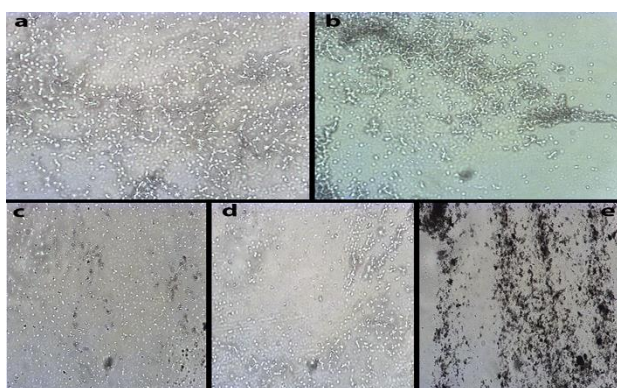
When the bacterial density obtained from MWNTs at 10, 20, 50, and 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  concentrations added to solid bacterial culture plates was evaluated, it was observed that the inhibition effect was quite pronounced after 24 hours. According to these results, which are evaluated as the viability value after colony counting, concentration-dependent inhibition is evident ( Figure 5).



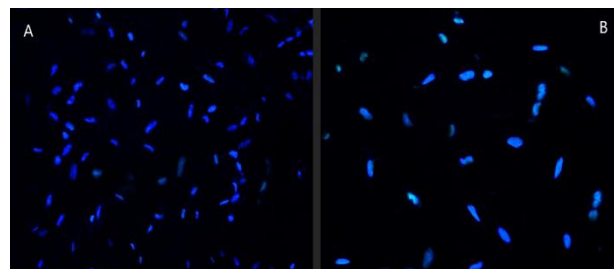
**Figure 5.** Viability of K-12 cells in solid, MWNT-containing medium ( $p < 0.05$ )

Unlike the optical density measurement in liquid culture, the difference between 10 and 20 µg/ml, 50 and 100 µg/ml is greater. When the results of these two experiments were examined together, no increased inhibition was found directly at increasing concentrations in the first experiment. In the first experiment, MWNTs were applied after 16 hours, and OD measurements were completed in the next 4 hours. The results which are shown in Figure 4, and the decrease in bacterial colonies depending on the concentration, were compared with the bacteria that were kept at 37 °C for 24 hours after 10, 20, 50, and 100 µg/ml MWNT was applied to the solid agar. Microscopic examinations showed that MWNTs inhibited bacterial growth depending on the concentration. Here, it was observed that CNTs did not allow bacterial colonization and caused more diffuse and gapped proliferation (

Figure 6). DAPI staining was performed for the control and 100 µg/ml concentration, and it was seen that there was a distinct decrease in cell activity at this concentration compared to the control (Figure 7).



**Figure 6.** (a) Control, (b) 20, (c) 50, (d)100 and (e) 1000 µg/ml concentrations of nanotube applied bacteria



**Figure 7.** (A) 0 µg/ml and (B) 1000 µg/ml MWNT treated bacteria. Distribution of active bacteria seen by DAPI staining.

### Conclusion

The spread of antibiotic-resistant bacteria complicates the treatment of diseases. It was determined that 2.6 million people were affected by resistant antibiotics and 35,000 people died.<sup>17</sup> The increase in death rates and the prolongation of hospital stay increase the burden on the health system.

It is very important to develop new materials and strategies that can prevent biofilm formation on surfaces in hospitals. Nanotechnology-based materials appear as a new option here as well. Studies are showing that carbon nanotubes have antimicrobial effects depending on their size and surface area.<sup>18,19</sup>

While performing the characterization of carbon nanotubes, the multi-walled structure and radius are valued with TEM images, and all morphological assessments of radius, dimensions, and purity of the tubes are made with SEM images.<sup>20</sup> Tubular structure and length are confirmed in SEM images (Figure 3). The amount of metal particles that may form impurities was observed in the images at ratios confirming the purity ratio (Figure 2-C). In the TEM images, the -COOH groups on the surface in the marked parts in Figure 2-B, their lengths by following the values in the given range are shown, and the multi-walled structure and inner-outer radii in Figures 1-A and 1-D are confirmed.

Toxicity assessments of MWNTs, whose antibacterial effects were evaluated here, were applied before to 3 different cell lines and roundworms for toxicity assessment, and their molecular binding capacities were investigated. Certain concentrations showed no toxic effects in cells (up to 50 µg/ml) and roundworms (up to 100 µg/ml), while limited toxic effects were observed at high concentrations.<sup>11,21</sup> It was perceived that it caused more toxic effects in *E. coli* K-12 than cells and nematodes and provided inhibition depending on the concentration.

Studies have been conducted showing that CNTs induce oxidative stress in bacteria and thus cause damage to the bacterial membrane.<sup>22-24</sup> In some other reports, it was concluded that CNTs showed antibacterial effects as a result of mechanical interaction with bacteria.<sup>25-30</sup> The most noticeable effect in the studies carried out so far is that it captures bacteria and damages the cell wall.<sup>31</sup> Due to the high surface absorbance capacity, the use of biologically active carbon in the removal of bacteria from organic pollutants began after the 1970s.<sup>32</sup> The

antibacterial effects of carbon nanotubes were first revealed by Kang et al. in 2007.<sup>30</sup>

Later, research on the effects of functional groups on CNT surface, concentration, shape, and size on antibacterial properties emerged. The results and properties of CNTs used in these studies are different and they revealed bacterial inhibition results that may be due to many factors.<sup>16,25,33</sup>

The inhibitory effect of MWNTs which have -COOH groups on their surface was investigated, but more research and data are needed on exactly at which stages this effect occurs in a bacterial cell. Membrane integrity is impaired in bacteria that encounter CNT. Proteins in the membrane of *E. coli* interact with -COOH groups of CNTs, leading to disruption of the membrane structure. Short multi-walled CNTs with carboxyl groups formed on the surface revealed antibacterial effects. For this reason, when biofilm formation is needed to be prevented, they can be used with different types of materials, as well as bacteria catchers in filters used for cleaning dirty water.

#### Ethical Approval

No ethics committee decision is required for the study.

#### Conflicts of Interests

No competing interests have been declared by the authors.

#### Author Contribution

All authors contributed equally to this work.

#### Financial Disclosure

This research is funded by the Research Fund of Istanbul University, Scientific Research Projects Unit. Project No. 37475.

#### References

1. Le TTA, McEvoy J, Khan E. The effect of single-walled carbon nanotubes on *Escherichia coli*: multiple indicators of viability. *Journal of Nanoparticle Research*. 2015;17(1):1-9. doi:10.1007/s11051-014-2827-y.
2. Kang S, Herzberg M, Rodrigues DF, Elimelech M. Antibacterial effects of carbon nanotubes: size does matter! *Langmuir*. 2008;24(13):6409-13. doi:10.1021/la800951v.
3. Yan L, Zhao F, Li S, Hu Z, Zhao Y. Low-toxic and safe nanomaterials by surface-chemical design, carbon nanotubes, fullerenes, metallofullerenes, and graphenes. *Nanoscale*. 2011;3(2):362-82. doi:10.1039/c0nr00647e. PMID: 21157592.
4. Parasuraman P, Anju V, Lal S, et al. Synthesis and antimicrobial photodynamic effect of methylene blue conjugated carbon nanotubes on *E. coli* and *S. aureus*. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2019;18(2):563-76. doi:10.1039/C9PP90008J.
5. Mohammed MK, Mohammad M, Jabir MS, Ahmed D. Functionalization, characterization, and antibacterial activity of single wall and multi wall carbon nanotubes. *IOP Publishing*; 2020:012028. doi:10.1088/1757-899X/757/1/012028.
6. Dehaghani MZ, Yousefi F, Seidi F, et al. Dynamics of Antimicrobial Peptide Encapsulation in Carbon Nanotubes: The Role of Hydroxylation. *International Journal of Nanomedicine*. 2022;17:125. doi:10.2147/IJN.S335380.
7. Mohan R, Shanmugharaj A, Sung Hun R. An efficient growth of silver and copper nanoparticles on multiwalled carbon nanotube with enhanced antimicrobial activity. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2011;96(1):119-126. doi:10.1002/jbm.b.31747.
8. Rodrigues DF, Elimelech M. Toxic effects of single-walled carbon nanotubes in the development of *E. coli* biofilm. *Environmental science & technology*; 2010; 44(12): 4583-4589. doi:10.1021/es1005785.
9. Bandaru PR. Electrical properties and applications of carbon nanotube structures. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2007;7(4-5):1239-67. doi:10.1166/jnn.2007.307. PMID: 17450889.
10. Dinç B, Ünlü A, Bektaş M. Characterization of short-length multi-walled carbon nanotubes and cytotoxicity on MDA-MB-231 and HUVEC cell lines. *Carbon Letters*. 2020;30(2):143-53. doi:10.1007/s42823-019-00081-5.
11. Üstünsoy R, Dinç B, Bektaş M. Purification use and toxicity of paramagnetic short multi-walled carbon nanotubes. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*. 2021:1-10. doi:10.1080/1536383X.2021.1929190
12. Dinc B, Sen E. Toxicity of short multi-walled carbon nanotubes in *Caenorhabditis elegans*. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*. 2021:1-11. doi:10.1080/1536383X.2021.1994554
13. Accessed 01.04.2022. <https://nanografi.com/carbon-nanotubes/cooh-functionalized-short-length-multi-walled-carbon-nanotubes-purity-96-outside-diameter-4-16-nm/>
14. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *American journal of infection control*. 2010;38(5):S25-33. doi:10.1016/j.ajic.2010.04.196.
15. Laganà P, Visalli G, Facciola A, et al. Is the Antibacterial Activity of Multi-Walled Carbon Nanotubes (MWCNTs) Related to Antibiotic Resistance? An Assessment in Clinical Isolates. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(17):9310. doi:10.3390/ijerph18179310.
16. Chen H, Wang B, Gao D, et al. Broad-spectrum antibacterial activity of carbon nanotubes to human gut bacteria. *Small*. 2013;9(16):2735-46. doi:10.1002/sml.201202792. PMID: 23463684.
17. Accessed 01.04, 2022. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
18. Kubley A, Chauhan D, Kanakaraj SN, et al. Smart textiles and wearable technology innovation with carbon nanotube technology. *Nanotube Superfiber Materials*. Elsevier; 2019:263-311. doi:10.1016/B978-0-12-812667-7.00012-4.
19. Breuer O, Sundararaj U. Big returns from small fibers: a review of polymer/carbon nanotube composites. *Polymer composites*. 2004;25(6):630-645. doi:10.1002/pc.20058.
20. Lehman JH, Terrones M, Mansfield E, Hurst KE, Meunier V. Evaluating the characteristics of multiwall carbon nanotubes. *Carbon*. 2011;49(8):2581-2602. doi:10.1016/j.carbon.2011.03.028.

21. Zardini HZ, Amiri A, Shanbedi M, Maghrebi M, Baniadam M. Enhanced antibacterial activity of amino acids-functionalized multi-walled carbon nanotubes by a simple method. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2012;92:196-202. doi:10.1016/j.colsurfb.2011.11.045.
22. Gurunathan S, Han JW, Dayem AA, Eppakayala V, Kim J-H. Oxidative stress-mediated antibacterial activity of graphene oxide and reduced graphene oxide in *Pseudomonas aeruginosa*. *International journal of nanomedicine*. 2012;7:5901. doi:10.2147/IJN.S37397.
23. Shvedova AA, Pietroiusti A, Fadeel B, Kagan VE. Mechanisms of carbon nanotube-induced toxicity: focus on oxidative stress. *Toxicology and applied pharmacology*. 2012;261(2):121-33. doi:10.1016/j.taap.2012.03.023.
24. Manke A, Wang L, Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. *BioMed research international*. 2013; 2013:942916. doi:10.1155/2013/942916.
25. Yang C, Mamouni J, Tang Y, Yang L. Antimicrobial activity of single-walled carbon nanotubes: length effect. *Langmuir*. 2010;26(20):16013-19. doi:10.1021/la103110g.
26. Jiang T, Amadei CA, Gou N, et al. Toxicity of single-walled carbon nanotubes (SWCNTs): Effect of lengths, functional groups and electronic structures revealed by a quantitative toxicogenomics assay. *Environmental Science: Nano*. 2020;7(5):1348-64. doi:10.1039/D0EN00230E.
27. Sivaraj D, Vijayalakshmi K. Preferential killing of bacterial cells by hybrid carbon nanotube-MnO<sub>2</sub> nanocomposite synthesized by novel microwave assisted processing. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;81:469-77. doi:10.1016/j.msec.2017.08.027.
28. Saleemi MA, Fouladi MH, Yong PVC, Wong EH. Elucidation of antimicrobial activity of non-covalently dispersed carbon nanotubes. *Materials*. 2020;13(7):1676. doi:10.3390/ma13071676. PMID: 32260216.
29. Xin Q, Shah H, Nawaz A, et al. Antibacterial carbon-based nanomaterials. *Advanced Materials*. 2019;31(45):1804838. doi:10.1002/adma.201804838.
30. Kang S, Pinault M, Pfefferle LD, Elimelech M. Single-walled carbon nanotubes exhibit strong antimicrobial activity. *Langmuir*. 2007;23(17):8670-3. doi: 10.1021/la701067r.
31. Hartono MR, Kushmaro A, Chen X, Marks RS. Probing the toxicity mechanism of multiwalled carbon nanotubes on bacteria. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018;25(5):5003-12. doi:10.1007/s11356-017-0782-8.
32. Sirotkin AS, Koshkina LY, Ippolitov KG. The BAC-process for treatment of waste water containing non-ionogenic synthetic surfactants. *Water Research*. 2001;35(13):3265-71. doi:10.1016/s0043-1354(01)00029-x.
33. Arias LR, Yang L. Inactivation of bacterial pathogens by carbon nanotubes in suspensions. *Langmuir*. 2009;25(5):3003-12. doi:10.1021/la802769m.

## Research Article | Araştırma Makalesi

# THE RELATIONSHIP BETWEEN MALIGNANCY AND PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME; SINGLE CENTER RESULTS

## MALİGNİTE VE PRİMER SJÖGREN SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ; TEK MERKEZ SONUÇLARI

 Ozlem Ozdemir Isik<sup>1</sup>,  Ayten Yazici<sup>1</sup>,  Ayse Cefle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Kocaeli, Turkey.



### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to present malignancy data in patients who were followed up in our outpatient clinic with a diagnosis of primary Sjogren's syndrome (pSS).

**Methods:** Data of 151 patients diagnosed with pSS between 2004-2019 were retrospectively reviewed and clinical, demographic characteristics of 14 patients diagnosed with malignancy were examined. Standardized incidence ratios (SIRs) were calculated.

**Results:** All 14 patients with malignancy were female, their mean age was 55.9±12 years, and the disease duration was 10.5±5.3 years. Malignancy was detected in 9% of the patients who were followed up with the diagnosis of pSS. One patient was diagnosed with cervix cancer (CA), four patients with breast CA, three patients with thyroid papillary CA, one patient with MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma, one patient with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), one patient with mycosis fungoides, one patient with vulvar epithelial carcinoma, and two patients with lung CA. Patients with malignancy and those without were compared in terms of clinical and laboratory findings. There was a significant difference between the presence of LAP and ILD and EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI) activity scores of two groups.

**Conclusion:** In our study, an increased risk was observed for both hematological [SIR 27.27 (95% CI 5.6-79.7)] and solid malignancies [SIR 7.75 (95% CI 3.9-13.9)] in Sjogren's Syndrome.

**Keywords:** Sjogren's syndrome, malignancy, lymphoma, solid cancer

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, polikliniğimizde primer Sjögren sendromu (pSS) tanısı ile takip edilen hastalarda malignite verilerini sunmayı amaçladık.

**Yöntem:** 2004-2019 yılları arasında pSS tanısı alan 151 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi ve malignite tanısı alan 14 hastanın klinik, demografik özellikleri değerlendirildi. Standardize insidans oranları (SIR'ler) hesaplandı.

**Bulgular:** Malignite saptanan 14 hastanın tamamı kadın, yaş ortalaması 55.9±12 yıl ve hastalık süresi 10.5±5.3 yıl idi. pSS tanısı ile takip edilen hastaların %9'unda malignite saptandı. Bir hastaya serviks kanseri, dört hastaya meme kanseri, üç hastaya tiroid papiller karsinom, bir hastaya MALT (mukoza ile ilişkili lenfoid doku) lenfoma, bir hastaya diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), bir hastaya mikozis fungoides, bir hastaya vulvar epitelyal karsinom ve iki hastaya akciğer kanseri tanısı konulmuştu. Malignitesi olan ve olmayan hastalar klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı. İki grupta lenfadenopati ve interstisyel akciğer hastalığı varlığı ile EULAR primer Sjögren sendromu hastalık aktivite indeksi (ESSDAI) aktivite skorları arasında anlamlı fark vardı.

**Sonuç:** Çalışmamızda Sjögren Sendromunda hem hematolojik [SIR 27.27 (%95 CI 5.6-79.7)] hem de solid maligniteler [SIR 7.75 (%95 CI 3.9-13.9)] için risk artışı gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Sjögren sendromu, malignite, lenfoma, solid kanser

## Introduction

Primary Sjogren's syndrome (pSS) is a systemic, autoimmune disease characterized by lymphoplasmacytic infiltration of exocrine glands.<sup>1</sup> It has been known since the study by Kassan et al. in 1978 that the risk of lymphoma in Sjogren's syndrome (SS) has increased.<sup>2</sup> In a meta-analysis published in 2005, it has been emphasized that the development risk of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) is high in SS.<sup>3</sup> Skin vasculitis, peripheral nerve involvement, low complement levels, swollen salivary gland, lymphadenopathy and cytotoxic drug use play a role in the etiology of lymphoma.<sup>2,4</sup> There are different study results about non-NHL and solid cancers.<sup>5,6</sup> In this study, we aimed to present the development of malignancy and its relationship with clinical and laboratory findings in pSS patients followed up in our outpatient clinic.

## Methods

The data of 151 patients who were diagnosed with pSS according to the classification criteria of the European-American Consensus Group<sup>7</sup> and admitted to our outpatient clinic between 2004 and 2019 were retrospectively reviewed. The clinical, demographic, and laboratory features and medications of 14 patients diagnosed with malignancy were examined. The study was performed according to the Declaration of Helsinki.

## Statistics

Statistical evaluation was made with IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) package program. Normal distribution was evaluated by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Numerical variables were given as mean  $\pm$  standard deviation and median+IR (min.-max.), and categorical variables as frequency (percentage). The difference between groups was determined with the independent sample t test for numerical variables with normal distribution, and with the Mann-Whitney U test for numerical variables that did not have a normal distribution. Relationships between categorical variables were evaluated by Chi square analysis. Binary logistic regression analysis was used to determine the factors affecting the variable of interest. Kaplan Meier test was used for survival analysis. In the test of two-sided hypotheses,  $p < 0.05$  was considered sufficient for statistical significance. The standardized incidence ratio (SIR) was computed as the ratio of observed to expected cancers. Expected cancers were determined by multiplying person-years by the corresponding sex- and age-specific incidence rates of cancer in the general Turkey population in 2018 (the most recent data available from the International Agency for Research on Cancer) provided by the GLOBOCAN project (<https://gco.iarc.fr>) and summing overall person-years. The 95% confidence intervals (CI) of the SIR were also calculated.

## Results

The mean age of 151 pSS patients was  $55.9 \pm 12$  years, the disease duration was  $126 \pm 64.7$  months, and the follow-up period was  $45.8 \pm 33.8$  months. Of the patients, 3% were men and 97% were women. Fever was present in 5% of the patients, weight loss in 8%, and night sweats in 1%. 88% of the patients had dry mouth, 86% had dry eyes, 17% had parotitis, and 72% had decreased uptake and excretion in salivary gland scintigraphy. Salivary gland biopsy confirmed the diagnosis in 76% of the patients. The Schirmer test was positive in 82% of the patients, rheumatoid factor (RF) in 60%, antinuclear antibody (ANA) in 91%, SS-A in 62%, and SS-B in 50% (Table 1).

**Table 1.** Clinical and demographic data of all patients with primary Sjogren's syndrome and those with malignancy

n (%)		All Patients n=151	With Malignancy n=14
Gender	Female	147 (97)	14 (100)
	Male	4 (3)	
Dry mouth		133 (88)	13 (93)
Dry eyes		130 (86)	12 (86)
Arthritis		43 (29)	2 (14)
Parotitis		25 (17)	4 (29)
Raynaud Phenomenon		30 (20)	2 (14)
Lymphadenopathy		44 (29)	8 (57)
Interstitial Lung Disease		16 (11)	4 (29)
Smoking		31 (21)	6 (43)
Hypocomplementemia		18/120 (15) *	4 (29)
Malignancy		14 (9)	14 (100)
Nephrological involvement		5 (3)	-
Myositis		2 (1)	-
Vasculitis		6 (4)	-
Neuropathy		9 (6)	-
Leukopenia		35 (23)	5 (36)
Thrombocytopenia		4 (3)	-
Hypergammaglobulinemia		34 (23)	4 (29)

\*Data are presented according to the number of patients with known complement levels

Malignancy was detected in 9% (14 patients) of the patients that followed up with diagnosis of pSS. A patient who has been followed up with pSS diagnosis for a long time was diagnosed with mixed connective tissue disease and the patient who was diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma in the follow-up and treated by department of hematology was excluded from the study. A BIRADS-4 lesion was determined in the mammography report of a patient. During the evaluation period due to pre-diagnosis of breast cancer (CA), the patient died. One patient was diagnosed with lung CA originating from the region of previous pulmonary tuberculosis and died while receiving chemotherapy. The other patient died after diagnosis of lung CA at an advanced age. One patient had a gastric premalignant lesion and was being examined but lost during follow-up.

All the patients with malignancy were female, the mean age was  $59 \pm 13$  years and the disease duration were  $9 \pm 5.8$  (2-17) years. The Schirmer was below 5 mm in 86% of these patients whose clinical findings are given in Table-1, and decreased involvement in the parotid and

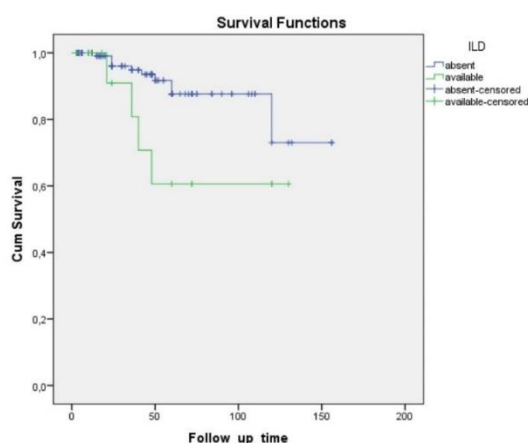
submandibular glands was found in 64% of the salivary gland scintigraphy. Salivary gland biopsy was compatible with the diagnosis of Sjogren's syndrome in 64% of the patients. RF, ANA, SS-A, and SS-B were positive in 64%, 93%, 71%, and 57% of the patients, respectively. While the C3 level was found to be low in 29% of the patients, the C4 level was normal in all patients. Hypergammaglobulinemia was observed in 29% of the patients (Table-1). The mean age of malignancy in these patients was  $53 \pm 2$  years, and the time from Sjogren's diagnosis to malignancy diagnosis was  $59 \pm 33$  months. In two patients, malignancy was diagnosed before SS diagnosis.

One patient was diagnosed with cervix CA, four patients breast CA, three patients with thyroid papillary CA, one patient with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), one patient with MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma, one patient with mycosis fungoides, one patient with vulvar epithelial carcinoma, and two patients with lung CA (Table 2).

PSS patients with or without malignancy were compared in terms of clinical and laboratory findings. There was a significant difference between the presence of LAP and ILD and EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI) activity scores of two groups (Table 3).

In the univariate logistic regression analysis performed to determine the factors affecting the development of malignancy, ILD [ $p=0.032$  OR 4.17 (95% CI 1.13-15.3)] and LAP [ $p=0.022$  OR 3.74 (95% CI 1.21-11.5)] were observed to increase the risk. In the evaluation performed with the ESSDAI score [ $p=0.040$  OR 1.08 (95% CI 1.00-1.17)], an increase in the development risk of malignancy with disease activity was observed. However, in the multivariate analysis, the relationship between the ESSDAI score and the risk of malignancy was not observed (Table 4).

Follow-up periods of patients with malignancies, age of disease and time to malignancy development were analyzed in different subgroups. When only the follow-up periods were considered, the time until the development of malignancy was found to be significantly shorter in patients with ILD compared to those without ( $p=0.044$ ) (Figure 1).



**Figure 1.** Malignancy development time in patients with or without Interstitial Lung Disease (ILD) according to follow-up time (month).

Although there was a difference between the duration of disease until development of malignancy in patients with hematological and solid malignancies, no statistical significance was found ( $p=0.115$ ). According to GLOBOCAN data in 2018 for population over the age of 20, age-standardized cancer incidence rate in Turkey was reported as 363/100.000. While this rate was 262/100.000 for women and 460/100.000 for men. The average follow-up period of our patients was 3.81 years and the expected rate for all patients was calculated as 575 patients/year (560 patients/year for women, 15 patients/year for men). SIR was calculated with the expected and observed cancer rates according to GLOBOCAN data. Significantly increased rates were observed in hematological and solid malignancies. Since all the patients with malignancy were women in this present study, the expected cancer rates for male patients were not shared (Table 5).

## Discussion

In our study, a significant increased risk was observed in both solid [SIR 7.75 (95% CI 3.9-13.9)] and hematological malignancies [27.27 (95% CI 5.6-79.7)] in pSS patients. Although the risk increase for malignancy (solid and hematological) in our data was higher than the results of meta-analysis<sup>8</sup> and previous studies<sup>5,9</sup>, it was thought that the low number of our patients influenced this. In the Kassan et al.<sup>2</sup>, a significant increased risk was found of non-Hodgkin lymphoma [SIR 44.4 (95%CI 16.7-118.4)]. Kauppi et al.<sup>10</sup> found an increased risk of all cancers [SIR 1.1 (95%CI 0.8-1.5)], non-hodgkin lymphomas [SIR 8.7 (95%CI 4.3-15.5)], Hodgkin's disease [SIR 13.1 (95%CI 1.6-47.4)]. Weng My et al.<sup>11</sup> found an increased risk of non-Hodgkin lymphoma [SIR 7.1 (95%CI 4.3-10.3)], multiple myeloma [SIR 6.1 (95%CI 2-14.2)] and thyroid CA [SIR 2.6 (95%CI 1.4-4.3)].

Brito-Zerón P et al.<sup>9</sup> observed an increased risk of all cancers [SIR 1.9 (95%CI 1.59-2.27)], thyroid CA [SIR 5.05 (95%CI 1.89-13.45)], non-Hodgkin's [SIR 6.04 (95%CI 3.43-10.64)] and Hodgkin's lymphoma [SIR 19.41 (95%CI 7.29-51.72)]. Brom M et al.<sup>12</sup> observed, there was a significant increase in the risk of developing non-hodgkin lymphomas [SIR 41.4 (95%CI 10.1-102.1)], multiple myeloma [SIR 41.49 (95%CI 1.14-167.28)], breast [SIR 3.76 (95%CI 1.04-9.45)], lung [SIR 4.51 (95%CI 0.1-22.16)], tongue [SIR 44.4 (95%CI 1.23-177.3)] and overall cancer [SIR 4.17 (95%CI 2.3-6.87)]. Kang J et al.<sup>13</sup> found an increased risk of all cancers [SIR 1.30 (95%CI 1.16-1.43)], thyroid CA [SIR 1.19 (95%CI 0.87-1.52)], lung CA [SIR 1.59 (95%CI 1.08-2.09)] non-Hodgkin's [SIR 6.45 (95%CI 4.05-8.83)] and Hodgkin's lymphoma [SIR 6.03(95%CI 0-14.38)]. According to a meta-analysis published in 2014, patients with pSS had significantly increased risk for overall cancer [RR 1.53 (95% CI 1.17-1.88)]. According to this meta-analysis, an increased risk of NHL [RR 13.76 (95% CI 8.53-18.99)] and thyroid CA [RR 2.58 (95% CI 1.14-4.03)] was found in pSS patients, but no increased risk was reported in other malignancies.<sup>8</sup>

**Table 2.** Data of the malignancies of the patients

Case	Cancer Diagnosis Age	Sjogren Diagnosis Age	Time between Sjogren's Syndrome and CA diagnosis (months)	Pathology	Drugs used before cancer diagnosis	Survival
1	35	32	36	Thyroid papillary CA	HCQ+Nifedipine +ASA	36
2	60	58	15	Maltoma in tongue	HCQ+ MP	24
3	46	41	55	Breast CA	HCQ	20
4	57	55	24	Thyroid papillary CA	HCQ+MP+ AZA+Pilocarpine	19
5	36	45	-	Breast CA	HCQ+MP+ AZA	36
6	45	38	84	Cervix CA	MTX(Discontinued) MP+HCQ	48
7	51	44	85	Lung CA	HCQ+MP+AZA+ Pilocarpine	2(ex)
8	44	40	40	Breast CA	HCQ	20
9	68	72		Breast CA	HCQ+ MP	150
10	50	48	24	DLBCL	HCQ+ MP	80
11	52	41	125	Thyroid papillary CA	HCQ+MP	70
12	60	55	60	Mycosis Fungoides	6 cycle CyC+ HCQ+MP +AZA (Discontinued after MF diagnosis)	120
13	62	55	90	Vulva CA	HCQ+MP+RTX after AZA	10
14	80	75	58	Breast CA	HCQ+MP+AZA	2 (ex)

Followed for <sup>a</sup> month, then no follow-up (HCQ: Hydroxychloroquine, MP: Methylprednisolone, AZA: Azathioprine, RTX: Rituximab, CyC: Cyclophosphamide, MF: Mycosis Fungoides, ASA: Acetylsalicylic acid, MTX : Methotrexate)

**Table 3.** Comparison of clinical and laboratory findings in pSS patients according to the presence of malignancy

n (%)		PSS patients with malignancy n=14	PSS patients without malignancy n=137	p
Gender	Female	14 (100)	133 (97)	
	Male		4 (3)	1
Dry mouth		13 (93)	120 (88)	1
Dry eyes		12 (86)	118 (86)	1
ANA		13 (93)	124 (91)	1
SS-A		10 (71)	84 (61)	0.457
SS-B		8 (57)	68 (50)	0.593
Rheumatoid Factor		9 (64)	82 (60)	0.642
Raynaud Phenomenon		2 (14)	28 (20)	0.737
ILD		4 (29)	12 (9)	<b>0.044</b>
Hypocomplementemia		4 (29)	14 (10)	0.223
Hyperimmunoglobulinemia		4 (29)	30 (22)	0.519
Leukopenia		5 (36)	30 (22)	0.317
Lymphadenopathy		8 (57)	36 (26)	<b>0.027</b>
Parotitis		4 (29)	21 (15)	0.251
Smoking		6 (43)	25 (18)	0.085
ESSDAI <sup>a</sup>		6.3±6.8	0.0±5 (0-28) <sup>^</sup>	<b>0.039</b>
Clin-ESSDAI <sup>a</sup>		6.4±7.4	0.0±6 (0-31) <sup>^</sup>	0.087
Follow up time <sup>a</sup>		3.2 ±2.4(1-10) <sup>^</sup>	3.9 ±3.8(1-13) <sup>^</sup>	0.905
Disease duration <sup>a</sup>		9 ±5.8(2-17) <sup>^</sup>	11 ±6.3(1-38) <sup>^</sup>	0.354

<sup>a</sup>Mann-Whitney U test used, Relationships between categorical variables were evaluated using Chi-square analysis. <sup>^</sup> Since the data are not normally distributed, Median±IR (min-max) values are given. (ANA: Anti-Nuclear Antibody, ILD: Interstitial Lung Disease, ESSDAI: EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity index; clin ESSDAI: Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)

**Table 4.** Factors affecting malignancy development according to the logistic regression model

	Univariate		Multivariate	
	p	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)
Smoking	0.063	0.33 (0.107-1.05)		
Hypocomplementemia	0.142	2.62 (0.72-9.53)		
Hyperimmunoglobulinemia	0.847	1.13 (0.317-4.05)		
Parotitis	0.214	2.21 (0.63-7.70)		
LAP	<b>0.022</b>	3.74 (1.21-11.5)	<b>0.016</b>	4.21 (1.30-13.59)
ILD	<b>0.032</b>	4.17 (1.13-15.3)	<b>0.022</b>	4.98 (1.25-19.78)
ESSDAI	<b>0.040</b>	1.08 (1.00-1.17)		
Clin-ESSDAI	0.059	1.07 (0.99-1.15)		

LAP: Lymphadenopathy; ILD: Interstitial Lung Disease; ESSDAI: EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity index; clin ESSDAI: Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index

**Table 5.** Standardized incidence ratios for cancer in PSS patients classified according to GLOBOCAN categories

Cancer Categories	Total (n = 151)				Women (n = 147)			
	Incidence rate in Turkey	Obs	Exp	SIR (%95CI)	Incidence rate in Turkey	Obs	Exp	SIR (%95CI)
<u>All cancers</u>	363.2	14	2.08	6.73 (3.7-11.3)	292.8	14	1.64	8.54 (4.7-14.3)
<u>Solid Cancer</u>	292.3	11	1.68	6.54 (3.3-11.7)	254.2	11	1.42	7.75 (3.9-13.9)
Breast Cancer	75.9	4	0.43	9.30 (2.5-23.8)	75.9	4	0.43	9.30 (2.5-23.8)
Thyroid Cancer	23	3	0.13	23.07 (4.8-67.4)	36	3	0.20	15 (3.1-43.8)
Lung Cancer	61.4	2	0.35	5.71 (0.7-20.6)	16.3	2	0.09	22.22 (2.7-80.2)
Servix Cancer	7.9	1	0.04	25 (0.6-139.3)	7.9	1	0.04	25 (0.6-139.3)
Vulva Cancer	0.8	1	0.004	250 (6.3-1393)	0.8	1	0.004	250 (6.3-1393)
<u>Haematological Malignancy</u>	24.1	3	0.14	21.42 (4.4-62.6)	20.2	3	0.11	27.27 (5.6-79.7)
NHL	9.6	3	0.06	50 (10.3-146.1)	8.2	3	0.05	60 (12.4-175.4)

NHL: Non-Hodgkin Lymphoma; Obs: observed; Exp:expected; SIR:standardized incidence ratios; CI:Confidence interval



According to 2014 unified data from Turkey<sup>14</sup>, for women from all age groups diagnosed with cancer, 25% was breast CA, 12% thyroid CA, 2.4% cervix CA, 5% lung CA and 2.8% NHL. In our study, it was observed that 29% of women with malignancy had breast CA, 21% had thyroid papillary CA, 14% had lung CA and 21% had NHL.

In our study, a significant increase was found in the risk of developing all cancer, breast, thyroid, lung, cervix, vulva and non-hodgkin lymphoma. Malignancy was questioned in the family history of patients with breast and thyroid papillary CA. In the family history of a patient with breast CA, it was learned that her mother and aunts also had breast CA. Especially breast CA and thyroid CA malignancies are common in our country. There is a family history of malignancy in one of our breast CA patients. The risk of these common malignancies has increased in our patients as in other studies. Considering the prevalence in the community, these malignancies should not only be associated with sjogren's syndrome, but all the same time also the increased risk should not be ignored.

The subgroup analyzes performed in the meta-analysis revealed that RR 2.25; 95% CI 1.27-3.22 for malignancies was found higher in hospital-based studies compared to population-based studies. It is thought that the cause may be that hospitalized patients with pSS have more severe disease which suggests more severe pSS is more likely to develop into malignancy.<sup>8</sup> Therefore, ESSDAI and clin-ESSDAI scores were evaluated in terms of disease activity in our study. Activity scores were found to be higher in the group with malignancy than those without malignancy. However, the difference between the clin-ESSDAI scores of two groups was not significant, whereas the difference in ESSDAI scores was significant ( $p=0.039$ ). Both groups had moderate disease activity according to their activity score ( $5 < \text{ESSDAI} < 14$ ).

It was observed that ESSDAI and clin-ESSDAI scores were higher in patients with ILD compared to patients without ILD. Although it is thought that the higher malignancy development in ILD patients may be due to their higher disease activity, more comprehensive studies are required in this direction.

In the meta-analysis, it was also emphasized that the relationship between general malignancy risk and pSS might not be shown in patients with a mean follow-up less than 6.9 years. When our patient groups with or without malignancies were compared in terms of disease age and follow-up period, no significant difference were found between two groups. While two of our patients were diagnosed with malignancy before pSS diagnosis, it was observed that the remaining twelve patients were diagnosed with malignancy on an average  $4.9 \pm 2.8$  years after pSS diagnosis, which is not consistent with this meta-analysis.<sup>8</sup>

The underlying mechanisms of B-cell lymphoma development in pSS are apoptosis defect, continuous antigenic stimulation, mutagenicity of B cell and T-cell modulation (such as type 1 interferon or B cell activation factor of the TNF family).<sup>15,16</sup> Studies have also revealed that low peripheral CD4+ T lymphocyte or low CD4/CD8

ratio might be an important risk factor for lymphoma in SS.<sup>17,18</sup>

In addition, oligoclonal and monoclonal B cell proliferation was found in more than 14% of pSS patients, and it was emphasized that ectopic germinal centers developed in exocrine glands in 20-30% of the patients, monoclonal proliferated B cells were found mainly in ectopic germinal centers and these centers could be determinants of malignancy.<sup>19</sup>

In addition, in a Chinese cohort<sup>6</sup>, 41% of pSS patients with malignancies (29/1320 patients), and 70% of pSS patients with hematological malignancies (eight patients with NHL and two patients with multiple myeloma) had high levels of monoclonal immunoglobulins in serum and these rates were found to be higher than the group without tumor. Although there is no known significant relationship between SS and multiple myeloma, it has been stated that the transformation of benign monoclonal gammaglobulin-producing plasma cells into malignant plasma cells may play a role in this process<sup>19</sup>. It is thought that monoclonal proliferation of B cells may predict the transformation into malignancy.<sup>6</sup> In our study, no relationship was found between hypergammaglobulinemia and development of malignancy. However, patients with hypergammaglobulinemia are closely followed for the development of monoclonality.

Although most cells that infiltrate the salivary glands of patients with pSS are T cells, most of the reported lymphomas are originated from B cells.<sup>20</sup> Different subtypes among B-cell lymphomas not only have different clinical presentations but also have different localization and prognosis. The most common types of lymphoma in pSS are MALT lymphoma (58%), diffuse large B-cell lymphoma (20%), and marginal zone lymphoma (13%).<sup>9</sup> The most common localization of lymphoma is the salivary glands, but extra nodal involvement is also seen. The other regions that might be involved are stomach, nasopharynx, skin, liver, kidney, lung, lymph nodes and bone marrow.<sup>21</sup> Studies have shown that the RR for lymphoma in pSS increases 16 times compared to the general population, and it increases and remains high even 15 years after the diagnosis of pSS.<sup>22</sup>

In a study, the time between the onset of SS symptoms and the development of lymphoma was determined as 65 months. In the same study, the estimated 10-year survival rates for patients with pSS were reported as 91% and 69% for patients with lymphoma.<sup>23</sup> Our patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma and Mycosis Fungoides have been followed for approximately 6.6 and 10 years, respectively. Our patient diagnosed with MALT lymphoma was followed for about 2 years and was not followed up afterwards. The number of patients in our study and the follow-up times are not sufficient for survival analysis.

In our study, there were two patients who were followed up with the diagnosis of B-cell lymphoma and one of them was MALT lymphoma originated from the base of tongue and the other one was diffuse large B-cell

lymphoma. One of our patients had a diagnosis of Mycosis Fungoides. Studies have shown that severe parotid involvement, purpura, leukopenia, anti-LA antibody, high BAFF and beta-2 microglobulin levels, cryoglobulins, monoclonal band and hypocomplementemia are risk factors for the development of B-cell lymphoma.<sup>24-26</sup> Although the number of B-cell lymphomas is quite low, no relation between malignancy and parotitis, vasculitis, presence of autoantibodies, leukopenia and hypocomplementemia was found in our study. There are different opinions regarding the relation of some of the drugs used in the treatment of SS with the development of malignancy. It has been observed that cyclophosphamide, among immunosuppressive drugs, is carcinogenic and increases the risk of hematological malignancy.<sup>27</sup> Methotrexate, azathioprine and other DMARD treatments have been presented as risk factors for lymphomas associated with RA and other rheumatic diseases.<sup>28-30</sup> However, other studies have not confirmed that these treatments, except azathioprine, lead to an increased risk of lymphoma.<sup>31-33</sup> Studies conducted with rituximab indicated that there was no increased risk for malignancy in long term follow up.<sup>34,35</sup> In our study, it was observed that one of the patients with malignancy used cyclophosphamide and six patients used azathioprine. The total number of patients using azathioprine was 36, and the relationship between azathioprine use and malignancy could not be demonstrated ( $p=0.323$ ). The limitations of our study are its retrospective design, loss of some patients during follow-up, a small number of patients and short follow-up time.

## Conclusion

It is important to follow the patients with Sjogren's syndrome regularly due to the increased risk of lymphoma development and to be more careful in terms of malignancy development, especially in the presence of parotitis, vasculitis, hypocomplementemia, cryoglobulinemia, although it is not compatible with the results of our study. Monoclonal band presence is important in predicting the development of malignancy. Although the extended duration of disease increases the risk of malignancy, a malignancy may be diagnosed before the diagnosis, as in our data. As in our study, it should be kept in mind that there may be an increased risk not only for lymphoma but also for the other malignancies in this patient population.

## Acknowledgements

None

## Compliance with Ethical Standards

Kocaeli University ethical committee approved the study protocol (Date:23-Nov-2020, Approval Number:2020/289).

## Conflict of Interest

None

## Author contributions

OOI, AY and AC: Study idea, hypothesis, study design; OOI: Material preparation, data collection and analysis; OOI: Writing the first draft of the article; OOI, AY and AC: Critical review of the article finalization and publication process.

## Financial Disclosure

None

## References

1. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995;72(2):162-165. doi:10.1006/clin.1994.1123.
2. Kassar SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89(6):888-892. doi:10.7326/0003-4819-89-6-888.
3. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2337-2344. doi:10.1001/archinte.165.20.2337.
4. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):741-747. doi:10.1002/art.10221
5. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Møller H, Isenberg D A. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology.* 2006;45(8):1012-1015. doi:10.1093/rheumatology/kei281.
6. Zhang W, Feng S, Yan S, et al. Incidence of malignancy in primary Sjogren's syndrome in a Chinese cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(3):571-577. doi:10.1093/rheumatology/kep404.
7. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for primary Sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheum.* 2017;69(1):35-45. doi:10.1002/art.39859.
8. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1151-1156. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203305
9. Brito-Zerón P, Kostov B, Fraile G, et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):90. doi:10.1186/s13045-017-0464-5.
10. Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control.* 1997;8:201-4. doi:10.1023/a:1018472213872.
11. Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence of cancer in a nationwide population cohort of 7852 patients with primary Sjogren's syndrome in Taiwan. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):524-7. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200402.
12. Brom M, Moyano S, Gandino IJ, Soriano ER, Scolnik M. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren syndrome in Argentina. *Rheumatol Int.* 2019;39(10):1697-1702. doi:10.1007/s00296-019-04433-2.
13. Kang J, Kim H, Kim J, et al. Risk of malignancy in Korean patients with primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(9):1240-1247. doi:10.1111/1756-185X.13927.

14. Ed. Şencan İ, Keskinkılıç B (2017) Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserd/b/istatistik/2014>
15. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2004;3(3):175-82. doi:10.1016/S1568-9972(03)00102-2.
16. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjogren's syndrome. *The J Clin Invest.* 2002;109(1):59-68. doi:10.1172/JCI14121.
17. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):796-803. doi:10.1136/ard.2005.041186.
18. Pillemer SR. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):704-706. doi:10.1136/ard.2005.044362.
19. Jonsson R, Nginamau E, Szyszko E, Brokstad KA. Role of B cells in Sjogren's syndrome from benign lymphoproliferation to overt malignancy. *Front Biosci.* 2007;12:2159-2170. doi:10.2741/2219.
20. Nocturne G, Mariette X. Sjogren syndrome associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2015;168(3):317-327. doi:10.1111/bjh.13192.
21. Voulgarelis M and Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2001;3(10):761-766
22. Solans-Laque R, Lopez-Hernandez A, Bosch-Gil JA, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):415-423. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.04.006.
23. Suvajdzic N, Djurdjevic P, Todorovic M, et al. Clinical characteristics of patients with lymphoproliferative neoplasms in the setting of systemic autoimmune diseases. *Med Oncol.* 2012;29(3):2207-2211. doi:10.1007/s12032-011-0022-x.
24. Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JWJ. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjogren's syndrome—a retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(2):171-177. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.03.001.
25. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjogren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. *J Autoimmun.* 2014;51:75-80. doi:10.1016/j.jaut.2013.10.002.
26. Retamozo S, Gheitasi H, Quartuccio L, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjogren syndrome: analysis of 515 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:1443-1451. doi:10.1093/rheumatology/kew194.
27. Brodsky RA. High dose cyclophosphamide treatment for autoimmune disorders. *Scientific World Journal.* 2002;2:1808-1815. doi:10.1100/tsw.2002.863.
28. Matteson EL, Hickey AR, Maguire L, Tilson HH, Urowitz MB. Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD Registry. Rheumatoid Arthritis Azathioprine Registry Steering Committee. *J Rheumatol.* 1991;18(6):809-814.
29. Jones M, Symmons D, Finn J, Wolfe F. Does exposure to immunosuppressive therapy increase the 10 year malignancy and mortality risks in rheumatoid arthritis? A matched cohort study. *Br J Rheumatol.* 1996;35(8): 738-745. doi:10.1093/rheumatology/35.8.738.
30. Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 1999;26(8):1705-1714.
31. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):692-701. doi:10.1002/art.21675.
32. Salliot C and van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7): 1100-1104. doi:10.1136/ard.2008.093690.
33. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. A meta-analysis. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):847-858.e4. doi:10.1016/j.cgh.2014.05.015.
34. Slimani S, Lukas C, Combe B, Morel J. Rituximab in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: report from a French cohort. *Joint Bone Spine.* 2011;78(8):484-487. doi:10.1016/j.jbspin.2010.11.012.
35. Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm safety of Rituximab: Final report of rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1761-1766. doi:10.3899/jrheum.150051.



## Araştırma Makalesi | Research Article

# TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN METABOLİK SENDROM FARKINDALIK DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

## INVESTIGATION OF METABOLIC SYNDROME AWARENESS LEVELS OF MEDICAL FACULTY STUDENTS

Melih Metin Bulut<sup>1</sup>, Simay Bozkurt<sup>2</sup>, Ayşegül Yabacı<sup>3</sup>, Emrah Yücesan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye <sup>2</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye. <sup>3</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye <sup>4</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Sunulan çalışmada bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanan ve etkilenen bireyde abdominal obezite, hiperglisemi, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi ile birliktelik gösteren metabolik sendrom konusunda, gelecekte bu hastalarla doğrudan etkileşimde bulunma potansiyeli taşıyan tıp fakültesi öğrencilerinin farkındalık düzeylerinin incelenmesi amaçlandı. Bu sayede klinik öncesi ve sonrası dönemler arasındaki farkındalık düzeylerinin tespiti hedeflendi.

**Yöntem:** Bu amaçla görece yeni bir risk skoru anketi olan JAMRISC, klinik öncesi ve sonrası olarak gruplandırılan tıp fakültesi öğrencilerine uygulandı. Çalışmaya toplam olarak yaşları 17-29 arasında değişkenlik gösteren [kadın:68 (%41,7), erkek:95(%58,3)] 163 tıp fakültesi lisans öğrencisi dahil edilmiştir ve bu öğrencilerin tümüyle anket gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmanın sonuçlarına göre pre-klinik ve klinik öğrencilerinin demografik verilerine göre yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür (sırasıyla;  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Bunun yanında boy, kilo ve bel çevresi değişkenleri pre-klinik ve klinik öğrencilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptir (sırasıyla;  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Farkındalık düzeyini ölçen skor için klinik ve pre-klinik öğrencisi olmasına göre eşik değeri belirlemek için ROC analizi uygulanmıştır. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan  $AUC=0,602$ ;  $p=0,018$  olarak anlamlı bulunmuştur.

**Sonuç:** Sunulan çalışmada tıp eğitimi alan ve hekim adayı olan üniversite öğrencilerinin öğrenim süresi ilerleyip ders ve klinik staj dönemi arttıkça metabolik sendrom farkındalığının arttığı belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik sendrom, JAMRISC skoru, tıp fakültesi öğrencileri

### ABSTRACT

**Objective:** In the present study, it was aimed to examine the awareness levels of medical school students, who have the potential to interact directly with these patients in the future, about metabolic syndrome, which is defined as a public health problem and associated with abdominal obesity, hyperglycemia, hypertension, insulin resistance and dyslipidemia in the affected individual. In this way, it was aimed to determine the awareness levels between the pre-clinical and post-clinical periods of students.

**Methods:** For this purpose, JAMRISC, a relatively new risk score questionnaire, was administered to medical school students grouped as pre-clinical and post-clinical. A total of 163 medical faculty undergraduate students aged between 17-29 [female: 68 (41.7%), male: 95 (58.3%)] were included in the study, and all of these students were surveyed.

**Results:** According to the results of the study, there was a statistically significant difference in terms of age and gender according to the demographic data of pre-clinical and clinical students (respectively;  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). In addition, the variables of height, weight and waist circumference had a statistically significant difference in pre-clinical and clinical students (respectively;  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). ROC analysis was applied to determine the threshold value for the score that measures the level of awareness, according to being a clinical or pre-clinical student. The area under the curve as a result of ROC analysis  $AUC=0.602$ ;  $p=0.018$  was found to be significant.

**Conclusion:** In the present study, it has been determined that the awareness of metabolic syndrome increases as the education period of university students who receive medical education and who are physician candidates increases and the course and clinical internship period increase.

**Keywords:** Metabolic syndrome, JAMRISC score, medical students

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Emrah Yücesan, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (5352866789) e-posta/e-mail: emrahyucesan@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 23.03.2022

Kabul/Accepted: 09.06.2022

Online Yayın/Published Online: 27.06.2022



## Giriş

Metabolik sendrom (MetS), abdominal obezite, hiperglisemi, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi ile karakterize yaygın bir metabolik bozukluktur. Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bir risk faktörü oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Hastalarda MetS tanısı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Yetişkin Tedavi Paneli (ATP) III, Amerikan Kalp Derneği ve Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından çeşitli kriterler belirlenmiştir. Belirlenen kriterlerden üç veya daha fazlasının hastada bulunması MS tanısı için yeterli olmaktadır.<sup>2</sup> NCEP ve DSÖ sağlıklı bireylere göre MetS tanısı konulan hastalarda kardiyovasküler hastalıkların oluşmasının yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu bildirmiştir.<sup>3</sup> Ancak MetS'in erken teşhisi, yetişkinlikte tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu önleyebilmektedir.<sup>4</sup>

MS genel popülasyonun %20-30'unu etkilemektedir. Kadınlarda görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artmaktadır. Erkeklerde ise 50 yaşın altındaki bireylerde prevalans, 50 yaşın üstündeki bireylere göre daha yüksektir.<sup>5</sup> Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde MetS'in prevalansı giderek artmaktadır.<sup>4</sup> Küresel Hastalık Yüğü Çalışması, 1980'den günümüze kadar 70'den fazla ülkede çocukluk çağı obezite prevalansının iki katına çıktığını belirten veriler sunmuştur. Çocukluk çağı obezitesinin küresel prevalansının %5 olduğu tahmin edilmektedir.<sup>6</sup> Cinsiyete ve yaşa bağlı prevalans farklılığı kültürel ve sosyal davranışlara, psikososyal faktörlere, yaşam biçimine ve beslenme alışkanlıklarına göre değişmektedir.<sup>5</sup> Çocukluk döneminde MetS tanısı konulmuş hastalara bariatrik cerrahi veya farmakoterapi gibi terapötik seçenekler uygun görülmediğinden, yaşam tarzının değişikliği çocukluk çağı obezitesini ve MS'yi tedavi etmenin temelini oluşturmaktadır.<sup>7</sup>

MetS, genellikle düzensiz yaşam tarzı nedeniyle ortaya çıktığından ve sonuçları açısından sadece sağlık problemi olmakla kalmayıp bireylerin iş gücüne katılımında etkileme potansiyeli barındırdığından aynı zamanda toplumsal bir sorun olarak da değerlendirilebilir ancak bu olumsuz özelliklerine rağmen, erken önlem alınması halinde önlenabilir bir durumdur. Erken önlem alınması ise başta sağlık çalışanları olmak üzere toplumsal farkındalığın oluşturulmasıyla sağlanabilir. Sunulan çalışmanın amacı, geleceğin hekimi olmaları nedeniyle hastalarla doğrudan etkileşim halinde bulunacak ve bir anlamda da rol model olma potansiyeli taşıyacak bir meslek grubunun temsilcileri olan tıp fakültesi öğrencilerinin MS farkındalık düzeylerini lisans öğrenim düzeylerine göre sınıflandırarak kantitatif olarak belirlemektir.

## Yöntem

Sunulan çalışma Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2021/212 numaralı onayı ile gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda Tıp Fakültesi öğrencilerinin sosyodemografik verileri ile JAMRISC (Japanese Metabolic Syndrome Risk

Score / Japon Metabolik Sendrom Risk Skoru) ölçeğiyle sorulan anket soruları ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya yaşları 17-29 arasında değişkenlik gösteren [kadın:68 (%41,7), erkek:95(%58,3)] 163 tıp fakültesi lisans öğrencisi dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan öğrenciler klinik öncesi (1.,2.,3. sınıflar) ve sonrası (4.,5.,6. sınıflar) olarak iki gruba ayrılmıştır. Grupların demografik veriler bakımından farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir.

Verilerin dağılımı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin iki grup arasındaki kıyaslamaları Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon Katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik veriler arasındaki bağımsızlık Ki-Kare testi belirlenmiştir. MetS düzeyi için cut-off değerinin belirlenmesinde ROC (Receiver Operating Curve) analizi yapılmıştır. Cut-off değerinin belirlenmesi Youden J indeksine göre yapılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri nümerik değişkenler için medyan(min-max), kategorik değişkenler için frekans(yüzde) olarak verilmiştir. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 28.0 programında  $\alpha = 0,05$  anlamlılık seviyesi ve %95 güven düzeyinde analiz edilip raporlanmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya 68 kadın (%41,7) ve 95 erkek (%58,3) olmak üzere toplamda 163 öğrenci katıldı. Çalışmaya katılan öğrencilerin yaşları 17-29 yıl arasında değişmektedir. 79 (%48,5) öğrenci klinik öncesi, 84 (%51,5) öğrencisi ise klinik sonrası dönemdedir. Çalışmaya dahil edilen pre-klinik ve klinik öğrencilerinin demografik verilerine göre farklılık gösterip göstermediği incelendiğinde yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmektedir (sırasıyla;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Buna göre klinik öğrencilerinin yaşları pre-klinik öğrencilerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun yanında boy, kilo, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve bel çevresi değişkenleri pre-klinik ve klinik öğrencilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptir (sırasıyla;  $p = 0,002$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$ ).

Klinik öğrencilerinin boy, kilo, VKİ ve bel çevreleri pre-klinik öğrencilerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Pre-Klinik ve Klinik öğrencilerinin MetS farkındalık düzeylerinin belirlenmesi için JAMRISC ölçeği kullanılmıştır. Ölçeğin çalışmadaki KR-20 (Kuder-Richardson 20) güvenilirlik katsayısı 0,650 olarak belirlenmiştir. Ölçekten alınan skor değerinin pre-klinik ve klinik öğrencileri arasındaki farklılık gösterip göstermediği ve boy, kilo, bel çevresi değişkenleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde Tablo 2'deki sonuçlar elde edilmiştir.

**Tablo 1.** Pre-klinik ve klinik öğrencilerinin demografik özelliklerinin Karşılaştırılması

		Sınıf		p
		Pre-Klinik	Klinik	
Yaş		20 (17-33)	23 (21-33)	0,001*
		168 (150-193)	177 (175-200)	
Boy		58 (41-108)	68 (42-96)	0,001*
		20,55 (14,53-30,88)	22,18 (15,57-31,41)	
VKİ		67 (32-110)	78 (25-110)	0,003*
Bel Çevresi				0,001*
Aile Öyküsü	Yok	n	35	0,564**
		%	44,30	
	Var	n	44	
		%	55,70	
Sigara Kullanımı	Yok	n	7	0,525**
		%	8,90	
	Var	n	72	
		%	91,10	
Alkol kullanımı	Yok	n	23	0,806**
		%	29,10	
	Var	n	56	
		%	70,90	

\*p-değeri Mann Whitney U testine ait p-değeridir. \*\*p-değeri Pearson Ki-Kare testine ait p-değeridir. Veriler medyan (min-maks) ve frekans (yüzde) olarak açıklanmıştır. VKİ: Vücut Kitle İndeksi

**Tablo 2.** JAMRISC skorunun sınıf ve boy, kilo ve bel çevresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

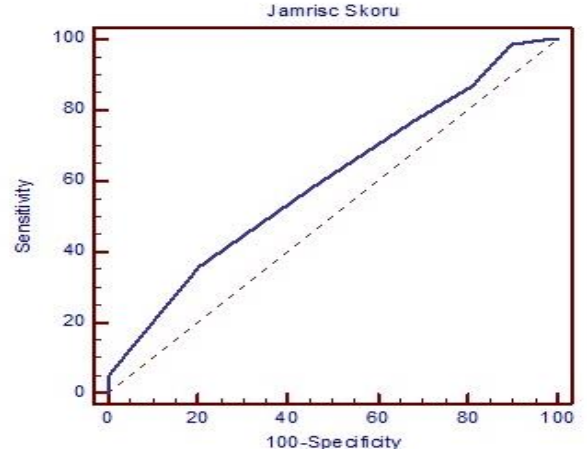
	JAMRISC Skoru	p
<b>Sınıf</b>		
Pre-Klinik	9 (5-12)	0,022*
Klinik	10 (6-14)	
Boy	r=0,068	0,391***
Kilo	r=-0,036	0,651***
VKİ	r=-0,119	0,129***
Bel Çevresi	r=-0,014	0,870***

\*p-değeri Mann Whitney U testine ait p-değeridir. \*\*\*p-değeri Spearman Korelasyon Katsayısına ait p-değeridir. Veriler medyan (min-maks) olarak açıklanmıştır. r: korelasyon katsayısıdır. VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 2'ye göre JAMRISC skorunun öğrencilerin pre-klinik ve klinik olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip olduğu görülmektedir (p=0,022). Buna göre klinik öğrencilerinin skor değerleri pre-klinik öğrencilerine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Boy, Kilo, VKİ ve Bel Çevresi ölçümleri ile skor değeri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır (p>0,05).

MetS farkındalık düzeyini ölçen skor için klinik ve pre-klinik öğrencisi olmasına göre eşik değeri belirlemek için ROC analizi uygulanmıştır. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan AUC=0,602; p=0,018 olarak anlamlı bulunmuştur. Cut-off değeri ise Youden J indeksine göre

>10 olarak belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında JAMRISC skoruna göre, tıp fakültesi öğrencilerinin aldığı skor 10'dan büyük olduğu durumda MetS farkındalık düzeylerinin anlamlı derece yüksek olduğu söylenebilmektedir (Şekil 1).

**Şekil 1.** JAMRISC skoru için ROC analizi sonuçları. Eşik değeri >10, duyarlılık %77,8, özgüllük %79,75, standart hata (SE) 0,043 için %95 güven aralığında (CI) AUC değeri 0,602(0,522-0,678) olarak belirlenmiştir. p-değeri=0,018

## Tartışma

MetS, erken dönemde özellikle sağlık çalışanları tarafından doğru bir şekilde teşhis edilerek hastalığın ilerlemesi henüz başlangıç aşamasında önlenmektedir. Bu yüzden sağlık çalışanlarının MetS hakkında gerekli bilgiye sahip olması ve buna koşut olarak farkındalıklarının artırılması gerekmektedir. Sunduğumuz çalışmada sağlık çalışanları arasında önemli bir yer tutan hekim adayı tıp fakültesi öğrencilerinin, temel tıp bilimleri dersleri ve uygulamaları sonrasında klinik derslerinin ve uygulamalarının artmasıyla beraber MetS hakkındaki farkındalıklarının da doğru orantılı olarak artış gösterdiğini belirledik. Literatürde çalışmamızdaki yaklaşıma benzer yöntemler olmakla birlikte Türkiye'den daha önce bu kapsamda bir veri sunulmamıştır. Ayrıca aşağıda tartışıldığı üzere, MetS farkındalığı üzerine yürütülen benzeri çalışmalar sağlık çalışanlarının dahil edildiği birkaç istisna dışında genellikle hasta popülasyonlarında gerçekleştirilmiştir. Yahia ve ark.<sup>8</sup> 243 üniversite öğrencisinin dahil edildiği çalışmada değerlendirilen ölçütler arasından demografik özellik olan cinsiyetin, MetS farkındalığı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu bildirmişlerdir (p=0,01).

Bahsedilen çalışmada kız öğrencilerin, erkek öğrencilerden %6 daha fazla farkındalığa ve bilgiye sahip olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada sağlık bilimleri bölümündeki 5. sınıf öğrencilerinin 1. sınıf öğrencilerine göre konu hakkında anlamlı derecede daha yüksek bilgiye sahip olduğu belirtilmiştir.

Hastaların dahil edildiği çalışmaların yorumlanması da konunun önemini göstermektedir. Örneğin Yunanistan'da tanısı konulmamış tip 2 diyabet, disglisemi

ve MetS hastalıklarını içeren ve 869 bireyin (erkek:379, kadın: 490, yaş ortalaması  $56,2 \pm 10,8$ ) dahil olduğu geniş katımlı bir çalışmada FINDRISC (Finnish Type 2 Diabetes Risk Score / Fin Tip 2 Diyabet Risk Skoru) ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) verileri değerlendirilmiştir. OGTT'nin 109 bireyde (%12,6) bozulmuş glukoz toleransı (IGT), 94 bireyde (%10,8) bilinmeyen diyabet ve 85 bireyde (%9,8) bozulmuş açlık glukozunun (IFG) varlığını ortaya koyduğunu rapor etmişlerdir.<sup>9</sup> FINDRISC 2002 senesinde Saaristo ve ark. tarafından önerilmiştir. Çalışmalarında 45-74 arası 4622 birey sağlık taramasından geçirilmiş ve OGTT'nin de dahil olduğu çeşitli parametreler açısından değerlendirilmiştir. Elde ettikleri istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara göre, araştırmacılar FINDRISC'in genel popülasyonda ve klinik uygulamada özellikle tip 2 diyabet, anormal glukoz toleransı ve MetS'de yararlı bir araç olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>10</sup>

FINDRISC skorundan yararlanılarak aynı grup tarafından İran'da yürütülen iki farklı çalışma mevcuttur. Bunlardan birincisinde, MetS geliştirme bakımından yüksek riskli İran popülasyonunda 30-70 yaş arası MetS ve diyabet hastalığına sahip olmayan, birince derece akrabalarında MetS gelişimini tahmin etme yeteneği 1010 birey (erkek: 274, kadın: 736)  $8,0 \pm 1,6$  yıl boyunca gözlemlenmiş ve bu sırada FINDRISC ile incelenmiş. Başlangıçta MetS ve diyabeti olmayan 69 erkek ve 209 kadının daha sonradan MetS geliştirdiği sonucuna varılmıştır.<sup>11</sup> Aynı grup tarafından 2013 senesinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise tip 2 diyabet tanılı bireylerin diyabeti olmayan 1537 akrabasında yine FINDRISC skoru ile ayrıntılı inceleme gerçekleştirilmiştir. Sunulan sonuçlara göre her bir katılımcı için FINDRISC'in uygulanabilir olduğu bildirilmiş ve kantitatif olarak da gösterilmiştir.<sup>12</sup> Yürütülen başka bir çalışmada FINDRISC ile basitleştirilmiş FINDRISC olarak da bilinen MADRISC'in tanı konmamış tip 2 diyabet ve disglisemi hastalıklarında teşhis performansı değerlendirilmiştir. 1426 katılımcının (erkek:594, kadın:832) dahil olduğu çalışmada HbA1c veya OGTT parametreleri kullanıldığında tip 2 diyabet prevalansı %7,4 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar FINDRISC'in, disglisemi ve tanı konulmamış tip 2 diyabet taramasında yararlı bir araç olduğunu, ayrıca MADRISC'in de benzer şekilde verimli olduğunu bildirmişlerdir.<sup>13</sup>

FINDRISC skorlamasının yukarıda bahsedilen çalışmalardan da anlaşılacağı üzere verimli ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermesinden sonra JAMRISC olarak adlandırılan ve bizim de çalışmamızda yararlandığımız bir başka risk skoru anketi 2016 senesinde Tan ve ark. tarafından bildirilmiştir.<sup>14</sup> Japon metabolik sendrom risk skoru olan JAMRISC ilk olarak Japon toplumunda insülin direnci ve metabolik sendromun değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Bahsedilen çalışmada ilk olarak JAMRISC 1850 bireye (erkek:1056, kadın:785) iletilmiş ve katılımcıların 1054'ünün ankete tam yanıt vermeleri sağlanmıştır. Çalışmanın sonuçları yukarıda tartışılan FINDRISC ile kıyaslanmış ve elde edilen bulgulara göre JAMRISC "kullanışlı" olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucu sadece MetS ve tip 2 diyabet için değil aynı zamanda

insülin direnci açısından da uygun bulunmuştur. JAMRISC anketinde yaş, cinsiyet, abdominal ölçü, boy ve kilonun yanında sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite bilgisi, beslenme rejimi, hipertansiyon/hiperglisemi geçmişi, miyokard enfarktüsü, inme, diyabet açısından aile öyküsü de değerlendirilmiştir. Hazırlanan anketin kantitatif olarak hesaplanması:  $[(1,3369 \times \text{cinsiyet}) + (0,1897 \times \text{abdominal ölçü -cm-}) + (1,3738 \times \text{hipertansiyon öyküsü}) + (1,5084 \times \text{hipeglisemi öyküsü}) + (0,8768 \times \text{egzersiz})]$  (erkek cinsiyet=1, kadın cinsiyet=0, egzersiz <2 saat=1, >2 saat=0) şeklindedir. Aynı makalede JAMRISC, FINDRISC ile duyarlılık ve özgüllük açısından da kıyaslanmış ve duyarlılık JAMRISC için MetS %100, pre-MetS %90, tip 2 diyabet için %83,3 ve pre-diyabet için %92,3 tespit edilmişken FINDRISC için aynı değerler sırasıyla, %44,4-%0,0-%66,7-%23,1 olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde özgüllüğün kıyaslanmasıyla elde edilen sonuçlar ise; JAMRISC için MetS %72,3, pre-MetS %63, tip 2 diyabet için %59,7 ve pre-diyabet için %65,7 tespit edilmişken FINDRISC için aynı değerler sırasıyla, %100-%89-%94,8-%92,8 olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar bu bulgulardan sonra JAMRISC gibi yüksek risk algılama duyarlılığına sahip ve düşük maliyetli yaklaşımların tip 2 diyabet, MetS ve ilişkili hastalıkların henüz başlangıç aşamasında tespit edilip önlenmesinde yardımcı olacağını öne sürmüşlerdir. Bu anket yaklaşımının yaşam tarzı tespiti ve MetS farkındalığıyla doğrudan ilişkili olduğu belirlenmiştir.<sup>14</sup>

Uluslararası kabul görmüş anket çalışmalarının hastalar, hasta yakınları gibi hastalıktan doğrudan ya da birinci dereceden mustarip bireylerin değerlendirilmesinin anlamlılığı yukarıda tartışılmıştır. Bunlara ilave ve son örnek olarak hastaların değil de doğrudan sağlık hizmeti veren 126 sağlıklı bireyi (hekim:%71, hemşire:%29, yaş ortalaması: $36,2 \pm 3,8$ ) içeren bir çalışmada, katılımcıların çoğu MetS tanısı için gerekli olan kriterleri bildiklerini ancak klinik ortamda MetS vakalarını, MetS olmayan vakalardan ayırmada zayıf bir performans gösterdiklerini rapor etmişlerdir.

MetS vakalarını doğru bir şekilde teşhis edebilen sağlık çalışanlarının oranını %12 olarak bulmuşlardır.<sup>15</sup> Bahsedilen çalışma sonucuna göre sağlık hizmeti sağlayıcılarının farkındalık düzeyinin istenen düzeyde olmadığı ve artırılmasının gerektiği anlaşılmaktadır. Özellikle hekimlerin MetS vakalarını teşhis etmede yetersiz kalmaları hastalığın seyri için bir problem oluşturacaktır. Bu bağlamda MetS'in doğru teşhis edilmesi ve daha sonrasında doğru bir tedavi sürecinin başlatılması için klinik düzeyde ilgili meslek gruplarının performanslarını geliştirmesi, bahsi geçen problemin erken dönemde önüne geçebilir.

Tip eğitimi alan ve hekim adayı olan üniversite öğrencilerinin dahil edildiği çalışmada elde edilen sonuçlara benzer şekilde<sup>8</sup>, çalışmamızda öğrenim süresi ilerleyip ders ve klinik staj dönemi arttıkça MetS farkındalığının arttığını bulduk. Bununla birlikte dikkatimizi çeken bir diğer nokta olarak klinik öğrencilerinin, klinik öncesi öğrencilerine göre kilolarında istatistiksel olarak bulunan anlamlı fark, öğrencilerin MetS ile ilgili artan farkındalıklarını maalesef kendi özel

yaşamlarında uygulamamış olduklarıdır. Sunduğumuz çalışma bir pilot araştırma olmakla birlikte elde edilen sonuçlara göre MetS farkındalığının, öğrencilerin klinik döneme başlamasından sonra arttığını göstermesi açısından önemlidir. İlerleyen dönemde çok daha geniş kapsamlı, başka tıp fakültelerinin ve hatta dış hekimliği, sağlık bilimleri, eczacılık fakültelerinin dahil edileceği geniş kohortlarla çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı anlaşılmaktadır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmamızla ilgili etik kurul onayı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2021/212).

#### Yazar Katkısı

MMB: Çalışma tasarımı, veri toplanması, kaynak taraması; SB: kaynak taraması, veri analizi, makale yazımı; AY: Veri analizi, makale yazımı; EY: Çalışma tasarımı, veri analizi, kaynak taraması, makale yazımı.

#### Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

#### Kaynaklar










- Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9:1-13. doi:10.1186/1741-7015-9-48
- Bener A, Ziric M, Musallam M, Khader YS, Al-Hamaq AOAA. Prevalence of metabolic syndrome according to adult treatment panel III and international diabetes federation criteria: A population-based study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7(3):221-230. doi:10.1089/met.2008.0077
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2004;53(8):2087-2094. doi:10.2337/diabetes.53.8.2087
- Christian Flemming GM, Bussler S, Körner A, Kiess W. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(7):821-833. doi:10.1515/jpem-2019-0552
- Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res.* 2017;120:34-42. doi:10.1016/j.phrs.2017.03.008
- Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-1994. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
- Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8(4):472-479. doi:10.1007/s13679-019-00357-x
- Yahia N, Brown C, Rapley M, Chung M. Assessment of college students' awareness and knowledge about conditions relevant to metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):1-15. doi:10.1186/1758-5996-6-111
- Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, et al. Validation du questionnaire finlandais calculant un score de risque de diabète (FINDRISC) pour le dépistage du diabète de type 2, des anomalies de la glycorégulation et du syndrome métabolique en Grèce. *Diabetes Metab.* 2011;37(2):144-151. doi:10.1016/j.diabet.2010.09.006
- Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: A tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2005;2(2):67-72. doi:10.3132/dvdr.2005.011
- Janghorbani M, Adineh H, Amini M. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud.* 2013;10(4):283-292. doi:10.1900/RDS.2013.10.283
- Janghorbani M, Adineh H, Amini M. Finnish Diabetes Risk Score to predict type 2 diabetes in the Isfahan diabetes prevention study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;102(3):202-209. doi:10.1016/j.diabres.2013.10.018
- Salinero-Fort MA, Burgos-Lunar C, Lahoz C, et al. Performance of the finnish diabetes risk score and a simplified finnish diabetes risk score in a community-based, cross-sectional programme for screening of undiagnosed type 2 diabetes mellitus and dysglycaemia in madrid, Spain: The SPREDIA-2 study. *PLoS One.* 2016;11(7):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0158489
- Tan C, Sasagawa Y, Kamo K ichi, et al. Evaluation of the Japanese Metabolic Syndrome Risk Score (JAMRISC): a newly developed questionnaire used as a screening tool for diagnosing metabolic syndrome and insulin resistance in Japan. *Environ Health Prev Med.* 2016;21(6):470-479. doi:10.1007/s12199-016-0568-5
- Havakuk O, Perl ML, Praisler O, et al. The awareness to metabolic syndrome among hospital health providers. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11(3):193-197. doi:10.1016/j.dsx.2016.09.005



## Research Article | Araştırma Makalesi

# EVALUATION OF MIR-145 AND MIR-146A AS POTENTIAL BIOMARKERS FOR DIAGNOSIS OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME

## MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANISINDA MIR-145 VE MIR-146A'NIN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

 Seda Susgun<sup>1,2,3</sup>,  Onur Baykara<sup>3</sup>,  Emrah Yucesan<sup>1</sup>,  Dilhan Kuru<sup>3</sup>,  Basak Aslaneli Cakmak<sup>3</sup>,  Aysegul Yabaci<sup>4</sup>  
 Seniz Ongoren Aydin<sup>5</sup>,  Ayhan Deviren<sup>3</sup>,  Yelda Tarkan Arguden<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey. <sup>2</sup>Istanbul University, Graduate School of Health Sciences, Istanbul, Turkey. <sup>3</sup>Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey. <sup>4</sup>Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Informatics, Istanbul, Turkey. <sup>5</sup>Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Hematology, Istanbul, Turkey.

### ABSTRACT

**Objective:** Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of heterogeneous hematopoietic stem cell disorders characterized by ineffective hematopoiesis, bone marrow dysplasia, and peripheral cytopenias. microRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that play key roles in post-transcriptional regulation of gene expression and have been determined potential in disease diagnostics and therapeutics owing to their stability. Recent evidence suggests that haploinsufficiency of the miR-145 and miR-146a, encoded from 5q Common Deleted Region (CDR) may contribute to the phenotype in MDS. Although, interstitial del(5q) is the most common chromosomal abnormality in MDS, these findings are inconsistent in Turkish patients. Therefore, we aimed to investigate assess the diagnostic value of miR-145/miR-146a and their relation with del(5q) or monosomy 5 in MDS.

**Methods:** In order to determine the association between del(5q) and expression miR-145/miR-146a, conventional cytogenetics (CC), FISH, and qRT-PCR methods were performed for 24 patients with MDS and 20 healthy individuals. Additionally, ROC curves were generated to evaluate putative diagnostic value of miRNAs.

**Results:** Cytogenetic examination revealed clonal cytogenetic abnormalities in 43.4% of cases. miR-146a decreased in 23 of 24 patients regardless of chromosome 5 abnormalities ( $p < 0.001$ ), expression level of miR-145 was statistically nonsignificant. miR-146a levels performed well as a diagnostic biomarker, discriminating MDS patients from controls with an area under the ROC curve (AUC) of 0.942, 83.3% sensitivity.

**Conclusion:** miR-146a may be used as a biomarker in diagnosis of MDS and may help to identify new treatment targets. In addition, we suggest that CC and FISH methods should be performed together in MDS.

**Keywords:** Myelodysplastic syndrome; diagnostic biomarkers; miR-146a; ROC curve

### ÖZ

**Amaç:** Miyelodisplastik sendrom (MDS), verimsiz hematopoez, kemik iliği displazisi ve periferik sitopeni ile karakterize edilen heterojen bir grup hematopoetik kök hücre bozukluğudur. mikroRNA'lar (miRNA'lar), gen ifadesinin post-transkripsiyonel düzenlenmesinde kilit rol oynayan küçük kodlamayan RNA'lardır ve stabiliteyi sayesinde hastalık tanısında ve tedavisinde potansiyelleri belirlenmiştir. Son çalışmalar, 5q Yaygın Delesyon Bölgesi'nden (YDB) kodlanan miR-145 ve miR-146a'nın haplo-yetmezliğinin MDS'deki fenotipe katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. MDS'de en sık gözlenen kromozom anomalisi interstisyel del(5q) olmasına rağmen, bu bulgular Türkiye popülasyonundaki örnekler ile tutarsızdır. Bu nedenle, MDS'de miR-145/miR-146a'nın tanısız kullanım değerini ve bu miRNA'ların del(5q) ve/veya monozomi 5 ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** del(5q) ile miR-145/miR-146a ekspresyonu arasındaki ilişkiyi belirlemek için MDS'li 24 hasta ve 20 sağlıklı kontrol için konvansiyonel sitogenetik (CC), FISH ve qRT-PCR yöntemleri uygulanmıştır. Ek olarak, miRNA'ların tanısız değerlendirmek için ROC eğrileri oluşturulmuştur.

**Bulgular:** Sitogenetik incelemeler, vakaların %43,4'ünde klonal sitogenetik anomali olduğunu gösterdi. miR-146a ifadesi, 5. kromozom anomalilerinden bağımsız olarak 24 hastanın 23'ünde azalmaktaydı ( $p < 0,001$ ), miR-145'in ekspresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı değildi. miR-146a ifade seviyesi, MDS hastalarını kontrollerden ayırmada 0,942 ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değeri ve %83,3 hassasiyet değeri ile iyi bir tanısız biyobelirteç performansı sergiledi.

**Sonuç:** miR-146a, MDS tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabilir ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca MDS'de CC ve FISH yöntemlerinin birlikte yapılmasını öneriyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Miyelodisplastik sendrom; tanısız biyobelirteç; miR-146a; ROC eğrisi

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Seda Susgun; Bezmialem Vakif University, Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi, 34093, Fatih, Istanbul, Turkey

Telefon/Phone: +90 212 523 22 88 e-posta/e-mail: sedasusgun@gmail.com

Başvuru/Submitted: 31.03.2022

Kabul/Accepted: 05.06.2022

Online Yayın/Published Online: 27.06.2022

## Introduction

Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal heterogeneous hematopoietic stem cell (HSC) malignancies characterized by dysplastic cells in bone marrow and cytopenia in peripheral blood due to inefficient hematopoiesis.<sup>1,2</sup> One third of the cases progress to acute myeloid leukemia (AML).<sup>3</sup> MDS may occur *de novo* or secondary as a consequence of chemotherapy/radiotherapy in cancer patients.<sup>4</sup> Although MDS are rare in childhood, can be associated with some genetic diseases such as Down syndrome, Fanconi anemia, and neurofibromatosis. Increased incidence of the MDS with aging suggests that genetics and environmental factors cause cumulative damage in bone marrow cells.<sup>5,6</sup>

The exact mechanisms leading to ineffective hematopoiesis in MDS remain elusive yet. However, it is known that chromosomal defects and genetic alterations play a main role in the etiopathogenesis of MDS.<sup>7,8</sup> Clonal chromosomal abnormalities are seen in 30-50% of MDS patients, among them del(5q), -7, and +8 are frequent which have been included in the more vigorous prognostic scoring systems of the disease.<sup>9</sup>

In particular, isolated 5q deletion was reported in many studies and approximately 1.5-megabase Common Deleted Region (CDR) has been mapped to 5q33-q35 location, and predicted to house several hematopoiesis related genes.<sup>10</sup> In addition, many gene variations and microRNAs (miRNAs) encoded on this region with altered gene expression have been associated with MDS. Especially, previous reports have indicated that miR-145 and miR-146a are possible cause of haploinsufficiency.<sup>11,12</sup> Moreover, knockdown studies in mouse have shown that loss of both miR-145 and miR-146a resulted in increased platelet counts associated with dysplastic megakaryopoiesis and neutropenia.<sup>12</sup> Taken all together, our aim was to evaluate assess the diagnostic value of miR-145/miR-146a and their relation with 5q deletion or monosomy 5 in MDS.

## Materials and Methods

### Patients Recruitment

In the present study, leukocyte cells were obtained from the bone marrow aspiration materials of 24 newly diagnosed and untreated MDS patients (mean age: 65.37±9.50 years, 17 female and 7 male) and peripheral blood samples of 20 healthy subjects (mean age: 43.40±7.37 years, 12 female and 8 male).

### Conventional Cytogenetic (CC) Analysis

Bone marrow aspiration materials were cultured for 24h and 48h, and peripheral blood samples were cultured for 72h in RPMI-1640 medium. Peripheral blood samples were stimulated with Phytohemagglutinin. As a conventional method, colchicine (0.1 µg/ml final concentration) was used to stop division during metaphase stage. Cytogenetic analyses were performed

on specimens using a Trypsin-Leishman (GTL) banding and at least 20 metaphases were analyzed, when available. The chromosome identification and karyotype description were determined according to the International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) 2016 criteria.<sup>13</sup>

### Fluorescence in Situ Hybridization (FISH)

FISH on interphase nuclei was performed according to the manufacturer's instructions using Vysis LSI CSF1R SpectrumOrange/D5S23, D5S721 SpectrumGreen probes (Abbott Molecular, Abbott Park, IL, USA) to detect 5q33-34 region deletions. The slides were counterstained with DAPI. When possible, at least 200 interphase nuclei were analyzed. Cell images were captured under 100X immersion magnification with ISIS (Metasystems, Isis Fluorescence Imaging) program using Olympus BX51 microscope for FISH analysis.

### Gene Expression Analysis

Total RNA was extracted using Direct-zol™ RNA MiniPrep (Zymo Research, CA, USA) according to the manufacturer's recommendations. The quality and quantity of RNA was evaluated using the Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific, Boston, MA, USA).

miRNA analysis was conducted using 200 ng of total RNA as a template for reverse transcription with miRNA-specific RT-oligonucleotide. miRNA-specific cDNA conversions and qRT-PCRs were performed using EPIK™ miRNA Select Hi/Lo-ROX Kit (Bioline, London, UK) according to the manufacturer's protocols for miR-145, miR-146a and U6 snRNA as a reference gene. cDNA conversion was performed at 42 °C for 30 min, followed by heat-inactivation of the reverse transcriptase at 90 °C for 5 min. PCR amplification conditions for miRNAs were as follows: One cycle of initial denaturation step at 95°C for 10 min, and 40°C for 5 min, followed by 40 cycles of amplification step at 95°C for 10 s, 60°C for 30 s. Gene expression levels were performed using the Bio-Rad CFX96 instrument. Relative gene expression rates were calculated using the  $2^{-\Delta\Delta CT}$  method.<sup>14</sup>

### Statistical Analysis

In the present study, whether the data were distributed normally was tested with Shapiro-Wilk test. In comparing the data with normal distribution between two independent groups, the independent sample t-test was used and the non-normal distribution of the data between two independent groups was evaluated with the Mann-Whitney U test. Statistical analyses were performed at GraphPad Prism 8.0 program (GraphPad Software, Inc., CA, USA) with a significance level of 0.05 and 95% confidence level.

Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were generated to establish Cut-Off values using MedCalc Version 19.6.4 program. Cut-off values were determined by Youden J Index, and sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value was calculated.<sup>15-17</sup>

For FISH analyses, *BetaInV* method was used and cut-off values were established by *BetaInV* function.<sup>18</sup> Briefly, *BetaInV* is a method that calculates the 95% of upper confidence limit of binomial distribution. Mean and standard deviation methods use Gaussian distribution. However, FISH results are not suitable for this, therefore, binomial curve must be used. In *BetaInV* method, confidence of interval is selected as 95%,  $p < 0.05$  is significant.

*BetaInV* (“Confidence Interval”; “False positive cell number +1”; “Examined cell number”).

## Results

### Cytogenetic Analyses

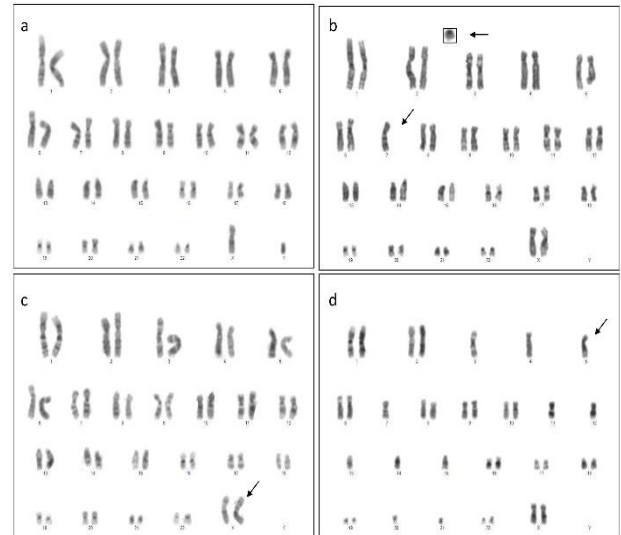
Karyotypes of the cases were presented in Table 1.

**Table 1.** CC and FISH analysis results in patients. Cut-off value was set as 8% for del(5q) and 5% for monosomy 5

Patient	Age	Sex	CC	FISH (%)	
				del(5q)	-5
1	61	M	37~45,XY,-Y[9],-18[3][cp11]/46,XY[6]	2.9	1.5
2	63	F	46,XX[1], nca <sup>a</sup> [2]	np <sup>b</sup>	
3	72	M	46,XY[1], nca[3]	9.1	1.0
4	69	M	46,XY[2], nca[3]	3.7	1.9
5	52	M	39~45,X,-Y[4],-6[3],-15[3],-22[4][cp7]/46,XY[11]	3.9	3.4
6	64	F	46, XX[12], nca[8]	5.4	4.4
7	47	F	40~51,XX,-8[3],-14[3],-15[5],-17[4],-20[3][cp8]/46,XX[16]	2.8	2.3
8	78	M	36~45,X,-Y[5],-5[3],-9[3],-10[3],-11[3],-18[3],-20[3],-22[3][cp11]/46,XY[10]	2.0	3.0
9	82	F	35~45,XX,-5[3],-19[3],-20[4],-21[3][cp6]/46,XX[6]	1.9	1.0
10	61	F	27~33,X,+X[2],+1[2],+3[3],+4[2],+7[2],+9[2],+10[3],+13[3],+14[2],+15[2],+16[4],+19[2],+21[2][cp4]/42~45,XX,-9[3],-12[3],-18[3],-21[4][cp8]/46,XX[8]	3.1	0.9
11	66	F	nca[3]	np	
12	55	F	- <sup>c</sup>	np	
13	84	M	27~34,X,+2[2],+6[2],+13[2],+18[2],+21[2],+22[2][cp2]/39~45,XY,-16[4],-21[3][cp7]/46,XY[16]	3.4	3.8
14	55	M	28~34,X,+Y[2],+3[2],+5[2],+8[2],+12[2][cp2]/36~45,XY,-17[3],-21[3][cp8]/46,XY[11]	5.6	7.5
15	50	F	-	2.9	6.7
16	79	F	46,XX[2]	1.4	5.8
17	64	F	-	2.0	2.5
18	65	F	-	np	
19	60	F	37~46,XX,-7[8],del(21)(q22)[3],+mar1[6][cp10]	7.5	0.5
20	75	F	46,XX[1]	4.5	1.4
21	69	F	46,XX,ins(X;?)(p11.2;??)[3]/35~45,XX,-17[4],-19[3],-22[3][cp7]/46,XX[10]	1.0	4.4
22	69	F	46,XX[20], nca[7]	3.4	1.9
23	66	F	46,XX[10], nca[8]	np	
24	63	F	-	np	

CC: Conventional Cytogenetics, FISH: Fluorescence in situ hybridization. a non-clonal abnormalities, <sup>b</sup>not performed, <sup>c</sup>no quality metaphase to evaluate

Despite monosomy 5 was detected in two patients (#8 and #9), del(5q) was not present in any patients. Monosomy 21 was detected in four patients, also monosomy 17, 18, 20, 22 and Y were seen in three patients each. However, numerical chromosomal changes with gain or loss were detected in almost all chromosomes. The structural abnormalities were del(21)(q22), ins(X;?)(p11.2;??) and +mar as well. Normal and abnormal i.e., numerical, or structural changes were compiled in Figure 1.



**Figure 1.** G-banding karyotype results; a. 46,XY (Control #11). b. 46,XX,-7,+mar1 (Patient #19). c. 46,XX,ins(X;?)(p11.2;??) (Patient #21). d. 35,XX,-3,-4,-5,-7,-11,-12,-13,-14,-15,-20,-21 (Patient #9)

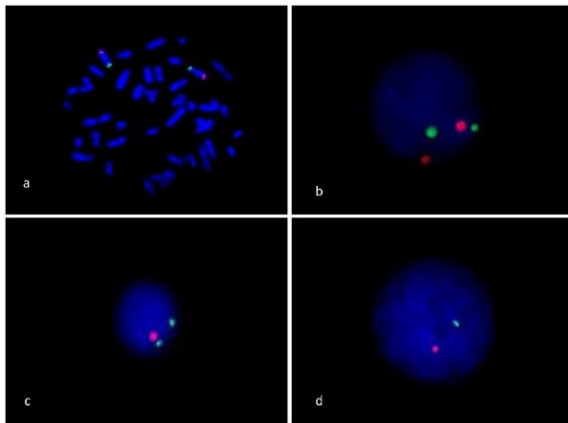
### FISH Analyses

To confirm and evaluate the significance of the results, FISH was performed in 20 healthy subjects and the data were used in *BetaInV* function to calculate the Cut-off values. Cut-off value was set as 8% for del(5q) and 5% for monosomy 5. FISH was successfully carried out in 18 patients. However, due to inadequate material, FISH was not performed in six patients. Consequently, we have detected a significant deletion signal for del(5q) in one patient (#3) and for monosomy 5 in three patients (#14, #15, and #16). The deletion signals were within normal range for other patients (Table 1). Normal, del(5q), and monosomy 5 signals were detected by FISH as were shown in Figure 2.

### Gene Expression Analyses

To investigate gene expression levels of miR-145 and miR-146a, qRT-PCR was conducted. miR-146a expression significantly decreased in 23 of 24 patients' bone marrow samples ( $p < 0.0001$ ) (decreased by fold change between 0.01-0.80, increased by 1.42-fold in one patient), while expression of miR-145 increased in 15 (62.5%) patients, decreased in six (25%), and did not change in three (12.5%) patients' bone marrow samples compared to healthy control's peripheral blood samples. ROC curve analysis showed an AUC of 0.942 for miR-146a detailed

in Table 2, there was no statistically significant value for miR-145 ( $p>0.05$ ), compiled in Figure 3.

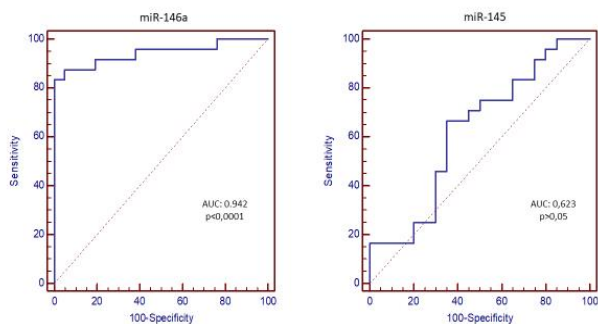


**Figure 2.** FISH images; SpectrumGreen probe on 5p15.2 region (G) and SpectrumOrange probe on 5q33-34 region (as mentioned red (R)). a. Normal metaphase cell (2G2R). b. Normal interphase cell (2G2R). c. Monoallelic deletion of chromosome 5q (2G1R). d. Monosomy of chromosome 5 (1G1R).

**Table 2.** Diagnostic biomarker features of miR-145 and miR-146a in MDS.

	SE (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy	AUC	p
miR-145	66.6 7	65.0	69.6	61.9	0.650	0.623	0.163
miR-146a	83.3 3	100.0	100.0	84.0	0.909	0.942	<0.001

SE: sensitivity, SP: specificity, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, AUC: area under the ROC curve



**Figure 3.** Diagnostic performance analysis by ROC curves (Receiver Operating Characteristic) examining AUC (area under the ROC curve) for miR-145 and miR-146a.

## Discussion

MDS are clinically and genetically heterogeneous group of clonal hematological diseases developing due to defective progenitor bone marrow cells. Additionally, recent studies indicated that dysfunctions of hematopoietic stem cells, dysregulation of inflammatory and innate immunity, and complex genomic aberrations are related to MDS.<sup>19</sup>

Myelodysplasia occurs when somatic mutations originate from one or more hematopoietic lineages and suppress the cell differentiation.<sup>20,21</sup> Development of the abnormal stem cell clone, which is genetically unstable because of

mutations, cause ineffective hematopoiesis with increased apoptosis. This condition is presented by cytopenia in the affected hematopoietic lineages, leading to leukemia in one third of cases.<sup>21,22</sup>

According to literature, clonal chromosomal abnormalities have been detected in 30-50% of patients with MDS. In particular, -5/del(5q), -7/del(7q), +8 and -Y findings were common in cytogenetic studies in large cohorts involving MDS cases.<sup>9</sup> Isolated del(5q) is associated with a good prognosis, long overall survival, and a low risk of leukemic evolution.<sup>23</sup> Herein, clonal cytogenetic abnormality was detected in 43.4% of cases; among them 16.6% had -21, and 12.5% had -17, -18, -20, -22, -Y, respectively. Numerical changes were observed in almost all chromosomes, and -5 was present in two cases (8.3%). However, clonal structural changes were rarely detected, i.e. del(21)(q22) and marker chromosome in one case, ins(X;?)(p11.2;??) in one case, and recurrent chromosomal gaps and breaks in another case were detected.

While our data are consistent with the results of previous reports showing clonal numerical aberrations, mentioned common chromosomal abnormalities were inconsistent. However, we also compared our results with regional studies conducted in Turkey as well. While Yilmaz et al. could not detect -5/del(5q) using CC, they were able to show del(5q) in 3 of 26 MDS patients by FISH.<sup>24</sup> In our previous study, we performed a retrospective CC study including 221 untreated MDS patients, and we detected cytogenetic abnormalities in 44.8% patients, which were; -Y (7.7%), -18 (7.7%), -21 (6.8%), -7 (6.3%), -22 (5.4%), -5 (4.5%), +8 (4.5%), -19 (4.5%), del(5q) (1.3%), del(20q) (0.9%), respectively.<sup>25</sup> Our results are coherent with the results of the studies conducted in similar geographical location and population.<sup>24,25</sup> These results support the study of Kawankar et al., suggesting that the frequency of chromosomal aberration may vary according to geographical and ethnic differences.<sup>9</sup>

As an additional output of our study, we recommend that FISH and CC should be combined in MDS and other genetically heterogeneous diseases. Even though, CC is still the gold standard in MDS as it provides a complete picture of the chromosomes, it may be difficult to perform CC in some cells with poor chromosome morphology, and in those with low *in vitro* mitotic activity such as cancer cells. In addition, cytogenetic analysis requires at least 20 metaphases for a reliable result. However, in FISH studies, metaphase is not must and interphase can be used, instead.<sup>26</sup> On the other hand, using FISH alone allows detection of certain abnormalities and some genetic changes may be overlooked. To overcome this problem combining these methods is useful tool. Furthermore, today, additional techniques such as flow-cytometry and genomic sequencing are helping for the precision diagnosis of MDS.<sup>19</sup>

In our study, we did not observe del(5q) in any patients, but detected -5 in two cases (#8 and #9) by CC. However, FISH analysis showed that the number of cells with -5

were lower than the cut-off value in both cases. On the other hand, by FISH, we observed del(5q) in one (#3) and -5 in three (#14, #15, and #16) patients and only one of these cases (#14) had enough metaphases for CC analysis, while the others had either none or very few metaphases.

In the literature, one of the most common cytogenetic alterations is isolated 5q deletion in MDS. Interstitial deletion of chromosome 5q is defined as related to the phenotype of MDS such as refractory anemia, variable neutropenia. The CDR on chromosome 5q has been mapped to band q33.1-q35, approximately 1.5 megabases.<sup>12</sup> This CDR region contains 40 coding genes including tumor suppressor gene *SPARC* and ribosomal subunit gene *RPS14* that are considered to play roles in the pathogenesis of myeloid malignancies.<sup>27</sup>

Also, in this region (5q31-35), 13 miRNA clusters have been mapped, and they have been shown to play an important role in the development of specific clinical features of the disease and malignant clone dominance.<sup>28</sup>

Among them, miR-145 and miR-146a are seemed to be particularly important according to many studies.<sup>27,29</sup>

Starczynowski et al. have investigated the possible roles of miRNAs in 5q- syndrome, a subtype of MDS, and they have found that the loss of miR-145 and miR-146a is significantly associated with 5q- syndrome. miR-145 and miR-146a are found abundantly in hematopoietic stem cells and they have been suggested to be associated with *TIRAP* (Toll-Interleukin-1 Receptor Domain-Containing Adaptor Protein) and *TRAF6* (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor-6), important actors of the immune pathway.<sup>12</sup> Several studies have shown that loss of miR-146a with 5q deletion increases *TRAF6* mRNA levels and translation, while loss of *TIFAB* (TRAF-interacting protein with forkhead-associated domain B) increases TRAF6 protein stability, thereby overexpressing and activating *TRAF6* in HSCs.<sup>30-32</sup> Furthermore, germline knockout of mouse studies has indicated the loss of miR-146a resulted in an early onset of the myeloid expansion in the bone marrow, and seen progression to lymphomas, bone marrow failure, and myeloid leukemia.<sup>30</sup>

Since noticed that miRNAs displayed high stability in clinical samples miRNAs have been considered as potential disease biomarkers.<sup>35</sup> As is known, ROC curve analysis is used as the most popular graphical tool for assessing the diagnostic power of a biomarker through calculating the sensitivity and the specificity.<sup>36</sup> To date, many miRNAs have been determined as disease biomarker with early disease diagnosis and effective prognostic monitoring.<sup>15-17</sup> Therefore, we used ROC analysis to define possible biomarker in MDS, as well.

Previous studies have shown that miR-146a expression decreases in 25% of MDS patients regardless of cytogenetic condition.<sup>33,34</sup> In our study, the statistically significant decrease in miR-146a expression in 23 of 24 patients regardless of 5q deletion or monosomy 5. Also, alteration of miR-146a expression showed significant biomarker performance in our cohort with an AUC of 0.902, with 83.3% sensitivity. Thus, we recommend that

miR-146a as a potential diagnostic biomarker for MDS patients regardless of cytogenetic findings according to our study and many literature sources.

These results must be considered in some limitations that our study cohort is relatively small, and our control group samples were peripheral leukocyte cause unfortunately we could not reach bone marrow samples from healthy individuals.

## Conclusions

miR-146a may be considered as a remarkable biomarker in diagnosis of MDS. Genetic and epigenetic mechanisms that may alter expression of miR-146a and their effect on molecular signal pathway(s) should be examined in detail to identify new treatment targets. Large-scale further research in larger cohorts will be efficient in understanding the etiopathogenesis of the MDS and evaluating possible treatment options.

## Statement of Ethics

This study was approved by the Ethics Committee of Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine (no:16.11.2016-414947). All participants gave their written informed consent before the study.

## Conflict of Interest Statement

Authors declare that there is no conflict of interest regarding this work.

## Author Contribution

Authors contributed equally to this work.

## Funding Sources

This work was supported by the grants of Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University (no: 24461) and by Turkish Society of Hematology (no: 2017/1).

## References




1. Campbell LJ. *Cancer cytogenetics: methods and protocols*. Humana Press; 2011. ISBN: 9781617790744
2. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89(1):97-108. doi:10.1002/ajh.23642
3. Zahid MF, Malik UA, Sohail M, Hassan IN, Ali S, Shaukat MHS. Cytogenetic Abnormalities in Myelodysplastic Syndromes: An Overview. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017;11(3):231-239.
4. Corey SJ, Minden MD, Barber DL, Kantarjian H, Wang JC, Schimmer AD. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(2):118-129. doi:10.1038/nrc2047
5. Charles Wiener M, Kasper DL, Fauci AS, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review*. 2012. ISBN: 9781260470093
6. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Anastasi J, Weitz J. *Hematology: basic principles and practice*. Elsevier Health Sciences; 2013. ISBN: 9780323357623
7. Bernasconi P. Molecular pathways in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: relationships and

- distinctions-a review. *Br J Haematol.* 2008;142(5):695-708. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07245.x
8. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood.* 2007;110(13):4385-4395. doi:10.1182/blood-2007-03-082404
  9. Kawankar N, Vundinti BR. Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndrome: an overview. *Hematology.* 2011;16(3):131-138. doi:10.1179/102453311X12940641877966:
  10. Giagounidis AA, Germing U, Aul C. Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. *Clin Cancer Res.* 2006;12(1):5-10. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-1437
  11. Visconte V, Tiu RV, Rogers HJ. Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease. *Blood Res.* 2014;49(4):216-227. doi:10.5045/br.2014.49.4.216
  12. Starczynowski DT, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, et al. Identification of miR-145 and miR-146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype. *Nat Med.* 2010;16(1):49-58. doi:10.1038/nm.2054
  13. McGowan-Jordan J. *ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016): Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenomic Nomenclature Including New Sequence-based Cytogenetic Nomenclature Developed in Collaboration with the Human Genome Variation Society (HGVS) Sequence Variant Description Working Group.* Karger; 2016. ISBN: 9783318058574
  14. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>-</sup>(Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402-408. doi:10.1006/meth.2001.1262.
  15. Wang J, Zhu X, Xiong X, et al. Identification of potential urine proteins and microRNA biomarkers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis patients. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):63. doi:10.1038/s41426-018-0066-5
  16. Martins-Ferreira R, Chaves J, Carvalho C, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for genetic generalized epilepsies: a three microRNA panel. *Eur J Neurol.* 2020;27(4):660-666. doi:10.1111/ene.14129
  17. Pires-Luis AS, Costa-Pinheiro P, Ferreira MJ, et al. Identification of clear cell renal cell carcinoma and oncocytoma using a three-gene promoter methylation panel. *J Transl Med.* 2017;15(1):149. doi:10.1186/s12967-017-1248-y
  18. Arsham MS, Barch MJ, Lawce HJ. *The AGT cytogenetics laboratory manual.* John Wiley & Sons; 2017. ISBN: 9781119061229
  19. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(11):1399-1420. doi:10.1002/ajh.25950
  20. Loken MR, van de Loosdrecht A, Ogata K, Orfao A, Wells DA. Flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from a working conference. *Leuk Res.* 2008;32(1):5-17. doi:10.1016/j.leukres.2007.04.020
  21. Pellagatti A, Boulwood J. The molecular pathogenesis of the myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 2015;95(1):3-15. doi:10.1111/ejh.12515
  22. Macedo LC, Silvestre AP, Rodrigues C, et al. Genetics factors associated with myelodysplastic syndromes. *Blood Cells Mol Dis.* 2015;55(1):76-81. doi:10.1016/j.bcmd.2015.04.003
  23. Azevedo RS, Belli C, Bassolli L, et al. Age, Blasts, Performance Status and Lenalidomide Therapy Influence the Outcome of Myelodysplastic Syndrome With Isolated Del(5q): A Study of 58 South American Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22(1):e1-e6. doi:10.1016/j.clml.2021.07.026
  24. Yilmaz Z, Sahin FI, Kizilkilic E, Karakus S, Boga C, Ozdogu H. Conventional and molecular cytogenetic findings of myelodysplastic syndrome patients. *Clin Exp Med.* 2005;5(2):55-59. doi:10.1007/s10238-005-0066-3
  25. Deviren A, Gursel IM, Yılmaz S, Hacıhanefioglu S. Cytogenetic Evaluation in 221 Untreated Patients with Myelodysplastic Syndrome/Tedavi Almamis 221 Miyelodisplastik Sendromlu Hastada Sitogenetik Degerlendirme. *J Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2012;32(1):15. doi:10.5336/medsci.2010-20908
  26. Kokate P, Dalvi R, Koppaka N, Mandava S. Prognostic classification of MDS is improved by the inclusion of FISH panel testing with conventional cytogenetics. *Cancer Genet.* 2017;216-217:120-127. doi:10.1016/j.cancergen.2017.05.004
  27. Venugopal S, Mascarenhas J, Steensma DP. Loss of 5q in myeloid malignancies - A gain in understanding of biological and clinical consequences. *Blood Rev.* 2021;46:100735. doi:10.1016/j.blre.2020.100735
  28. Li J. Myelodysplastic syndrome hematopoietic stem cell. *Int J Cancer.* 2013;133(3):525-533. doi: 10.1002/ijc.27896
  29. Chan O, Talati C, Sallman D, List A. Biology and Pathophysiology of MDS with del (5q). In: *Diagnosis and Management of Myelodysplastic Syndromes.* Springer; 2020:43-54. doi:10.1007/978-3-030-51878-3\_3
  30. Varney ME, Niederkorn M, Konno H, et al. Loss of Tifab, a del(5q) MDS gene, alters hematopoiesis through derepression of Toll-like receptor-TRAF6 signaling. *J Exp Med.* 2015;212(11):1967-1985. doi:10.1084/jem.20141898
  31. arney ME, Choi K, Bolanos L, et al. Epistasis between TIFAB and miR-146a: neighboring genes in del(5q) myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2017;31(2):491-495. doi:10.1038/leu.2016.276
  32. Barreyro L, Chlon TM, Starczynowski DT. Chronic immune response dysregulation in MDS pathogenesis. *Blood.* 2018;132(15):1553-1560. doi:10.1182/blood-2018-03-784116
  33. Starczynowski DT, Morin R, McPherson A, et al. Genome-wide identification of human microRNAs located in leukemia-associated genomic alterations. *Blood.* 2011;117(2):595-607. doi:10.1182/blood-2010-03-277012
  34. Sokol L, Caceres G, Volinia S, et al. Identification of a risk dependent microRNA expression signature in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2011;153(1):24-32. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08581.x
  35. Hydbring P, Badalian-Very G. Clinical applications of microRNAs. *F1000Res.* 2013;2:136. doi:10.12688/f1000research.2-136.v3
  36. Hsu MJ, Chang YC, Hsueh HM. Biomarker selection for medical diagnosis using the partial area under the ROC curve. *BMC Res Notes.* 2014;7:25. doi:10.1186/1756-0500-7-25

## Research Article | Araştırma Makalesi

# COMPARISON OF SENSORY PARAMETERS AND BALANCE IN PATIENTS WITH HEMIPLEGIAHE

## HEMİPLEJİK HASTALARDA DUYUSAL PARAMETRELER VE DENGENİN KARŞILAŞTIRILMASI

 Burhan Inan<sup>1</sup>,  Tuncay Colak<sup>1</sup>,  Mehmet Deniz Yener<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Kocaeli, Turkey.



### ABSTRACT

**Objective:** Hemiplegic patients experience loss of sensation and balance. In some patients, sensory and balance rehabilitation may vary depending on the treatment content they receive. It is a fact that the anatomical neuronal regions affected in such patients may cause different damages for each person with interneuronal relationships. In this study, we aimed to investigate the effects of proprioception and other sensory parameters and balance levels of hemiplegic patients who have completed treatment and are able to walk independently due to anatomically affected Fasciculus gracilis (FG) and Fasciculus cuneatus (FC).

**Methods:** A total of 24 patients were included (12 female and 12 male) who were diagnosed and treated with hemiplegia in this study. Participants consisted of 12 dominant and 12 non-dominant hemiplegic patients. Extremity length-circumference measurements, evaluation of vibration, two-point discrimination, balance and proprioception (Technobody prokin 252) senses of participants were evaluated.

**Results:** In the examination between balance and sensory parameters; a moderate positive correlation was found between proprioception-bipedal balance. In addition, a strong correlation was found between proprioception-left hemiplegia left leg balance ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, we concluded that the effect rate of FC and FG will affect the sense of proprioception and that this sense is related to balance, which is one of the main parameters of mobilization, so that the general body balance and sensory integrity should be associated in the recovery process.

**Keywords:** Hemiplegia, proprioception, balance, sense

### Öz

**Amaç:** Hemiplejik hastalarda duyu ve denge kayıpları meydana gelmektedir. Bazı hastalarda etkilenime bağlı olarak, gördükleri tedavi içeriğine göre duyu ve denge rehabilitasyonları değişebilmektedir. Bu tür hastalarda etkilenen anatomik nöronal bölgelerin internöronal ilişkilerle beraber her kişi için farklı hasarlar doğurabileceği bir gerçektir. Bu çalışmamızda tedavisini tamamlamış ve bağımsız yürüyebilen hemiplejik hastaların anatomik olarak Fasciculus gracilis (FG) ve Fasciculus cuneatus'un (FC) etkilenmesine bağlı olarak özellikle propriyosepsiyon duyularının etkilenme oranını, diğer duyu parametreleri ve denge düzeyleri ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya hemipleji tanısı konulmuş ve tedavi görmüş 12'si kadın ve 12 erkek olmak üzere toplam 24 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılar 12'si dominant ve 12'si non-dominant hemiplejik hastalardan oluşmaktadır. Katılımcıların; ekstremitte uzunluk-çevre ölçümleri, vibrasyon duyusunun değerlendirilmesi, iki nokta diskriminasyonun değerlendirilmesi, denge duyusu ve propriyosepsiyon duyusunun değerlendirilmesi (Technobody prokin 252) yapılmıştır.

**Bulgular:** Denge ile duyu parametreleri arasında yapılan incelemede; propriyosepsiyon ile iki bacak denge arasında pozitif yönlü orta dereceli ilişki ve propriyosepsiyon ile sol hemipleji sol bacak dengesi arasında güçlü ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre FC ve FG'nin etkilenme oranı propriyosepsiyon duyusunu etkileyeceğinden ve bu duyunun da mobilizasyonun temel parametrelerinden denge ile bir ilişkisi olduğundan bu tür hastalarda iyileşme sürecinde genel vücut dengesiyle duysal bütünlüğün ilişkilendirilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemipleji, propriyosepsiyon, denge, duyu

\*Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: Mehmet Deniz Yener; Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Umuttepe Campus, Izmit, Kocaeli, Turkey.

Phone/Telefon: +90 (262) 301 70 46 e-mail/e-posta: m.denizyener@hotmail.com

Submitted/Başvuru: 10.03.2022

Accepted/Kabul: 14.04.2022

Published Online/Online Yayın: 27.06.2022

Bu eser, Creative Commons Atif-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır. Telif Hakkı © 2020 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

## Introduction

Balance impairment, which is one of the important problems of patients after stroke, is due to decreased muscle strength and decreased sensory information from the affected extremity.<sup>1</sup> Peripheral sensory receptors, proprioceptive joint receptors, muscle stretch receptors and vibratory receptors; provides information on gravity, surface, position, movement of joints and muscles.<sup>2</sup> However, various sensory disorders are also seen as a common symptom.<sup>3</sup>

Balance problems due to developing hemiplegia is a problem frequently experienced by patients. Balance is a mechanism that provides our orientation in three-dimensional space and accordingly adjusts our body posture to prevent falling. The basis of the balance system is the perception of the place and position we occupy in space.<sup>4</sup> This perception that maintains balance is provided by the evaluation of impulses from three sources in our brain. The somatosensory/proprioceptive, visual and vestibular systems process in harmony to control the balance.<sup>3</sup> As a natural consequence, balance is impaired in hemiplegic and hemiparetic patients. Increased postural sway, greater load on the nonparetic extremity, decreased muscle strength and decreased sensory information from the affected lower extremity lead to impaired balance.<sup>5</sup>

In chronic hemiplegic patients, loss or decrease in the sense of proprioception can be observed along with the loss of other senses. Proprioception is a sense of bodily movement position that includes a sense of position (joint position sense) and a sense of movement (kinesthesia). Increased proprioceptive information reaches the central nervous system via afferent pathway which contributes to movement and postural control.<sup>4</sup> Proprioception senses can be evaluated as a subgroup of somatosensory senses such as pain, temperature and touch.<sup>6</sup> It is impaired in the majority of patients after stroke. Because proprioception is critical to movement control and functioning, it is important to understand the role of proprioception in recovery after stroke.<sup>7</sup>

Two-point discrimination (2PD), a sense suggesting tactile acuity, is a function of touch involving peripheral and cortical mechanisms. Two-point discrimination, a sense suggesting tactile acuity, is a function of touch involving peripheral and cortical mechanisms. The TPD test evaluates the ability to distinguish between two light touch stimuli applied to the skin at the same time with equal pressure.<sup>8</sup> Tactile acuity is dependent not only on peripheral mechanisms but also on primary somatosensory cortex cells. Changed response profiles in primary somatosensory cortex neurons are expressed as "cortical reorganization".<sup>7</sup> Therefore, 2PD is used to evaluate not only cutaneous innervation but also central somatosensory function. It is an indicator that provides information in the evaluation of the status and treatment processes of hemiplegic patients.<sup>8</sup>

According to the severity of the disease in hemiplegia patients, the proprioception and balance sense loss carried by fasciculus cuneatus and gracilis can be seen in

different intensities.<sup>3</sup> In the treatment process, apart from the treatments for the muscles, bones and joints; especially the sensory and balance rehabilitation parameters may change.<sup>4</sup> The aim of this study was to investigate the relationship between the sense of proprioception, the sensory parameters and the acquired balance values of the rehabilitation patients with hemiplegia.

## Methods

This study was approved by Ethical Committee of Non-Invasive Clinical Research at Kocaeli University (2018/23). A total of 24 patients, 12 female (age: 32.75±13.89) and 12 male (age: 49.08±13.07) were included in the study, diagnosed and treated for hemiplegia. The volunteers participating in the study consisted of 12 dominant and 12 non-dominant hemiplegic patients. Patients who could not walk independently were not included in the study. The patients who participated in the study were diagnosed, treated and controlled in the physical therapy clinic. All measurements were made separately for the affected and the intact side.

### Evaluation of Vibration Sense

Vibration sense are felt when a vibrating diapason is touched to the skin or when a faradic current is applied.<sup>9</sup> For the patients to learn the vibration, a diapason was first touched on their clavicles. Afterwards; vibration was applied to the hand phalanx, patella, tibia and ankle with a 256 Hz diapason and it was asked whether it could detect it. As soon as the diapason was touched to the determined areas and the vibration stopped, the measurement was made with a stopwatch in seconds.

### Evaluation of Two-Point Discrimination

The two-point discrimination (2PD) test is a quantitative test for evaluating tactile acuity. It is widely used in the clinic to assess the severity of peripheral nerve injuries and to monitor patients' recovery and response to treatment.<sup>8</sup> In our study, measurements were made for all extremity regions and a criminator was used for two-point discrimination. After the necessary information about the evaluation was given to the patients, the measurement was first shown and taught in the patient's hand with the eyes open. The patient was evaluated in a sitting position with eyes closed. The application was performed on fingertip, back of finger, palm, back of hand, femoral area, leg area and back of foot, and the patient was told to distinguish between odd and even pairs. Double trials were performed and after each study, it was waited for 4-5 seconds for optimization.

### Evaluation of the Proprioception

Computer aided TecnoBody Prokin 252 (TecnoBody, Bergamo, Italia) device was used for the evaluation of proprioceptive sense. The "Proprioceptive Assessment" test included in the device software was used to measure dynamic balance performance values. The level of the



device has been adjusted to 5 difficulty levels for testing. The patients were asked to take 2 full turns between 15-30 seconds of the figures appearing on the screen of the device. A short trial was conducted before the test. The proprioception sense test was performed in the bipedal stance. In order for the patients to take the optimum position, the distance of the feet was determined based on the lines on the x and y axis on the platform and the feet were fixed by the tester. The resulting value, it shows the rate at which the patient exceeds the limits of the path to be followed.

### Evaluation of Balance

In order to measure the static balance performance, the "Stabilometry-Kinesis Graph" test on the TecnoBody Prokin 252 (TecnoBody) device was applied to the patients. Static balance test was performed on the dominant leg and the non-dominant leg, respectively, in the fixed plane. The feet of the patients were fixed to the center of the platform by the tester with reference to the lines on the x and y axis on the platform. The static balance score of each patient was obtained from the data by adding the forward-backward standard deviation and right-left standard deviation.

### Statistical analysis

In the statistical evaluation of our results, Kolmogorov-Smirnov analysis was performed for the normal distribution test. Independent T-Test was applied for those with normal distribution. Mann-Whitney U statistic method was used for values that did not fit the normal distribution. Pearson correlation test was applied between the variables. Statistical analysis SPSS 22.0 (IBM, Package program) was used.

### Results

Participants; 12 female and 12 male, 12 right hemiplegia 12 left hemiplegia and 24 have right dominant extremities (Table 1).

**Table 1.** Demographic information of the patients

N=24		N
<b>Gender</b>	Female	12
	Male	12
<b>Affected Side</b>	Right	12
	Left	12
<b>Dominant Side</b>	Right	24

The mean height of the patients participating in the study is 173.45±8.47 cm, their mean weight is 82.88±16.33 kg, the mean of the shoulder circumference is 117.15±11.57 cm, the mean of the arm circumference is 29.98±3.89 cm, mean forearm circumference measurement is 27.00±2.76 cm, mean chest circumference measurement is 100.71±11.24 cm, average abdominal circumference measurement is 96.13±15.58 cm, mean hip circumference measurement is 105.04±12.19 cm, mean

calf circumference 37.69±3.58 cm, mean arm length measurement 34.58±2.47, mean forearm length measurement 29.19±2.63 cm, hand length mean 18.42±1, 44 cm, thigh length measurement 43.10±4.46 cm, leg length measurement 43.50±3.36 cm, foot length measurement averages 25.98±3.89 cm (Table 2).

**Table 2.** Anthropometric measurements of the patients

N=24		*WA±SD
<b>Height (cm)</b>		173.45±8.47
<b>Weight (kg)</b>		82.88±16.33
<b>Circumference (cm)</b>	Shoulder	117.15±11.57
	Arm	29.98±3.89
	Forearm	27.00±2.76
	Thorax	100.71±11.24
	Abdomen	96.13±15.58
	Hip	105.04±12.19
	Calf	37.69±3.58
<b>Length (cm)</b>	Arm	34.58±2.47
	Forearm	29.19±2.63
	Hand	18.42±1.44
	Thigh	43.10±4.46
	Leg	43.50±3.36
	Foot	25.98±3.89

\*WA: Weighted average, SD: Standard deviation

Sensory evaluations of the patients (Table 3) participating in the study; fingertip 2PD mean 2.17±0.96 mm, dorsum of finger 2PD mean 4.46±1.56 mm, palm 2PD mean 8.25±3.02 mm, dorsum of hand 2PD mean 20.63±5.68 mm, femoral area 2PD mean 40.83±2.41 mm, leg 2PD mean 40.42±1.41 mm, dorsum of foot 2PD mean 50.00±2.95 mm, hand phalanx diapason mean 9.37±4.51 sec, patella diapason mean 3.46±4.84 sec, tibia diapason mean 4.08±4.37 sec, ankle diapason mean 4.49±4.30 sec. The mean proprioception score was found to be 9.18±4.00.

**Table 3.** Sensory evaluation of patients

N=24		*WA±SD
<b>Two-Point Discrimination (cm)</b>	Fingertip	2.17±0.96
	Dorsum of finger	4.46±1.56
	Palm	8.25±3.02
	Dorsum of hand	20.63±5.38
	Thigh	40.83±2.41
	Leg	40.42±1.41
	Dorsum of foot	50.00±2.95
<b>Diapason (sec)</b>	Hand Phalanx	9.37±4.51
	Patella	3.46±4.84
	Tibia	4.08±4.37
	Ankle	4.49±4.30
<b>Proprioception (Score)</b>		9.18±4.00

\*WA: Weighted average, SD: Standard deviation

In the examination between balance and other sensory parameters, a moderate positive correlation was found between proprioception and balance between two legs ( $r=0.678$ ;  $p<0.001$ ) and a strong correlation between proprioception and left hemiplegia left leg balance ( $r=0.718$ ;  $p=0.009$ ), (Table 5). Also, no correlation was

found between right leg balance and proprioception values of right hemiplegic patients ( $p>0.05$ ) (Table 4). Bilateral balance, hemiplegic side balance and proprioception parameters were not associated with other parameters ( $p>0.05$ ), (Table 5).

**Table 4.** Statistical relationship between sensory parameters and balance

Sensory Parameters	Bipedal Balance		Right Hemiplegia Right Leg Balance		Left Hemiplegia Left Leg Balance	
	r value	p value	r value	p value	r value	p value
2PD Fingertip	0.070	0.745	0.332	0.292	0.79	0.807
2PD Dorsum of finger	-0.072	0.739	0.473	0.121	-0.278	0.382
2PD Palm	-0.224	0.292	0.284	0.371	-0.388	0.212
2PD Dorsum of hand	0.181	0.398	0.332	0.292	-0.017	0.959
2PD Thigh	0.198	0.355	0.000	1	-0.005	0.987
2PD Leg	0.065	0.761	0.000	1	-0.065	0.840
2PD Foot	0.292	0.166	0.000	1	0.238	0.456
Proprioception	<b>0.678</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.496	0.101	<b>0.718</b>	<b>0.009</b>
Diapason Hand Phalanx	-0.128	0.551	-0.313	0.323	-0.180	0.576
Diapason Patella	0.199	0.352	0.455	0.137	0.055	0.865
Diapason Tibia	0.380	0.067	0.002	0.996	0.237	0.459
Diapason Ankle	0.347	0.097	0.004	0.991	0.244	0.444

\*2PD: Two-point discrimination

**Table 5.** Correlation analysis

	Bipedal Balance		Hemiplegic Side Balance		Proprioception	
	r value	p value	r value	p value	r value	p value
Diapason						
Hand Phalanx	-0.128	0.551	-0.175	0.414	-0.007	0.976
Patella	0.199	0.352	0.149	0.488	0.287	0.175
Tibia	0.380	0.067	0.097	0.653	0.329	0.117
Ankle	0.347	0.097	0.037	0.865	0.309	0.142
*2PD						
Fingertip	0.070	0.745	0.300	0.155	0.058	0.788
Dorsum of finger	-0.072	0.739	0.212	0.321	-0.033	0.880
Palm	-0.224	0.292	0.029	0.865	-0.038	0.860
Dorsum of hand	0.181	0.398	0.318	0.130	0.214	0.316
Thigh	0.198	0.355	0.087	0.685	-0.036	0.869
Leg	0.065	0.761	-0.011	0.959	0.022	0.920
Dorsum of foot	0.292	0.166	0.169	0.430	0.146	0.496
Age	0.100	0.643	0.286	0.176	0.224	0.292
Height	0.114	0.595	-0.033	0.877	0.122	0.571
Weight	0.195	0.362	0.124	0.565	0.282	0.182
Gender	-0.229	0.281	-0.226	0.289	-0.223	0.295

\*2PD: Two-point discrimination

## Discussion

Typically, clinical conditions that affect motor and sensory aspects of one half of the body may occur in the form of hemiplegia after stroke. The frequency of hemiplegia is quite high in the list of chronic diseases seen in the World.<sup>4</sup> The clinical conditions caused by stroke can radically change the life standards of hemiplegic patients. The negativities that occur after hemiplegia such as inability to walk, can be seen as lack of mobilization, loss of sensation and loss of muscle strength.<sup>5</sup>

There are two separate sensory pathways that inform to the brain about muscle movement, joint position, and objects we come into contact with. Both of these pathways start with receptors and carry information to the central nervous system about muscle tension, joint position-movements, skin vibration, tactile and pressure senses.<sup>3</sup> These receptors include muscle spindles, golgi tendon organs, pacinian corpuscles, meissner corpuscles and other encapsulated receptors found in muscle, tendons, ligaments, skin, and joints. Information on static position comes primarily from muscle spindle afferents, whereas kinesthetic sensation is transmitted from both joint afferent and muscle spindles.<sup>7</sup> Pacinian corpuscles perceive vibration and meissner corpuscles superficial touch sensation. Most proprioceptive receptors are innervated by large diameter myelinated fibers. The cell bodies of these peripheral nerve fibers are in the dorsal root ganglion and the central parts also enter in the medial part of the dorsal root region.<sup>10</sup>

Proprioception is impaired in a large percentage of individuals after stroke.<sup>4</sup> It has been reported that the prevalence of proprioceptive disorders ranges from 30% to 48% in individuals with upper extremity affected after stroke.<sup>11</sup> Because a healthy proprioception sense is critical to movement control and functioning, it is important to understand the role of it in recovery after stroke.<sup>3</sup> Proprioception is the perception of position, movement and force created by the body. Position perception indicates awareness of the relative position of body parts in space. Loss of this sense is associated with poor clinical outcomes.<sup>11</sup> It is stated that the functional recovery of the affected upper extremity after stroke is significantly negatively correlated with the level of proprioception sensory impairment and positively correlated with the initial motor ability and mental state.<sup>12</sup> In another study, the close relationship between motor skills and functional abilities to the sense of proprioception in patients with chronic hemiplegia was emphasized.<sup>7</sup>

A study of individuals with chronic paralysis looked at whether the dominant or non-dominant side of limb sensory dysfunction was affected. It has been stated that functional disorders are not limited to the affected side only. It has been reported that the unaffected sides of chronic hemiplegia patients also have impairments in proprioception and motor functions compared to the healthy control group.<sup>13</sup> Within this scope; we aimed to investigate the relationship between the sense of

proprioception carried by FG and FC with balance and other sensory parameters. In this context, we investigated the balance and sensory parameters of hemiplegic patients and their relations with the dominant side in our study. We determined that there is a statistically positive correlation between proprioception and bipedal balance. Moreover; We determined a positive correlation between left leg balance sense and proprioception sense in patients with left hemiplegia. It is stated that the loss of proprioceptive afferents can affect the control of muscle tone and impair postural reflexes.<sup>1</sup> Considering the importance of proprioception for motor control<sup>4</sup>, it is also emphasized that treatments aimed at restoring motor function after stroke should focus on training the proprioceptive sense.<sup>2,14</sup> In our study, the statistical relationship between proprioception and balance sense was revealed, and no statistical relationship was found between the dominant and non-dominant sides.

Kinesthetic illusions can occur due to our senses of sight, touch, pressure, temperature, two-point discrimination and vibration especially in healthy people.<sup>9</sup> Vibration sense is also used as a quantitative assessment test in patients with post-stroke hemiplegia. Sensory receptors (mostly Pacinian and Meissner bodies) convert the vibration into a neural signal. Demyelinating diseases can prolong the nerve refractory period and impair the ability to encode higher frequencies. Therefore, testing vibration sense is a very sensitive parameter of polyneuropathy.<sup>7</sup> It is known that 'focal muscle vibration' applications in hemiplegic patients increase the excitability of the primary motor cortex and are applied in the treatment of spasticity.<sup>15</sup> Another important problem of hemiplegic patients is loss of somatosensation, which is stated as a factor that complicates the balance adjustment of stroke patients.<sup>4</sup> Approximately 65% of patients with hemiplegia have decreased tactile and tactile senses. Moreover; pain, temperature and sense of touch are also reduced.<sup>16</sup> The senses are vital and play an important role in performing functional movements. Recovering motor control is a compound and complex process. For this purpose, vibration sense is used as one of the rehabilitation methods.<sup>17</sup> It is stated that segmental muscle vibration facilitates the generation of impulses carried by Ia nerve fibers as a result of facilitating muscle spindle stimulation. The applied vibration therapy can alter the activation of the corticospinal pathway by facilitating Ia sensory inputs, managing intracortical inhibition and activating sensory inputs to the primary motor cortex.<sup>16</sup> In another study, transcranial magnetic stimulation was used after low amplitude vibration was applied to the flexor carpi radialis muscle and intrinsic hand muscles. It was shown that the excitability of the primary motor cortex was increased.<sup>18</sup> In this regard; in the examination made between balance and other senses, a statistically positive correlation was found between proprioception and balance levels (both legs balance, left leg balance) in our study. Nevertheless, no statistically significant

relationship was found between balance, vibration and 2PD senses.

Proprioception training is applied to make the sensory pathways work more actively in stroke patients.<sup>4</sup> Methods such as video proprioception exercises and gait performance exercises are used especially on chronic stroke patients in the literature.<sup>6,7</sup> The positive correlation relationship between proprioception and balance, which is one of the results of our study, also supports this approach. It can be thought that any rehabilitation method for the development of proprioception sense may affect balance and mobility with interneural connections.

In addition to the known relationship between muscle weakness<sup>5</sup> and balance disorder in the post-hemiplegia period, proprioception sensory dysfunction significantly affects balance in patients with stroke.<sup>14</sup> According to the results we obtained; a positive and significant correlation was found between the bipedal balance parameters and the proprioception, which is one of the sensory parameters ( $p < 0.05$ ). No statistically significant correlation was found between the bipedal balance parameters and other sensory parameters ( $p > 0.05$ ). A positive and significant correlation was found between left hemiplegia-left leg balance and proprioception, one of the sensory parameters ( $p < 0.05$ ). No statistically significant correlation was found between left hemiplegia-left leg balance, right hemiplegia-right leg balance parameters and other sensory parameters ( $p > 0.05$ ).

Significant positive correlation between proprioception and balance sense parameters, it has led to the opinion that may have an effect on the balance. Since proprioception has a relationship with balance, which is one of the basic parameters of mobilization, it was concluded that the general body balance and sensory integrity should be associated with the recovery process in hemiplegic patients. In this context, it should be considered that these parameters can also be measured and affect the balance in the applications of exercise and rehabilitation programs for balance especially in patients with hemiplegia. In addition; patients' feeling better physically, emotionally and psychologically will help increase their daily living activities and increase the patient's quality of life.

#### Compliance with Ethical Standards

All participants or their relatives signed written consent before initiation of the study. This study was approved by Ethical Committee of Non-Invasive Clinical Research at Kocaeli University (2018/23).

#### Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

#### Author Contribution

Authors contributed equally to this work.

#### Financial Disclosure

The authors declared that this study has received no financial support.

#### References




- Allum JH, Bloem BR, Carpenter MG, Hulliger M, Hadders-Algra M. Proprioceptive control of posture: a review of new concepts. *Gait Posture*. 1998;8(3):214-242. doi:10.1016/s0966-6362(98)00027-7
- Missaoui B, Thoumie P. How far do patients with sensory ataxia benefit from so-called "proprioceptive rehabilitation"? *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2009;39(4):229-233. doi:10.1016/j.neucli.2009.07.002
- Bolognini N, Russo C, Edwards DJ. The sensory side of post-stroke motor rehabilitation. *Restor Neurol Neurosci*. 2016;34(4):571-586. doi:10.3233/RNN-150606
- Chae SH, Kim YL, Lee SM. Effects of phase proprioceptive training on balance in patients with chronic stroke. *J Phys Ther Sci*. 2017;29(5):839-844. doi:10.1589/jpts.29.839
- Kristensen OH, Stenager E, Dalgas U. Muscle strength and poststroke hemiplegia: a systematic review of muscle strength assessment and muscle strength impairment. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(2):368-380. doi:10.1016/j.apmr.2016.05.023
- Aman JE, Elangovan N, Yeh IL, Konczak J. The effectiveness of proprioceptive training for improving motor function: a systematic review. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:1075. doi:10.3389/fnhum.2014.01075
- Song Q, Zhang X, Mao M, et al. Relationship of proprioception, cutaneous sensitivity, and muscle strength with the balance control among older adults. *J Sport Health Sci*. 2021;10(5):585-593. doi:10.1016/j.jshs.2021.07.005
- Tong J, Mao O, Goldreich D. Two-point orientation discrimination versus the traditional two-point test for tactile spatial acuity assessment. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:579. doi:10.3389/fnhum.2013.00579
- Ansems GE, Allen TJ, Proske U. Position sense at the human forearm in the horizontal plane during loading and vibration of elbow muscles. *J Physiol*. 2006;576(Pt 2):445-455. doi:10.1113/jphysiol.2006.115097
- Cobo R, García-Piqueras J, García-Mesa Y, Feito J, García-Suárez O, Vega JA. Peripheral mechanobiology of touch-studies on vertebrate cutaneous sensory corpuscles. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6221. doi:10.3390/ijms21176221
- Rand D. Proprioception deficits in chronic stroke-Upper extremity function and daily living. *PLoS One*. 2018;13(3):e0195043. doi:10.1371/journal.pone.0195043
- Wade DT, Langton-Hewer R, Wood VA, Skilbeck CE, Ismail HM. The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46(6):521-524. doi:10.1136/jnnp.46.6.521
- Harris JE, Eng JJ. Individuals with the dominant hand affected following stroke demonstrate less impairment than those with the non-dominant hand affected. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006;20(3):380-389. doi:10.1177/1545968305284528
- Gliga AC, Neagu NE, Popoviciu HV, Bataga T. Effects of adding aquatic-to-land-based physiotherapy programs for shoulder joint position sense rehabilitation. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(2):332. doi:10.3390/healthcare10020332
- Rosenkranz K, Pesenti A, Paulus W, Tergau F. Focal reduction of intracortical inhibition in the motor cortex by

- selective proprioceptive stimulation. *Exp Brain Res.* 2003;149(1):9-16. doi:10.1007/s00221-002-1330-3
16. Jung SM. The effects of vibratory stimulation employed to forearm and arm flexor muscles on upper limb function in patients with chronic stroke. *J Phys Ther Sci.* 2017;29(9):1620-1622. doi:10.1589/jpts.29.1620
  17. Bruyere O, Wuidart MA, Di Palma E, et al. Controlled whole body vibration to decrease fall risk and improve health-related quality of life of nursing home residents. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(2):303-307. doi:10.1016/j.apmr.2004.05.019
  18. Tavernese E, Paoloni M, Mangone M, et al. Segmental muscle vibration improves reaching movement in patients with chronic stroke. A randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation.* 2013;32(3):591-599. doi:10.3233/NRE-130881

## Olgu Sunumu | Case Report

# GÖRME BULANIKLIĞI İLE GELEN VE FEOKROMASİTOMA TANISI KONAN 12 YAŞINDAKİ KIZ ÇOCUĞUNDA ANESTEZİ YÖNETİMİ

## ANESTHESIA MANAGEMENT IN A 12-YEAR-OLD GIRL WITH BLURRED VISION AND DIAGNOSED WITH PHEOCHROMOCYTOMA

  Mustafa Kemal Yıldırım<sup>1\*</sup>,  Fadimana Koyuncu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.



### Öz

Feokromasitoma sempatik sinir sisteminin kromaffin hücrelerinden gelişen nadir görülen bir tümördür. Hastamız görme bulanıklığı şikayeti ile acil servisimize başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde, kilosu 40 kg, ateş 36,4, nabız 140/dk, solunum sayısı 24 /dk, tansiyon arteriyel 210/160 mmHg ölçüldü. Acil olarak Kranial MR görüntülemesi yapıldı. Görüntülemede patoloji izlenmedi. Yapılan fundoskopik göz muayenesinde ise bilateral optik disk ödemi ve optik disk etrafında hemoraji izlendi. İleri tetkik amaçlı çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yapılan Renal doppler ultrasonografisinde; renal arter ölçümleri ve akımları normal, sol sürrenal lojda 30x26 mm boyutunda düzgün sınırlı hipovasküler böbrek parankimi ile izoekoik heterojen iç yapıda nodüler lezyon saptandı. Kitlenin manyetik rezonans görüntüleme ve laboratuvar tetkikleriyle desteklenmesi ile feokromasitoma tanısı kondu. Görme bulanıklığı ile acil servise başvuran ve feokromasitoma tanısı konan 12 yaşındaki bu nadir pediatrik hastada preoperatif hazırlık, intraoperatif anestezi takip ve yönetimimizi tartıştık.

**Anahtar Kelimeler:** Feokromasitoma, anestezi, pediatri

### ABSTRACT

Pheochromocytoma is a rare tumor arising from chromaffin cells of the sympathetic nervous system. Our patient applied to our emergency department with the complaint of blurred vision. In her physical examination, weight 40 kg, fever 36.4, her pulse 140 / min, her respiratory rate 24 /min, her blood pressure was 210/160 mmHg. Cranial MRI was performed urgently. No pathology was observed in imaging. On the fundoscopic eye examination, bilateral optic disc edema and hemorrhage around the optic disc were observed. Our patient was admitted to the pediatric intensive care unit for further examination. In the renal doppler ultrasonography; renal artery measurements and flows are normal, 30x26 mm in size, well-circumscribed hypovascular kidney parenchyma and isoechoic heterogeneous internal nodular lesion were detected in the left adrenal tract. The diagnosis of pheochromocytoma was made by supporting the mass with magnetic resonance imaging and laboratory tests. We discussed preoperative preparation, intraoperative anesthesia follow-up and management in this rare 12-year-old pediatric patient who presented to the emergency department with blurred vision and was diagnosed with pheochromocytoma.

**Keywords:** Pheochromocytoma, anesthesia, pediatrics

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Mustafa Kemal Yıldırım; Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (506) 871 82 09 e-posta/e-mail: mkemaly32@gmail.com

Başvuru/Submitted: 10.12.2021

Kabul/Accepted: 14.04.2022

Online Yayın/Published Online: 27.06.2022

Bu eser, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır. Telif Hakkı © 2020 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

## Giriş

Pediyatrik popülasyonda seconder hipertansiyonun nadir bir sebebi olan feokromasitoma, sempatik gangliyon veya adrenal medulladaki kromafin hücrelerinden köken alan ve katekolamin üreten tümörlerdendir.<sup>1</sup> Sempatik gangliyonların bulunduğu herhangi bir vücut bölgesinden (baş, boyun, toraks, abdomen) köken alabilmekle birlikte en sık adrenal bezde (%80-85) görülmektedir. %70 tek taraflı yerleşim özelliği göstermektedir ve çoğu vaka sporadiktir. Sendromik hastalıklarla birlikte de görülebilmektedir. Tıp 2a ve 2b multipl endokrin neoplazide görülme olasılığı yaklaşık %50'dir.<sup>2,3</sup> Feokromasitomalar çoğunlukla iyi huyludur ve cerrahi rezeksiyon küratif tedavi sağlar. Ancak, tümörün cerrahi manipülasyonu, katekolaminlerin çok fazla salınımına (katekolamin fırtınası) ve hipertansif kriz, kardiyak aritmiler, miyokardiyal iskemi, pulmoner ödem, inme gibi mortal durumlarla sonuçlanabilir.<sup>4</sup> Tümörün cerrahi rezeksiyonu sonrası oluşan katekolamin yokluğu ise ani hemodinamik değişikliklere sebep olabilir.<sup>5</sup> Bu vaka sunumunda görme bulanıklığı ile göz polikliğini başvuran ve feokromasitoma tanısı konan 12 yaşındaki pediatrik hastada preoperatif hazırlık, intraoperatif anestezi takip ve yönetimimizi tartıştık.

## Olgu Sunumu

12 yaş 6 aylık, bilinen pulmoner stenoz tanısı olan kız çocuğu bulanık görme şikayeti ile göz hastalıkları polikliniğine başvurmuş. İnflamatuar hastalık düşünülerek pediatri polikliniğine yönlendirilmiş. Pediatrik kardiyoloji polikliniğinde yapılan fizik muayenesinde, kilosu 40 kg, ateş 36,4, nabız 140 /dk, solunum sayısı 24 /dk ve tansiyon arteryel 210/160 mmHg ölçülmesi ile acil olarak Kranial MR görüntülemesi yapıldı. Görüntülemede patoloji izlenmedi. Fundoskopik göz muayenesinde bilateral optik disk ödemi ve optik disk etrafında hemoraji izlendi. Laboratuvar tetkikleri: WBC: 8,5, HB: 15, HCT: 43, PLT: 429, BUN: 11 mg/dl, CR: 0,4 mg/dl, AST: 28 U/L, ALT: 32 U/L, Na: 137 mMol/L, K: 3,7 mMol/L, Cl: 101 mMol/L, ASO: 44IU/l, CRP: 1,62 mg/l, İdrarda Metanefrin: 196 ug/24sa, İdrarda Normetanefrin: 156 ug/24sa, İdrarda vanilmandelik asit 17,5 mg/24sa idi. İleri tetkik amaçlı çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yapılan EKO'da, iki boyutlu sekundum ASD, hafif pulmoner stenoz, 1. derece triküsbit yetmezlik, 1. derece mitral yetmezlik izlendi. Renal doppler USG'de renal arter ölçümleri ve akımları normal, sol sürrenal lojda 30x26 mm boyutunda düzgün sınırlı hipovasküler böbrek parankimi ile izoekoik heterojen iç yapıda nodüler lezyon olarak yorumlandı. EEG çekimi normal olarak değerlendirilmiş. MR görüntülemesi; sol sürrenal bez lojunda 28x26 mm boyutlu düzgün sınırlı kitle olarak yorumlandı. Çocuk cerrahisine konsülte edilen hastaya alfa bloker tedavisi başlanarak laparotomi ile kitle eksizyonu planlandı. Tedavisi Doxazosin 1x2 mg, Amlodipin 2x5mg, 2000cc/m2/gr ½ izomiksli mai, KCL infüzyonu (1mcg/kg/gr), günlük 6 gr tuzlu diyet olarak

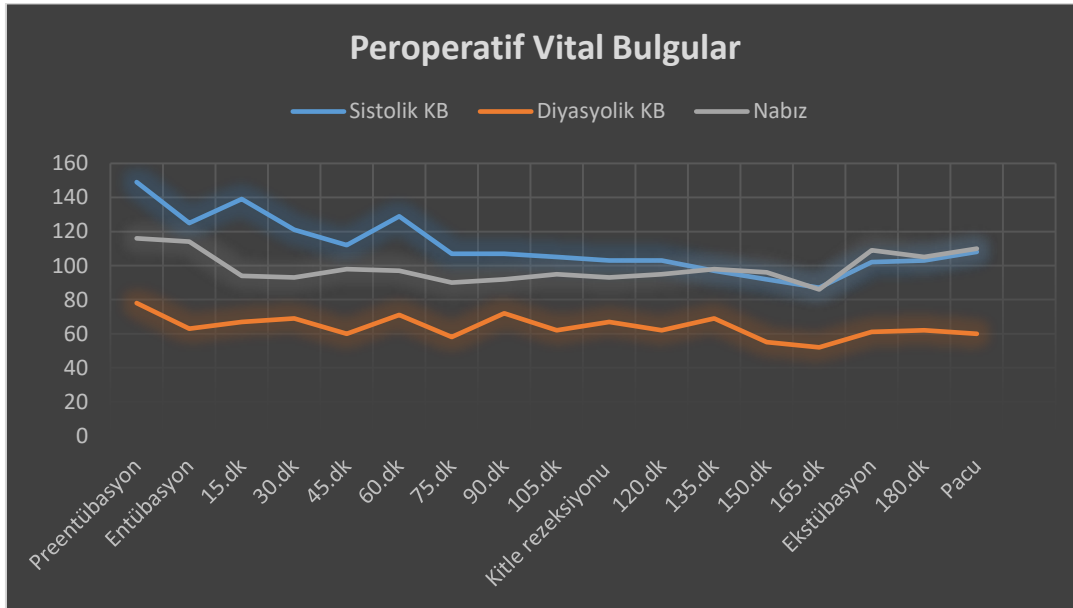
başlandı. Doxazosin tedavisinden sonra refleks taşikardi gelişen hastanın tedavisine Dideral 2x20 mg eklendi. Hastanın paraganglioma, metastatik tümör açısından çekilen toraks MR ve galyum-68 dotatate pet/ct istemi "sol sürrenal bez lateral krus lokalizasyonunda yaklaşık 29x28 mm boyutunda artmış ga-68 dotatate tutulumu izlenen kitleli lezyon, feokromasitoma" şeklinde yorumlandı. Hasta preoperatif değerlendirme açısından tarafımıza danışıldı. Anestezi polikliniğinde genel durum orta, GKS E4V5M6, oryante-koopere, tansiyon arteryel sol kol ölçümünde 151/100 mmHg, nabız: 115 /dk, SPO2: 95 olarak ölçüldü. Laboratuvar: WBC: 6.000, Hb: 12,9, Htc: 37,4, Plt: 481, Glukoz: 115 mg/dl, Na: 137 mMol/L, K: 3,6 mMol/L, Ca: 9,3 mMol/L, AST: 15 U/L, ALT: 21 U/L, Cr: 0,34, PT: 12,8 sn, aPTT: 26,3 sn, INR: 1,09, EKG: Sinüs ritminde, taşikardik, PAAG: Normal olarak değerlendirildi. Yapılan EKO değerlendirmesinde "12 mm'lik sekundum ASD, hafif pulmoner stenoz, pulmoner arter üzerinde 24 mmHg akım gradyenti izlendi" şeklinde idi. Pediatrik endokrin servisinde 2000 cc/gün sıvı idamesi, beslenmesine 6 gr/gün tuz eklenerek, medikal tansiyon ve nabız regülasyonu sağlanması ile takip edildi. Hastanın tansiyon takipleri sistolik kan basıncı 130-140 mmHg, diyastolik kan basıncı 70-90 mmHg, nabız takipleri 95-105 arasında operasyon planlandı. İntraoperatif hipertansif kriz gelişme durumunda uygulanmak üzere "fentolamin 10mg/ml 5 ampül" preparatı temin edildi. Hipertansif kriz durumunda 2-5 mg iv bolusu takiben %5 Dekstroz ile 1-4 mcg/kg/dk sürekli infüzyon şeklinde infüzyonu planlandı. Operasyon odasında hastanın tansiyonu 149/84 mmHg, nabız: 116/dk SPO2: 98, ateş: 36,7 idi. Premedikasyon olarak dormicum 2 mg iv uygulandı. Anestezi indüksiyonu iv olarak lidokain %2 1 mg/kg, pentotal sodyum 6 mg/kg, roküronyum bromür 0,6 mg/kg ve fentanil 3 µg/kg şeklinde uygulandı. 1. uygulamada endotrakeal tüp yerleştirildi. Volüm kontrollü mekanik ventilasyon desteği TV: 6-8 lt/kg, solunum sayısı 18 /dk, FiO2: %40, Akış 4 lt/dk, İ/E: 1:2 şeklinde ayarlandı. Anestezi idamesi sevofluran %2 ve O2-hava karışımı ile sağlandı. Gerekirse bolus doz roküronyum bromür kullanıldı. Hastaya sol radial arter kanülizasyonu uygulandı ve monitörize edildi. Santral katater uygulaması öncesi 0,5 mcg/kg remifentanil yapıldı. USG eşliğinde sağ juguler santral venöz katater yerleştirildi. Giriş CVP değeri 1 mmHg olarak ölçüldü. İdrar sondası ve nazogastrik sonda yerleştirildi. Operasyon boyunca düzenli olarak hastanın ateşleri ölçüldü ve kaydedildi. Cerrahi başlamadan önce 1 dakika süre ile esmolol 500 mcg/kg/dk yükleme dozu ardından 50 mcg/kg/dk dozunda sürekli infüzyona geçildi. Kitle rezeksiyonuna kadar dengeli sıvı verildi. Kan gazı takibi ile metabolik ve solunum değerleri takip edildi (Tablo 1). Hastanın sıvı takibi 10mg/kg/saat olacak şekilde planlandı. Cerrahi insizyon öncesi hastaya 0,5 mcg/kg remifentanil dozu yapıldı. Operasyon sırasında cerrahi ekibin kitle rezeksiyonu öncesi bilgilendirme yapması üzerine esmolol infüzyonu durduruldu. Sıvılar %0,9 NaCl ile değiştirildi. Yaklaşık 3 saat süren operasyonda 70 ml'ye yakın kanama oldu, kan replasmanı yapılmadı. İdrar çıkışı 100 cc/sa idi. Hastaya toplam 1500 ml sıvı verildi ve

toplam idrar çıkışı 300 ml oldu. Kan gazı takiplerinde potasyum değerinde düşüğe bağlı olarak 5 mEq potasyum replasmanı yapıldı. İntraoperatif hemodinamik parametreler Şekil 1'de gösterilmiştir. Operasyon sonunda kan şekeri 74 mg/dl gelen hastaya %5 dextroz replasmanı yapıldı. Operasyon bitiminde 1,25 mg/kg sugammadex yapılarak hasta ekstübe edildi ve uyandırıldı. Hastaya peroperatif analjezi olarak 10mg/kg parasetamol ve 1 mg/kg tramadol uygulandı.

Postoperatif yakın takip amaçlı pediatri yoğun bakım ünitesine transferi gerçekleştirildi. İlk 48 saati yoğun bakımda takip edilen hastanın hemodinamik parametreleri normal seyretti. Herhangi bir antihipertansif ihtiyacı olmadı. Patolojik inceleme sonucu sürrenal bez, feokromasitoma olarak geldi. Pediatrik endokrinoloji servisi takiplerinde de klinik ve laboratuvar sonuçları normal olan hasta, operasyon sonrası 10. günde taburcu edildi.

**Tablo 1.** Peroperatif Kan Gazı Değerleri

	Cerrahi insizyon öncesi	1. saat	2. saat	3. saat	Ekstübasyon sonrası
Ph	7,52	7,5	7,41	7,42	7,43
HCO <sub>3</sub> (mmol/ml)	27	24	22	22	22
SPO <sub>2</sub> (%)	98	98	98	98	97
CO <sub>2</sub> (mmHg)	33	31	35	35	33
PO <sub>2</sub> (mmHg)	195	158	149	158	101
GLu (mg/dl)	97	128	105	74	107
Na (mmol/l)	136	136	137	137	138
K (mmol/l)	3,17	2,7	3,08	3,19	2,9
Ca (mmol/l)	1,07	1,05	1,03	0,9	0,8



**Şekil 1.** Peroperatif hemodinamik parametreler

## Tartışma

Feokromasitoma çocuklarda nadir görülen bir tümördür. Tüm vakaların sadece %5'ini oluşturur. Klasik semptomlar baş ağrısı, terleme ve taşikardidir. Vakaların hemen hemen hepsinde hipertansiyon vardır. Çocuklarda klinik semptomlar atipik olabilir. Atipik semptomlar genellikle solukluk, görsel bulanıklık, kilo kaybı ve hiperglisemidir.<sup>4</sup> Bizim olgumuzda hastaneye gelme sebebi görme bulanıklığıydı.

Literatürde görme bulanıklığı şikayeti ile gelen feokromasitoma çocuk vakası rapor edilmemiştir. Feokromasitoma tanısı genellikle klinik şüphe ve

laboratuvar testleri ile konur. 24 saatlik idrarda katekolamin ve metabolitleri olan; metanefrin, normetanefrin, vanilmandelik asit düzeyleri artmıştır. Olgumuzda normetanefrin düzeyleri normal, metanefrin ve vanilmandelik asit düzeyleri yüksek bulundu. Yine MR görüntülemesinde sol sürrenal bez lojunda 28x26 mm boyutlu düzgün sınırlı kitle lezyonu saptandı. Feokromasitoma endokrin acillerdendir ve esas tedavisi kitlenin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Hipertansif kriz intraoperatif komplikasyonunu önlemek için feokromasitomanın preoperatif yönetimi çok önemlidir. Cerrahi işleme kadar olan süreçte temel tedavi hedefi katekolamin sentezini ve etkisini önlemeye yöneliktir.<sup>6</sup>



Kan basıncı kontrolünü sağlamak, kardiyak ritim problemlerini en az düzeye düşürmek preoperatif dönemde temel hedeftir. Preoperatif dönemde kullanılacak antihipertansif tedavinin seçimi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Kan basıncını kontrol etmek için alfa blokerler ve kalp atım hızını kontrol etmek için beta blokerler kullanılır.<sup>3,7</sup> Bizim olgumuzda çocuk endokrinoloji servisinde operasyondan 2 hafta önce fenoksibenzamin temin edilemediği için doksazosin mesilat ve amlodipin başlandı. Klinik takiplerinde refleks taşikardi gelişmesi üzerine propranolol hcl tedavisine eklendi.

İndüksiyon sırasında ve tümörün manipülasyonu sırasında ciddi kan basıncı değişiklikleri meydana gelebileceğinden santral venöz kateterizasyon ve arteriyel monitörizasyon anında tıbbi müdahale için gereklidir.<sup>5</sup> Olgumuza USG eşliğinde uygun santral venöz kateter takıldı ve invaziv arteriyel monitörizasyon yapıldı. Kullanılan anestezi madde katekolamin duyarlılığını arttırmamalıdır. Tubokürarin, süksinilkolin, atrakuryum gibi nöromusküler blokörler anesteziye sık kullanılan ve katekolamin salınımını artıran ilaçlar olup, feokromasitoma olgularında tercih edilmemelidirler.<sup>8</sup> Remifentanil ve fentanil feokromasitomada kullanılması önerilen analjezik ilaçlardır. Anestezi indüksiyonu hemodinamik değişikliklere sebep olmayacak şekilde olmalıdır. Olgumuzda premedikasyon olarak dormicum uygulandı. Anestezi indüksiyonu esnasında lidokain, pentotal sodyum, roküronyum bromür ve fentanil kullanıldı. Laringoskopiye sempatik yanıtı azaltmak için lidokain ve fentanil kullanıldı. Anestezi idamesinde inhaler olarak sevofluran kullanıldı.

Anestezi yönetiminde amaç, yeterli derinliği ve kardiyovasküler stabilizeyi sağlamaktır. İntraoperatif olarak en yaygın sorun hemodinamik dalgalanmalardır.<sup>9</sup> Perioperatif dönemde katekolamin salgılanmasıyla oluşabilecek hipertansiyon yönetimi için; nikardipine (kalsiyum kanal blokeri), esmolol ( $\beta$  bloker), fentolamine, sodyum nitroprussid, fenoldopam, remifentanil, magnezyum sülfat ve tercih edilmektedir.<sup>6,10</sup> Bizim olgumuzda cerrahi başlamadan önce 1 dakika süre ile esmolol 500 mcg/kg/dk yükleme dozu ardından 50 mcg/kg/dk dozunda sürekli infüzyon yapıldı. Operasyon sırasında cerrahi ekibin kitle rezeksiyonu öncesi bilgilendirme yapması üzerine esmolol infüzyonu stoplandı. İntraoperatif olarak olgumuzda ciddi hemodinamik dalgalanmalar meydana gelmedi ve kitle manüplasyonu ve rezeksiyonu esnasında fentolamin ihtiyacı olmadı.

Preoperatif dönemde artmış olan katekolamin düzeylerinin postoperatif dönemde normale gelmesi ile birlikte artan insülin düzeyi hipoglisemi gelişimine neden olabilmektedir.<sup>5,10</sup> Operasyon sonunda kan şekeri düşme eğiliminde olan olgumuza dextroz replasmanı yapıldı.

Sonuç olarak, feokromasitoma cerrahisinde düşük morbidite ve sıfır mortalite hedefine ulaşılmasında peroperatif anestezi yönetimi önemli bir yer tutmaktadır. Nadir görülen pediatrik olgularda da bu hedef yeterli preoperatif hazırlık, peroperatif yakın izlem ve uygun müdahale ile tutturulabilir.

## Açıklamalar

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 55. Ulusal 28-31 Ekim 2021 Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

## Etik Standartlara Uygunluk

Hasta ve/veya vekilinden yazılı onam alınmıştır.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Yazar Katkısı

MKY, FK: Fikir; MKY, FK: Tasarım; MKY: Denetleme; MKY, FK: Kaynaklar; FK, MKY: Veri toplama; MKY: Analiz ve/veya yorum; MKY, FK: Literatür taraması; MKY: Yazım

## Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Bholah R, Bunchman TE. Review of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *Front Pediatr*. 2017;5:155. doi:10.3389/fped.2017.00155
2. Kozupa A, Eisenhofer G, Pacak K. Disorders of the adrenal medulla-catecholamine producing tumors in childhood. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*. 5th Edition. USA: Informa Healthcare; 2007:247-271.
3. Chernausek SEC. Pheochromocytoma and multiple endocrine neoplasia syndrome. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*. 4th Edition. USA: Saunders Elsevier; 2009:512-529.
4. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma-an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(4):581-594. doi:10.1007/s00467-018-4181-2
5. Hack HA. The perioperative management of children with phaeochromocytoma. *Paediatr Anaesth*. 2000;10(5):463-476. doi:10.1046/j.1460-9592.2000.00504.x
6. Armstrong R, Sridhar M, Greenhalgh KL, et al. Phaeochromocytoma in children. *Arch Dis Child*. 2008;93(10):899-904. doi:10.1136/adc.2008.139121
7. Ahmed A. Perioperative management of pheochromocytoma: anaesthetic implications. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(3):140-146.
8. Azadeh N, Ramakrishna H, Bhatia NL, Charles JC, Mookadam F. Therapeutic goals in patients with pheochromocytoma: a guide to perioperative management. *Ir J Med Sci*. 2016;185(1):43-49. doi:10.1007/s11845-015-1383-5
9. Harish R. Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31:317-323.
10. Seefelder C, Sparks JW, Chirnomas D, Diller L, Shamberger RC. Perioperative management of a child with severe hypertension from a catecholamine secreting neuroblastoma. *Paediatr Anaesth*. 2005;15(7):606-610. doi:10.1111/j.1460-9592.2005.01631.x



## Case Report | Olgu Sunumu

# HYDATID CYST EMBOLISM MASQUERADING AS PULMONARY NODULE: A CASE REPORT

## PULMONER NODÜL GÖRÜNÜMÜNDE KİST HİDATİK EMBOLİSİ: OLGU SUNUMU

Elmir Dervişoğlu<sup>1\*</sup>, Sevtap Doğan<sup>1</sup>, Nurettin Özgür Doğan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Kocaeli, Turkey. <sup>2</sup>Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kocaeli, Turkey.



### ABSTRACT

Echinococcosis is still a public health problem in developing countries presenting with hepatic and pulmonary manifestations. Rarely, the clinical condition can manifest with cystic embolization to pulmonary artery and causes significant morbidity. We present a case with hydatid embolism who has multiloculated cystic lesions in the liver and protruding into the right hemithorax through inferior vena cava. She was diagnosed with non-contrast enhanced computed tomography and the diagnosis was confirmed with magnetic resonance imaging because of her allergy to radiocontrast material.

**Keywords:** Echinococcosis, pulmonary embolism, CT, MRI

### ÖZ

Ekinokokkozis, gelişmekte olan ülkelerde hepatik ve pulmoner bulgularla kendini gösteren bir halk sağlığı sorunudur. Nadiren pulmoner artere kistik embolizasyon ile kendini gösterebilir ve önemli morbiditeye neden olabilir. Karaciğerde multiloküle kistik lezyonları olan ve vena kava inferior aracılığı ile sağ hemitoraksa uzanan hidatik emboli olgusu sunuyoruz. Hastanın tanısı kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile kondu ve radyokontrast maddeye alerjisi olması nedeniyle manyetik rezonans görüntüleme ile doğrulandı.

**Anahtar Kelimeler:** Ekinokokkozis, pulmoner emboli, BT, MR



## Introduction

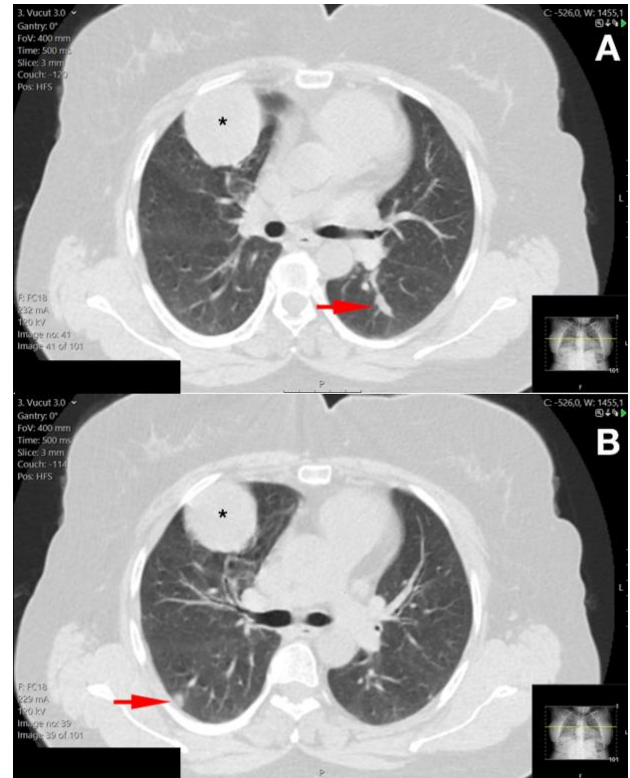
Echinococcosis is a parasitic disease affecting most commonly the liver and caused by the larval forms of *Echinococcus granulosus*. Organisms that reach the gastrointestinal system transported to the liver through the portal vein and it may rarely extend into the heart and pulmonary arteries via the inferior vena cava.<sup>1,2</sup> Two mechanisms are proposed to explain the clinical scenario of pulmonary embolism due to hydatid cyst: It may occur after rupture of a hydatid cyst in the right side of the heart, or rarely a haematogenous dissemination occurred from a hepatic focus by rupturing into the inferior vena cava.<sup>3,4</sup>

The patients with both clinical scenarios may present to the hospital with similar features suggesting pulmonary thromboembolism. Frequent symptoms and findings of hydatid pulmonary embolism are included but not limited to dyspnea, chest pain, cough, hemoptysis and tachycardia.<sup>5-7</sup> It can be mistaken for pulmonary embolism with thrombotic origin based on the abovementioned clinical manifestations. Many cases diagnosed with autopsies and embolisms are mainly the result of mechanical obstruction of the blood flow by vesicles and cysts.<sup>8</sup> Here, we present a case with hydatid pulmonary embolism who was allergic to radiocontrast material and diagnosed with non-contrast enhanced computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI).

## Case Report

A 53-year-old female patient was admitted to our hospital with abrupt onset of dyspnea. Three months ago, a pulmonary nodule was detected in her left lung and a follow-up visit was scheduled. In addition, she was known to have a hydatid cyst in the liver and operated two times for her hepatic lesion. She had also asthma for 20 years and her physical examination was unremarkable except decreased lung sounds at the current presentation. Electrocardiogram was normal. All blood investigations were normal except for eosinophilia (21%), increased CRP (10, 6) and presence of antihydatid cyst antibody (measured by ELISA). The patient did not have any predisposing factors of thromboembolic diseases or any findings of deep vein thrombosis in the lower extremities.

Before her initial visit to our hospital, she presented to another medical center for her dyspnea and a non-contrast enhanced chest CT was obtained due to her allergy to radiocontrast material. On CT imaging, there was a multiloculated cystic lesion in the dome of the liver, adjacent to the inferior vena cava, protruding into the right hemithorax. Besides there were small peripheral nodules, some of them had a branching pattern (Figure 1). These nodules seemed to be questionable after learning about her history of echinococcus and a non-contrast enhanced MRI of chest was ordered to confirm the diagnosis.



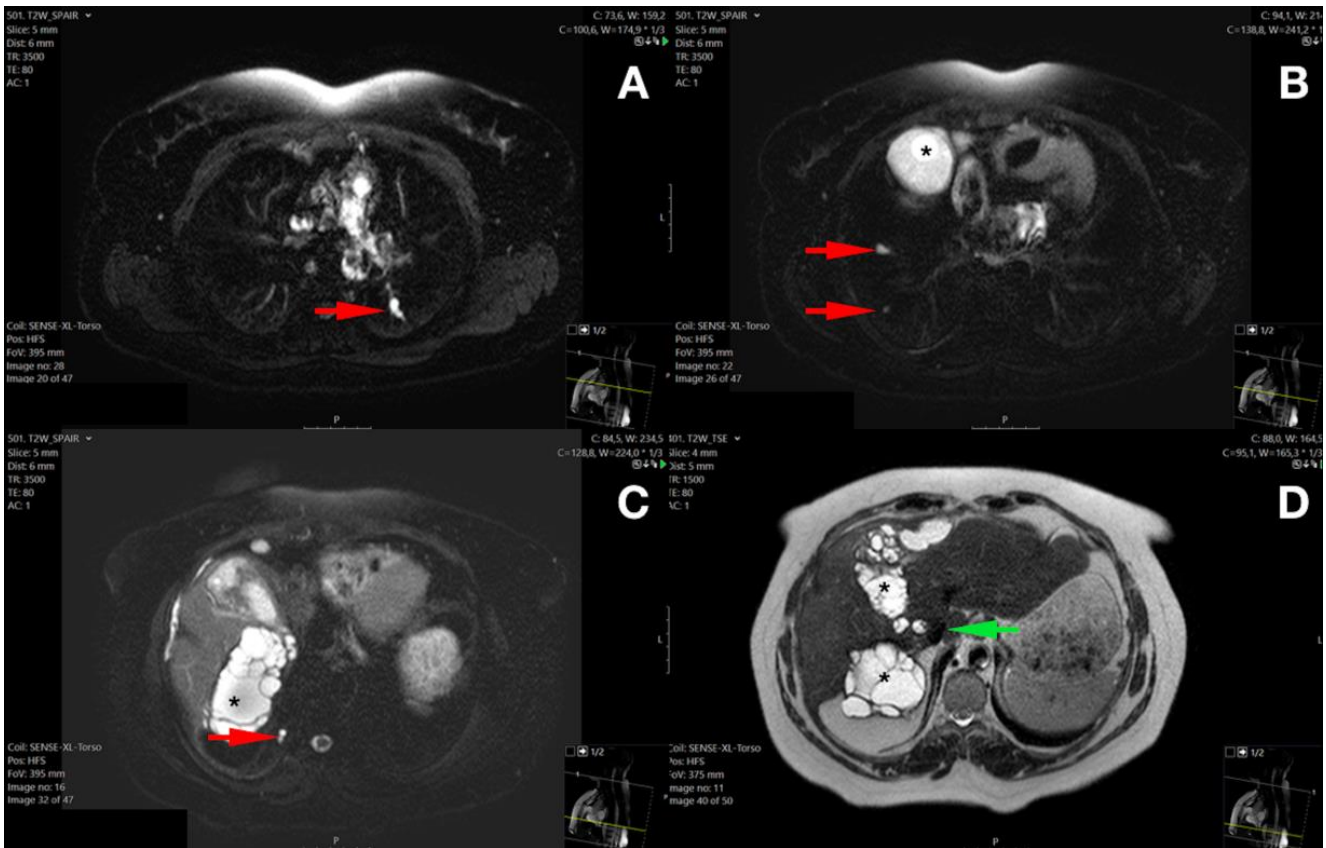
**Figure 1.** Axial, non-contrast enhanced CT images of the patient (before treatment). Red arrows: Cystic embolus mimicking peripheral nodules, Asterisk: Cystic lesion at the liver

The non-enhanced MRI revealed multiple T2-weighted bright branching cystic lesions in the arterial tree (Figure 2). There was luminal widening of subsegmental branches of the pulmonary arteries. The cystic nature of the embolism material revealed hydatid daughter cyst embolism as a complication. The patient was discharged with oral albendazole therapy because she refused any surgical intervention. After four months, a follow-up chest CT without contrast revealed a significant regression in pulmonary lesions (Figure 3).

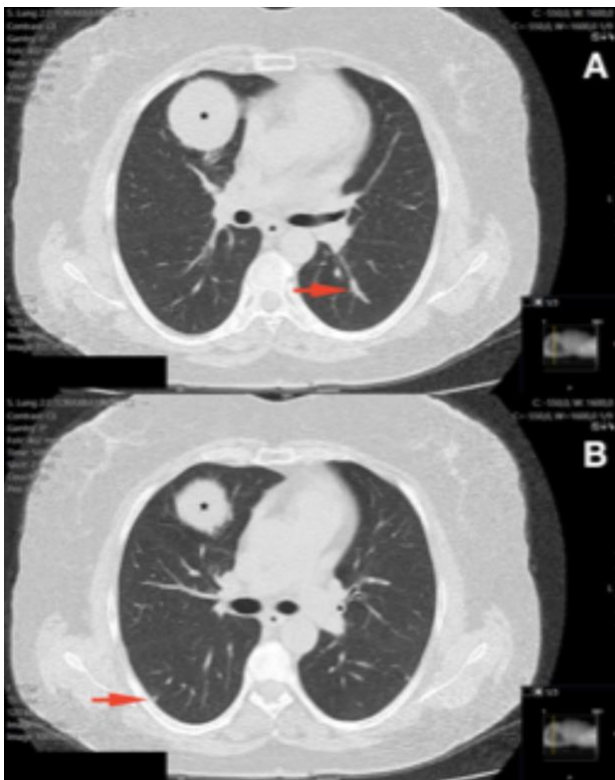
## Discussion

Hydatid cystic disease is an important infection that is still a common health problem in developing countries. It is mostly endemic in agricultural areas in the Middle East, South America, Oceania, and along the Mediterranean coast where dogs are frequently used to care for large herds.<sup>9</sup> Pulmonary embolism secondary to hydatid cystic disease is quite rare and difficult to diagnose in many clinical settings.

The clinical signs and symptoms of hydatid cyst embolism significantly vary, however there are three different clinical courses after embolism: Acute cor pulmonale and sudden death, subacute pulmonary hypertension with death in less than a year; and chronic pulmonary hypertension.<sup>2</sup> Some patients suffer from pulmonary hypertension and the clinical course deteriorates by acute embolic episodes.<sup>10</sup>



**Figure 2.** Axial, T2-weighted MR images show bright branching cystic lesions at the lungs (red arrows). Vena cava inferior (green arrow; hypointense) is very close to cystic lesion at the liver. Asterisk: Multiloculated cystic lesion at the liver.



**Figure 3.** Axial, non-contrast enhanced CT images of the patient (after treatment). Red arrows: Decreased size of oval & round shaped lesions at the lung, Asterisk: Cystic lesion at the liver

In our case, pulmonary hypertension was not developed due to acute treatment after the onset of her symptoms. She was appropriately managed after her presentation and surgical intervention was not required in the follow-up period.

An important clinical challenge in our case was the use of imaging modalities without contrast material. This was a mandatory diagnostic way for our patient due to contrast allergy. Initially, the chest CT was evaluated and it revealed the cystic lesions in the liver and some peripheral nodules in her lungs. However, the T2-weighted images in MRI study of chest demonstrated that they were actually cystic lesions in arterial tree.

Both chest CT and MRI angiography can clearly disclose vascular occlusion of the pulmonary artery and its branches in hydatid cyst embolism.<sup>1</sup> On chest CT, hydatid cysts in pulmonary vascular territories appear as fluid attenuation and round intravascular mass lesions like our patient.<sup>9</sup> This may cause enlargement of the affected vessels and mimic pulmonary nodules in the present case. Some authors argue that, MRI can give more detailed information comparing chest CT imaging.<sup>7</sup> MRI imaging of the involved arteries shows hypointense signals on the T1-weighted images and hyperintense signals on the T2-weighted images.<sup>9</sup> In our case, a non-contrast CT scan caused to suspect hydatid cysts and T2-weighted MRI facilitated the definitive diagnosis.

In patients with pulmonary hydatid embolism, surgical removal of the intraarterial hydatidosis and embolization surgery are preferred methods. Medical treatment with

albendazole or mebendazole in addition to surgery should be considered.<sup>8,9</sup> Our patient refused any surgical intervention and only albendazole was given to her. Although surgical removal was considered generally safe, it may be complicated by rupture of the cysts and anaphylactic shock.<sup>2</sup>

Hydatid embolism is a rare complication of hydatid cystic disease. This diagnosis should be kept in mind in hepatic hydatidosis patients with suspicious pulmonary complaints. Chest CT with or without contrast material gives important information about this condition and MRI may confirm the diagnosis.

### Compliance with Ethical Standards

Consent was obtained from the patient.

### Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

### Author Contribution

The authors contributed equally to this work.

### Financial Disclosure

None

### References

1. Mnari W, Zrig A, Maatouk M, Golli M. Acute pulmonary embolism due to hydatid cysts. *Int J Infect Dis.* 2014;25:142-144. doi:10.1016/j.ijid.2014.03.1385
2. Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2009;34:452-474. doi:10.1183/09031936.00141708
3. Odev K, Acikgözoglu S, Gormüs N, Aribas OK, Kiresi DA, Solak H. Pulmonary embolism due to cardiac hydatid disease: imaging findings of unusual complication of hydatid cyst. *Eur Radiol.* 2002;12:627-633. doi:10.1007/s003300100988
4. Yagüe D, Lozano MP, Lample C, Nuñez ME, Sánchez F. Bilateral hydatid cyst of pulmonary arteries: MR and CT findings. *Eur Radiol.* 1998;8:1170-1172. doi:10.1007/s003300050528.
5. Yuan Z, Maihesuti M, Wenya L, Cheng Z, Biyemu N, Haitao W. Rare reason for pulmonary embolism: one case of pulmonary hydatid cyst and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40:126-129. doi:10.1007/s11239-014-1147-5
6. Salem R, Zrig A, Joober S, Jellali MA, et al. Pulmonary embolism in echinococcosis: two case reports and literature review. *Ann Trop Med Parasitol.* 2011;105:85-89. doi:10.1179/136485911X12899838413466
7. Savaş G, Coşgun MS, Karabıyık U, Oğuzhan A. A Rare Cause of Pulmonary Embolism: Hydatid Cyst. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:386-387. doi:10.1164/rccm.201612-2459IM
8. Şahpaz A, İrez A, Gülbeyaz H, Şener MT, Kök AN. Non-thrombotic Pulmonary Embolism Due to Liver Hydatid Cyst: A Case Report. *Balkan Med J.* 2017;34:275-277. doi:10.4274/balkanmedj.2016.0391
9. Namn Y, Maldjian PD. Hydatid cyst embolization to the pulmonary artery: CT and MR features. *Emerg Radiol.* 2013;20:565-568. doi:10.1007/s10140-013-1130-z
10. Buz S, Knosalla C, Mulahasanovic S, Meyer R, Hetzer R. Severe chronic pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism of hydatid cysts. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:2108-2110. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.04.081

## Olgu Sunumu | Case Report

# TESTİS TÜMÖRÜNE BAĞLI ORTAYA ÇIKAN PARANEOPLASTİK SEREBELLAR SENDROM: OLGU

## PARANEOPLASTIC CEREBELLAR SYNDROME DUE TO TESTICULAR TUMOR: A CASE REPORT

 Şeyma Erdoğan<sup>1\*</sup>,  Sena Destan Bünül<sup>1</sup>,  Aybala Neslihan Alagöz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



### Öz

Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS), metastazlar, metabolik ve beslenme eksiklikleri, enfeksiyonlar, koagülopati veya kanser tedavisinin yan etkileri dışındaki mekanizmaların neden olduğu heterojen bir hastalık grubudur. Bu sendromlar serebral korteksten nöromusküler kavşak ve kasa kadar sinir sisteminin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Paraneoplastik nörolojik sendrom şüphesi olan hastalar altta yatan malignite ve paraneoplastik antikörler açısından araştırılmalıdır. Bu vaka bildirisinde, denge ve istemsiz kilo kaybı sebebiyle araştırılan ve testis tümörüne bağlı paraneoplastik serebellar sendrom tanısı konulan hasta sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Paraneoplastik serebellar sendrom, serebellar sendrom, testis tümörü

### ABSTRACT

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are a heterogeneous group of diseases caused by mechanisms other than metastases, metabolic and nutritional deficiencies, infections, coagulopathy, or side effects of cancer therapy. These syndromes can affect any part of the nervous system, from the cerebral cortex to the neuromuscular junction and muscle. Patients with suspected paraneoplastic neurologic syndrome should be investigated for underlying malignancy and paraneoplastic antibodies. In this case report, a patient who was investigated for balance and involuntary weight loss and diagnosed with paraneoplastic cerebellar syndrome due to testicular tumor is presented.

**Keywords:** Paraneoplastic cerebellar syndrome, cerebellar syndrome, testicular tumor

## Giriş

Paraneoplastik nörolojik sendrom, altta yatan eşlikçi tümörün doğrudan ve lokal etkileriyle oluşmayan, metastaz ve kanser tedavisinin yan etkileri ile açıklanamayan, önemli bir kısmının otoimmün kökenli mekanizmalarla oluştuğu kabul edilen bir nörolojik tablodur.<sup>1</sup> İmmünojenik cevabın tümör tarafından eksprese edilen sinir sistemi ile ortak olan antijenlere karşı geliştiği düşünülmektedir.<sup>2</sup> Paraneoplastik sendrom ortaya çıkan hastalarda %80 oranında aylar veya yıllar içinde bir malignite gelişebilir. Ensefalomiyelit, limbik ensefalit, serebellar dejenerasyon, opsoklonus-miyoklonus, periferik nöropatiler, Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu sık görülen paraneoplastik sendromlardır.

## Olgu Sunumu

41 yaşında erkek hasta, yaklaşık bir aydır devam eden baş dönmesi, bulantı, kusma, kilo kaybı, yürüme güçlüğü ve dengesizlik şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Nörolojik muayenesinde 4 ekstremitede kas gücü proksimal/distal 5/5, derin tendon refleksleri bilateral alt ekstremitelerde canlı, dismetri (+), disdiadokinezi (+), Rhombert (+), tandem yürüyüş yapamıyordu. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın son bir ayda istemsiz olarak yaklaşık 15 kg kaybı mevcuttu. Hastanın kraniyal ve servikal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görüntülemesinde anlamlı patoloji görülmedi (Şekil 1). Rutin biyokimya, hemogram, otoantikör panelinde anormal bulgu saptanmadı. Çalışılan tümör belirteçlerinden AFP: 4580 ng/mL (normal aralık 0-7 ng/mL) belirgin yüksek saptandı. Tarama amacıyla toraks ve batin BT incelemesi yapıldı. Anlamlı patolojik bulgu saptanmadı. Ürolojik tümörler açısından hastaya skrotal renkli doppler US çekildi. Sol skrotumu dolduran 54x52 mm boyutlu kitle lezyon saptandı. Paraneoplastik Serebellar Sendrom düşünülen hasta skrotal kitlenin cerrahi tedavi gerekliliği açısından ürolojiye danışıldı. Üroloji tarafından radikal orşiektomi yapıldı. Patoloji sonucu mikst germ hücreli tümör olarak raporlandı. Metastaz taraması amacıyla PET/CT planlandı. Operasyon sonrası hastanın şikayetlerinde belirgin iyileşme gözlemlendi.

## Tartışma

PNS, özellikle küçük hücreli akciğer kanseri, timoma, over, meme, diğer jinekolojik maligniteler, testis, monoklonal gamopati ve hematolojik malignitelerin seyirinde sıklıkla gözlemlendiği bilinmekle beraber, tüm kanser olgularında PNS görülme sıklığı ile ilgili olarak, farklı çalışmalarda, 1/1000 ile 1/10000 arasında değişen değerler bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Paraneoplastik sendromlar, nadir görüldüğünden epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır. Dokuz yıllık (2009-2017) bir çalışma döneminde kesin paraneoplastik sendrom tanısı olan 89 hastadan 28'inde (%31,5) limbik ensefalit, 25'inde (%28,1) paraneoplastik serebellar

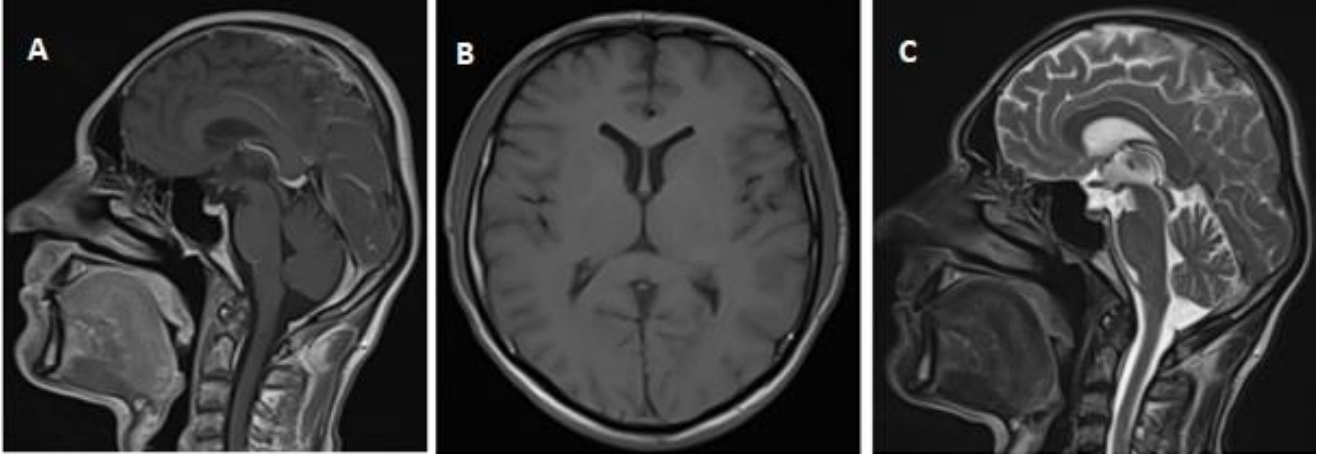
sendrom ve 18'inde (%20,2) ensefalomiyelit görülmüştür.<sup>4</sup>

Paraneoplastik serebellar sendromda ateş, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmayı içeren prodromal faz görülebilir. Başlangıçtaki semptomlar tipik olarak ekstremiteleri simetrik etkiler ve gövde ataksisi, dizartri, nistagmus gözlemlenebilir. Ancak hastaların yaklaşık %40'ında ataksi başlangıçta asimetrik olabilir.<sup>5</sup> Genel olarak semptomlar, günlük yaşam aktivitelerinde ciddi bozulma ile birlikte panserebellar fonksiyon bozukluğuna ilerler ve çoğu hasta tekerlekli sandalyeye bağlı kalır.<sup>6</sup> Bizim olgumuz da literatürle uyumlu olacak şekilde ön planda bulantı, kusma, belirgin yürüyüş ataksisi nedeniyle tekerlekli sandalye eşliğinde kliniğimize başvurmuştu. Paraneoplastik serebellar sendromda başlangıçta kraniyal mr bulguları normal saptanabilir ancak kısa süre içerisinde görüntülemelerde ileri derecede serebellar atrofi görülebilmektedir. Bizim olgumuzda kraniyal MRG incelemesi normal sınırlardaydı. Bu durumun erken dönemde çekilmiş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Altta yatan tümörün tespiti için; göğüs, abdomen ve pelvis BT görüntülemelerinden faydalanılabilir. Bu taramalarda tümör tespiti sağlanmadığı durumlarda tüm vücut FDG-PET önerilmektedir. PNS şüphesi olan ve radyolojik görüntüleme teknikleriyle primer tümör odağı saptanamayan hastalarda iyi karakterize edilmiş paraneoplastik antikörlerin (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, amfifizin) çalışılması önerilmektedir.<sup>1</sup> PNS ile başvuran hastaların yaklaşık %80'inde nöronalantikörler saptanabilir.<sup>7</sup> Yo antikörleri ile ilişkili sendrom en sık görülen ve en iyi tanımlanmış paraneoplastik serebellar dejenerasyon tipidir.<sup>8</sup> Sendromun veya paraneoplastik antikörün bilinmesi görüntülenmesi hedeflenen bölgenin daha iyi seçilmesini sağlamaktadır. Bizim hastamıza antikör bakılmamasının sebebi erken dönemde malignite teşhisi konulması ve tümör rezeksiyonunun yapılmasıdır.

Paraneoplastik serebellar sendromun tedavisi altta yatan malignitenin öncelikli rezeksiyonu ile steroid, intravenöz immünglobulin ve plazmaferez gibi immünsüpresif tedavilerdir.

Ürolojik tümörler ile paraneoplastik sendromların birlikteliğine bakıldığında; en sık birliktelik böbrek hücreli kanserde, 2. sırada da prostat kanseri ile görülmektedir. Mesane ve özellikle testiküler tümörlerde paraneoplastik sendromlar nadir gözlenir.<sup>9</sup> Testis tümörlerine bağlı paraneoplastik sendromlarda limbik ensefalit, beyin sapı sendromları ve serebellar sendromlar ön planda bildirilmiştir. Bizim vakamızda olduğu gibi şüphelenilen olgularda ayırıcı tanıda mutlaka akla getirilmelidir.

Sonuç olarak, paraneoplastik nörolojik sendromlar nadir görülmekle birlikte, hastaların çoğunda, malignite teşhisinden önce ve genellikle malignite henüz çok küçük ve tedavi edilebilir durumdayken gelişmeleri sebebiyle önemlidir. Biz de hastamızı testis tümörlerine bağlı paraneoplastik sendrom nadir görüldüğü için klinikte akla gelmesi ve literatüre katkı sağlaması amacıyla sunmak istedik.



A. T2-tse-sag

B. T1-se-tra

C. T1-tse-sag + C

Şekil 1A, 1B, 1C. Normal sınırlarda kranial MR bulguları

#### Açıklamalar

57. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya/Türkiye, 27.11.21 tarihinde e-poster olarak bildiri yapılmıştır.

#### Etik Standartlara Uygunluk

Hasta ve/veya vekilinden yazılı onam alınmıştır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Yazar Katkısı

Yazarlar bu çalışmaya eşit katkıda bulunmuştur.

#### Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Altunrende B, Demir-Akman G, Tüzün E. Paraneoplastik nörolojik sendromlar. İçinde: Karabudak R, ed. *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*. Ankara, Ada Basın Yayın Ltd. Şti.; 2013:521-536
2. Kömürcü DHF, Kömürcü DŞ. Nörolojik Paraneoplastik Sendromlar. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*. 2008;1(3):18-23.
3. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(6):732-737. doi:10.1097/WCO.0b013e3282f189dc
4. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol*. 2020;267(1):26-35. doi:10.1007/s00415-019-09544-1
5. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology*. 1992;42(10):1931-1937. doi:10.1212/wnl.42.10.1931
6. Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(6):489-495. doi:10.1097/CCO.0000000000000222
7. Ducray F, Demarquay G, Graus F, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS

Euronetwork experience. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):731-735. doi:10.1111/ene.12368

8. Sutton IJ, Fursdon Davis CJ, Esiri MM, et al. Anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Neurol*. 2001;49(2):253-257. doi:10.1002/1531-8249(20010201)49:2<253::aid-ana47>3.0.co;2-3
9. Keskin Ö. Testiküler tümörler ve paraneoplastik sendromlar. *Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji-Özel Konular*. 2021;14(2):87-90.



## Derleme Makale | Review Article

# NÖTROPENİK ATEŞ VE LABORATUVAR

## NEUTROPENIC FEVER AND LABORATORY

 Selim Öncel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



### Öz

Nötropenik ateş, özellikle kemoterapi sonucu meydana geldiğinde gerekli laboratuvar tetkiklerinin süratle tamamlanıp uygun bir antimikrobiyal rejiminin başlanmaması durumunda çocuğun yaşamını tehlikeye sokabilen bir durumdur. Tam kan sayımı ve periferik yayma, serum elektrolitleri, kreatinin, kan üre azotu, transaminazlar, toplam bilirübin ve kan kültürü her nötropenik ateşli hastadan istenmesi gereken tetkiklerdir. İdrar yolu enfeksiyonu bulunan nötropenik çocuklarda piyüri saptanmama olasılığı çok yüksektir; bu nedenle böyle hastalarda tam idrar tahlilinde piyüri olmamasına bakarak idrar yolu enfeksiyonu bulunmadığına karar vermek doğru değildir. Boğaz kültürü, solunum yolu patojenleriyle ilgili moleküler testler, akciğer grafisi, sinüs bilgisayarlı tomografisi ve lomber ponsiyon rutin değildir, ancak gereğinde istenmeli veya yapılmalıdır. Karın ağrısı veya ishali olan çocuklarda nötropenik enterokolit (tiflit) bulunabilir. Bu hastalara mutlaka abdominal ultrasonografi yapılmalıdır. İshal varsa *Clostridioides difficile* ve diğer gastrointestinal patojen testleri istenebilir. β-D-glükkan, kanda fungal polimeraz zincir reaksiyonu ve serumda galaktomannan çalışılması, rutin olarak önerilmemektedir. Kaynağı belirlenemeyen tüm nötropenik ateşli hastalarda ağır akut respiratuvar sendrom koronavirusu 2 enfeksiyonunun araştırılması ve bunun için moleküler yöntemlerin kullanılması tavsiye edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Febril nötropeni, belirteç, laboratuvar, lomber ponsiyon, *Clostridioides difficile*

### ABSTRACT

Neutropenic fever is a situation jeopardizing children's lives unless suitable laboratory tests are ordered and an appropriate antimicrobial regimen is promptly started, especially in chemotherapy-induced cases. Complete blood count with differentials, serum electrolytes, creatinine, blood urea nitrogen, transaminases, total bilirubin, and blood cultures should be ordered for every child with neutropenic fever. Detection of pyuria may not be of high yield in neutropenic children. For that reason, it is erroneous to exclude urinary tract infections on the basis of absence of pyuria. Throat culture, molecular tests related to respiratory pathogens, chest x-ray, computed tomography of sinuses, and lumbar puncture are not routine tests, thus, should be ordered only when indicated. In children with abdominal pain or diarrhea, neutropenic colitis (typhlitis) may be present. These patients should undergo abdominal ultrasonography. *Clostridioides difficile* and other gastrointestinal pathogen tests may be ordered if the patient is passing watery stools. β-D-glucan, fungal polymerase chain reaction in blood, and serum galactomannan are not routinely recommended. In all neutropenic fever syndromes without an identified source, severe respiratory syndrome coronavirus 2 infection should be sought by means of molecular methods.

**Keywords:** Febrile neutropenia, marker, laboratory, lumbar puncture, *Clostridioides difficile*

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Selim Öncel; Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kabaoğlu Mah., Umuttepe Yerleşkesi, 41001 İzmit/Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (262) 303 85 13 e-posta/e-mail: SelimOncel@gmail.com

Başvuru/Submitted: 15.12.2021

Kabul/Accepted: 13.04.2022

Online Yayın/Published Online: 27.06.2022

## Giriş

Nötropenik ateş, özellikle kemoterapi sonucu meydana geldiğinde, gerekli laboratuvar tetkiklerinin süratle tamamlanıp uygun bir antimikrobiyal rejiminin başlanmaması durumunda ciddi bakteri enfeksiyonu olasılığının yüksek olması nedeniyle çocuğun yaşamını tehlikeye sokabilen bir durumdur.<sup>1</sup>

Her nötropenik ateşli çocukta rutin olarak yapılması gereken laboratuvar tetkikleri şunlardır:<sup>2,3</sup>

- Tam kan sayımı ve periferik yayma
- Serum elektrolitleri, kreatinin, kan üre azotu, transaminazlar, toplam bilirübin
- Kan kültürü

Kaynağı belli veya şüpheli bir enfeksiyon varsa başka kültürlere, moleküler tetkiklere veya görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Bazı uzmanlar C-reaktif protein, laktat ve beş yaşından küçük çocuklarda tam idrar tetkikini de nötropenik ateşli çocuklarda ilk alınması gereken tetkiklerin içinde düşünmektedirler.<sup>4-6</sup>

Kan kültürlerinin alınmasından sonra, hastanın sağlık kurumuna getirilmesinden en fazla 60' sonra antibiyotikler başlanmış olmalıdır.<sup>1</sup>

## Kan Kültürü

Antimikrobiyal tedavinin başlanmasından sonra ateşi devam eden çocukların kan kültürleri, ilk iki gün günde bir kez olmak üzere tekrarlanmalı, daha sonraki kan kültürleri çocuğun klinik durumunda kötüleşme olursa alınmalıdır.<sup>2,7</sup> Bu konudaki bir başka görüş ise klinik durumdan bağımsız olarak günde bir kez kan kültürü almaya devam etmek şeklindedir. Ateş tekrarlırsa çocuğun klinik durumu 24 saat boyunca ateşsiz seyredene dek kan kültürü almaya devam edilmesi önerilmektedir.<sup>1</sup>

Kan kültürü için aşağıdaki seçenekler önerilmektedir:<sup>8</sup>

1. İki kan kültürü
  - a) Biri periferik venden, diğeri kateterden (kateterle ilişkili enfeksiyonları kaynağı başka olan enfeksiyonlardan ayırt etmek için) olmak üzere iki kültür
  - b) İki periferik kültür
  - c) İki kateter kültürü (periferik venden kan almak mümkün değilse)

Merkezi venöz kateterin bulunduğu hastalarda kan kültürü, kateterin her lümeninden ayrı ayrı alınmalıdır;<sup>3,9</sup> çünkü çoklu lümenli kateterlerden alınan kültürlerde üreme olduğunda bu üremelerin %30-40'ı yalnızca tek lümeninden alınan örneklerde gerçekleşmektedir. Bu ise üreme olasılığının tek lümen kültüründe %60-70 oranında azaldığı anlamına gelmektedir.<sup>10,11</sup>

Periferik venden de kan kültürü alınmalıdır. Hem kateter hem periferik venden kültür alınması, katetere bağlı enfeksiyonların gerçek bakteriyemiden ayırt edilmesine ve kateterin çekilmesi kararının doğru olarak verilmesine yardımcı olur.<sup>12</sup> Kan akımı enfeksiyonlarının %13'ü yalnızca tek bir periferik kültürle saptanmaktadır.<sup>13</sup> Birden çok sayıda kan kültürü alınması sayesinde koagülaz-negatif stafilokok gibi kontaminan olma olasılığı

yüksek mikroorganizmaların iki kültür setinde birden üremesi durumunda klinisyen, kontaminasyon yerine gerçek bakteriyemiye yönlenebilmektedir.

Tiflit şüphesi olan çocuklardan anaerop kan kültürü de alınmalıdır.<sup>3,14</sup>

## İdrar Kültürü

Nötropenik ateşli çocuklarda idrar kültürlerinin rutin olarak her çocuktan mı, yoksa yalnızca semptomu olanlardan mı alınması gerektiği, yukarıda belirtildiği gibi, tartışmalıdır; ancak tam idrar tetkiki sonucunun normal çıkmasının idrar kültürü alıp almama kararında rol oynamaması gerektiği kesindir; zira idrar yolu enfeksiyonu (İYE) bulunan nötropenik çocuklarda piyüri saptanmama olasılığı çok yüksektir: Piyüri, bir çalışmada nötropenisi bulunmayan 31 İYE'li çocuktan 21'inde saptanırken 23 nötropenik İYE'li çocuğun yalnızca birinde saptanmıştır.<sup>15</sup>

## Boğaz Kültürü ve Moleküler Testler

Bu tetkikler, yalnızca nazofarenksle ilgili belirtileri ve bulguları olan çocuklarda yapılmalıdır.<sup>1</sup>

## Akciğer Grafisi

Alt solunum yolu enfeksiyonu belirtisi ve bulgusu olan çocuklarda arka-ön akciğer grafilerinde herhangi bir opasiteye rastlanmaması, enfeksiyon bulunmadığı anlamına gelmemektedir. İnfiltrasyonun belirgin hale gelmesi, nötropenik çocuklarda nötropenisi olmayanlara kıyasla daha uzun süre alabilir, hatta infiltrasyon alanları ancak nötropeninin tamamen düzelmesiyle birlikte görünür hale gelebilir.<sup>3,16,17</sup>

Akciğer grafisi çekilmesi, nötropenik ateşli çocuklarda rutin olarak başvurulacak bir yöntem olmamalıdır.<sup>1</sup>

## Bilgisayarlı Tomografi

International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel (IPFNGP) ve Children's Oncology Group (COG), rutin olarak sinüs bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmesini önermemektedir. Bunun dışında endikasyon olduğunda ilgili vücut bölgelerinin görüntülenmesinde BT'ye başvurulabilir.<sup>3,14</sup>

## Sürüntü ve Aspirasyon Kültürü

Enfektif görünümlü ve açık yaralardan, apselerden veya pürülan akıntı gelen yerlerden kültür alınmalıdır. Bu akıntıdan ayrıca yayma preparatları yapılmalı, Gram, Giemsa ve gereğinde metilen mavisi ile boyanarak incelenmelidir. Alınan örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu veya histokimyasal boyaların uygulanmasının gerekeceği durumlar da olabilir.<sup>1</sup>

## Batın Ultrasonografisi

Karın ağrısı veya ishali olan çocuklarda nötropenik enterokolit (tiflit) bulunabilir. Bu hastalara abdominal ultrasonografi, mutlaka yapılmalıdır.<sup>3,14</sup>

### ***Clostridioides Difficile* ve Diğer Gastrointestinal Patojen Testleri**

İshal varsa istenebilir. Hematopoetik hücre nakli geçiren çocuklarda ikisinin de yapılması önerilir. Günde üç kez ve daha sık sulu dışkılayan nötropenik çocuklarda dışkıda *Clostridioides difficile* enfeksiyonu araştırılmalıdır.<sup>18,19</sup> Bunun için ideal olarak takip edilmesi önerilen ve daha ucuz, ancak daha zaman alıcı olan yol, önce enzim immünoessey ile glutamat dehidrojenaz (GDH) antijeni ve toksin araştırılmasıdır. Toksin A ve B'nin ikisine de bakılması önerilir. Toksin ve GDH testlerinin ikisi de pozitifse bu, *C. difficile* enfeksiyonunun varlığını gösterir. Hem GDH hem toksin negatifse bu sonuç, hastada *C. difficile* enfeksiyonunun bulunmadığı yönünde yorumlanmalıdır. GDH ve toksinden yalnızca biri pozitif, diğeri negatifse nükleik asit amplifikasyon testine (NAAT) başvurmak ve bu testin sonucuna göre enfeksiyonun varlığını gösterme veya dışlama yoluna gitmek uygun olur. Doğrudan NAAT çalışmak da bir seçenektir.<sup>20-23</sup> *Clostridioides difficile* enfeksiyonu olan, ancak ileus nedeniyle dışkı örneği veremeyen çocuklarda perirektal sürüntü almak gerekebilir. İleus dışındaki durumlarda *C. difficile* araştırması için dışkının sulu olması, yani bulunduğu kabın şeklini alması koşulu aranmalı, şekilli dışkı çıkaran hastalarda test yapılmamalıdır.<sup>1</sup>

### **Lomber Ponksiyon**

Bilinç değişikliği veya menenks irritasyon bulguları saptanan nötropenik ateşli çocuklara bir kontrendikasyon bulunmadığı takdirde lomber ponksiyon (LP) yapılarak gerekli beyin-omurilik sıvısı incelemeleri yapılmalıdır; ancak LP yapılacak çocuklara trombosit süspansiyonu veya faktör desteği yapmak gerekebilir.<sup>1</sup> Genel kabul gören uzman görüşü, hemofilili hastalara gerekli faktör replasmanı ile veya trombosit sayısının en az 50 000/ $\mu$ L veya "international normalized ratio"nun 1,4 veya daha az olması durumunda LP'nin güvenle yapılabileceği yönündedir.<sup>24</sup>

Akut lenfosittik lösemili 958 çocukta yapılan 5 223 LP'nin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların trombosit sayısı LP'lerin 912'sinde 11 000-20 000/ $\mu$ L, 29'unda ise 10 000/ $\mu$ L ve daha az iken hiçbir ciddi komplikasyona rastlanmamıştır. Her ne kadar yazarlar bu sonuçlardan yola çıkarak trombosit sayısının 10 000/ $\mu$ L ve üzerinde ise LP'nin güvenle yapılabileceğini, 10 000/ $\mu$ L ve altı için ise bir şey söylenemeyeceğini belirtmişlerse de trombositopenilerde bu güven sınırını, genel kabul gören uzman görüşüne uyarak 50 000/ $\mu$ L olarak belirlemenin daha gerçekçi ve güvenli olacağı kanaatindeyiz.<sup>25</sup>

### **Biyobelirteçler**

International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel ve COG, kanserli veya hematopoetik kök hücre nakli olan çocuklarda ateş dört günü geçerse bakteriyel ve fungal etken araştırması için prokalsitonin, C-reaktif protein ve interlökin-6 gibi biyobelirteçlerin kullanılmasını önermektedir.<sup>3,14</sup> Prokalsitonin, bakteriyel bir enfeksiyonu göstermekte yararlı olabilir; ancak dışlamak için yeterince güvenilir bulunmamıştır.<sup>26</sup> Aynı iki topluluk, rutin olarak her hastada  $\beta$ -D-glükon, kanda

fungal PZR ve serumda galaktomannan çalışılmasını önermemektedir.<sup>3,14,27</sup> Galaktomannanın önerilmemesinin nedeni, pozitif kestirim değerinin düşük olması ve *Aspergillus* dışındaki küf mantarlarını dışlamadaki yetersizliğidir. Düşük doz toraks BT, arka-ön akciğer grafisinde görünmeyen anormalliklerin ortaya çıkmasını %40 oranında sağlayabilir.<sup>28</sup>

### **Ağır Akut Respiratuvar Sendrom Koronavirüsü 2 Tetkikleri**

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Enstitüleri ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, devam etmekte olan 2019 koronavirüs hastalığı salgını sırasında görülen ve kaynağı belirlenemeyen tüm nötropenik ateşli hastalarda ağır akut respiratuvar sendrom koronavirüsü 2 enfeksiyonunun araştırılmasını ve bunun için moleküler yöntemlerin kullanılmasını tavsiye etmektedir.<sup>29,30</sup>

### **Etik Standartlara Uygunluk**

Yazının bir derleme olması nedeniyle etik kurul/hasta onamı alınması söz konusu değildir.

### **Çıkar Çatışması**

Yazar, bu yazı taslağını hazırlamak için hiçbir finans desteği almadığını ve hiçbir çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

### **Yazar Katkısı**

SÖ: Fikir, tasarım, yazı, gözden geçirme

### **Finansal Destek**

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

### **Kaynaklar**



1. Ahmed NM, Flynn PM. Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020. <https://www.uptodate.com>.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4). doi:10.1093/cid/cir073
3. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2082-2094. doi:10.1200/JCO.2016.71.7017
4. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3415-3421. doi:10.1200/JCO.2001.19.14.3415
5. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(5):436-443. doi:10.1002/mpo.10320
6. National Institute for Health and Care Excellence. Neutropenic sepsis: prevention and management in people

- with cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg151>. Published 2020. Accessed December 5, 2020.
7. Neemann K, Yonts AB, Qiu F, Simonsen K, Lowas S, Freifeld A. Blood cultures for persistent fever in neutropenic pediatric patients are of low diagnostic yield. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5(2):219-221. doi:10.1093/jpids/piu145
  8. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (Version 2.2020). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf). Published 2020. Accessed December 15, 2020.
  9. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, Thomas R, Ravindranath Y. How many sources should be cultured for the diagnosis of a blood stream infection in children with cancer? *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(5):416-424. doi:10.3109/08880018.2013.783892
  10. Adamkiewicz T V., Lorenzana A, Doyle J, Richardson S. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(6):556-558. doi:10.1097/00006454-199906000-00018
  11. Robinson JL. Sensitivity of a blood culture drawn through a single lumen of a multilumen, long-term, indwelling, central venous catheter in pediatric oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(1):72-74. doi:10.1097/00043426-200201000-00019
  12. Franklin JA, Gaur AH, Shenep JL, Hu XJ, Flynn PM. In situ diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection without peripheral blood culture. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(7):614-618. doi:10.1097/01.inf.0000128779.34716.ee
  13. Rodríguez L, Ethier MC, Phillips B, Lehrnbecher T, Doyle J, Sung L. Utility of peripheral blood cultures in patients with cancer and suspected blood stream infections: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3261-3267. doi:10.1007/s00520-012-1471-2
  14. The Children's Oncology Group. COG Supportive Care Endorsed Guidelines (Version date: September 9, 2020). [https://childrensoncologygroup.org/downloads/COG\\_SC\\_Guideline\\_Document.pdf](https://childrensoncologygroup.org/downloads/COG_SC_Guideline_Document.pdf). Published 2020. Accessed December 15, 2020.
  15. Klaassen ILM, de Haas V, van Wijk JAE, Kaspers GJL, Bijlsma M, Benkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(5):868-870. doi:10.1002/pbc.22799
  16. Korones DN. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(7):715-717. doi:10.1002/pbc.20226
  17. Renoult E, Buteau C, Turgeon N, Moghrabi A, Duval M, Tapiero B. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(3):224-228. doi:10.1002/pbc.20127
  18. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132-152. doi:10.1097/MPG.0000000000000375
  19. Granado-Villar D, Cunill-De Sautu B, Granados A. Acute gastroenteritis. *Pediatr Rev*. 2012;33(11):487-494. doi:10.1542/pir.33-11-487
  20. Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Miller JM, et al. *Clostridium difficile* testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. *J Clin Microbiol*. 2010;48(3):889-893. doi:10.1128/JCM.01801-09
  21. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and The American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):e1-e94. doi:10.1093/cid/ciy381
  22. Goldenberg SD, Cliff PR, Smith S, Milner M, French GL. Two-step glutamate dehydrogenase antigen real-time polymerase chain reaction assay for detection of toxigenic *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect*. 2010;74(1):48-54. doi:10.1016/j.jhin.2009.08.014
  23. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085
  24. Silverman R, Kwiatkowski T, Bernstein S, et al. Safety of lumbar puncture in patients with hemophilia. *Ann Emerg Med*. 1993;22(11):1739-1742. doi:10.1016/s0196-0644(05)81315-0
  25. Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, et al. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA*. 2000;284(17):2222-2224. doi:10.1001/jama.284.17.2222
  26. Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2015;23(10):2863-2872. doi:10.1007/s00520-015-2650-8
  27. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, et al. Galactomannan,  $\beta$ -d-glucan, and polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1340-1348. doi:10.1093/cid/ciw592
  28. Zaleska-Dorobisz U, Olchoway C, Lasecki M, et al. Low-dose computed tomography in assessment of pulmonary abnormalities in children with febrile neutropenia suffering from malignant diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(4):695-701. doi:10.17219/acem/68292
  29. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. COVID-19 Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2020. Accessed December 16, 2020.
  30. National Comprehensive Cancer Network. Infectious disease management and considerations in cancer patients with documented or suspected COVID-19 [Version 1 (4/11/2020)]. [https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID\\_Infections.pdf](https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID_Infections.pdf). Published 2020. Accessed December 16, 2020.

## Derleme | Review

## SİGARA VE KONSTİPASYON İLİŞKİSİ İNTESTİNAL BİR MİT Mİ?

### IS THE RELATIONSHIP BETWEEN SMOKING AND CONSTIPATION AN INTESTINAL MYTH?

 Emir Avşar<sup>1\*</sup>,  Aynur Türeyen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye. <sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.



#### ÖZ

Konstipasyon; uygun olmayan beslenme şekli, yetersiz fiziksel egzersiz, ruhsal problemler, kronik hastalıklar ve kullanılan bazı ilaçlara bağlı olarak gelişebilen, kolonik motilitede azalma ile karakterize bir durumdur. Bireyler konstipasyon şikayetini gidermek için farmakolojik ajanlardan ziyade, alternatif çözümlere daha fazla yönelmektedir. Lifli gıda tüketimi, alt abdomene masaj yapılması, kahvaltı öncesi ılık su içilmesi ya da diyareye sebep olabilecek bazı bitkisel çayların ve takviyelerin kullanılmasının yanı sıra, peristaltizmi arttırdığı düşüncesi ile defekasyon öncesi sigara içmeyi çözüm olarak gören bireylerin sayısı oldukça fazladır. Sigarada bulunan nikotinin, nikotinic reseptörlere bağlanması ile parasempatomimetik sistemi stimüle ederek bağırsak peristaltizmini ve tonusu arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak sigaranın; peptik ülser, pulmoner ve gastrointestinal kanserler, safra kesesi hastalıkları, pankreatit ve kolon polipleri gibi birçok sistemi etkileyen zararlı etkilerinin göz ardı edilerek, bağırsak boşaltımını kolaylaştırıcı etkisinin olduğu düşüncesi ile konstipasyon sürecini yönetmede kullanılması, ciddi sağlık sorunlarına sebep olacaktır. Sigara ve konstipasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda intravenöz, sublingual ve transdermal formlarda verilen nikotin ile konstipasyon arasında pozitif korelasyon saptandığı gibi, negatif korelasyonun tespit edildiği raporlar da bulunmaktadır. Bu doğrultuda hemşirelerin; özellikle bireyin sigara konusundaki bilgilerini, tutum ve davranışlarını, alışkanlıklarını ayrıntılı incelemesi ve varsa sigara-konstipasyon ilişkisi konusundaki yanlış inanışlarını düzeltmesi, sigaranın olumsuz etkilerini/zararlarını anlatması, doğru bilgilendirme ve danışmanlık yapması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Konstipasyon, sigara, dışkılama

#### ABSTRACT

Constipation is a condition characterized by a decrease in colonic motility, which may develop due to improper diet, insufficient physical exercise, mental problems, chronic diseases and some drugs used. Individuals turn to alternative solutions rather than pharmacological agents to relieve their constipation complaint. In addition to consuming fibrous food, massaging the lower abdomen, drinking warm water before breakfast or using some herbal teas and supplements that may cause diarrhea, the number of individuals who consider smoking before defecation as a solution, with the thought that it increases peristalsis, is quite high. There are studies showing that nicotine in cigarettes increases intestinal peristalsis and tone by stimulating the parasympathomimetic system by binding to nicotinic receptors. However, the use of smoking in managing the constipation process with the thought of facilitating intestinal emptying will cause serious health problems affecting many systems such as peptic ulcer, pulmonary and gastrointestinal cancers, gallbladder diseases, pancreatitis and colon polyps. There are very few studies examining the relationship between smoking and constipation, and there are reports of negative correlation as well as positive correlation between constipation and nicotine given in intravenous, sublingual and transdermal forms. In this direction, it is recommended that nurses examine the individual's knowledge, attitudes and behaviors, habits in detail, correct any misconceptions about the relationship between smoking and constipation, explain the negative effects/harms of smoking, and provide accurate information and counseling.

**Keywords:** Constipation, smoking, defecation

## Giriş

Konstipasyon; kolondan gaita geçişinin uzun süreli gecikmesiyle karakterize, haftada 3'ten az defekasyona çıkmayla tanımlanan bir durumdur. Özellikle kadınlarda ve konstipasyona yatkınlığı olan bireylerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Konstipasyon oluşmasına; beslenme şekli, başka nedenlerle alınan ilaçlar, psikolojik bozukluklar, sosyo-ekonomik durum ve yaşam tarzı gibi birçok faktör neden olmaktadır.<sup>1</sup> Konstipasyon kendisi sık bir durum olduğu gibi bazen kolonda ciddi fonksiyonel bozukluklara da neden olabilir.<sup>2</sup> Konstipasyonu olan bireyler, bu rahatsız edici durumdan kurtulmaya ve sorunu ortadan kaldırmaya yönelik tıbbi ve alternatif bir çözüm arayışlarına yönelirler. Konstipasyonu gidermeye yönelik alternatif çözüm arayışları arasında; sabah aç iken ılık su içme, posalı meyve-sebze tüketme, sabahları aynı saatte defekasyona çıkma, bazı bitkisel çay ve karışımlardan yararlanma gibi pek çok seçenek sayılabilir.<sup>3</sup>

Konstipasyona çözüm olacak alternatif arayışlar arasında bazı kişiler de sigara içmeyi tercih edebilmektedir. Sigaranın pek çok zararının yanı sıra, inflamatuvar bağırsak hastalıklarından diyare semptomlarını daha da şiddetlendirdiği bilinmektedir. Doğal olarak bu etki mekanizmasının da sigara içiminin bağırsak motilitesini arttırıcı yönde etkilediği düşüncesini desteklemektedir.<sup>4</sup> Bu olumsuz etki mekanizmasını bilmeden sadece sonuca odaklanan konstipasyonlu bireylerden bazıları da boşaltımı kolaylaştırdığı için defekasyonu uyarması adına boşaltım öncesi sigara içmeyi alışkanlık edinmektedirler. Diğer yandan sigarayı bırakanlarda da olası bir tütün yoksunluğu belirtisi olarak zaman zaman konstipasyondan bahsedilmektedir. Toplumda tütün bırakmanın olası bir sonucu olarak konstipasyondan ara sıra söz edilmesine rağmen; Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV) tanı kriterlerinde konstipasyona yer verilmemiştir.<sup>5</sup> DSM-IV tütün yoksunluğu tanı kriterlerinde; sinirlilik, hayal kırıklığı veya öfke, kaygı, konsantrasyon zorluğu, huzursuzluk, azalmış kalp atış hızı, iştah artışı veya kilo alımı, depresif ruh hâli ve insomnia belirtilerine yer verilmiştir.<sup>6</sup>

Sigara içerisinde bulunan nikotin, sigara dumanındaki yaklaşık 4000 farklı maddenin en ilginç bileşenlerinden biridir ve bu maddelerden yaklaşık 100 tanesinin kanserojen olduğu bilinmektedir.<sup>7,8</sup> Nikotin reseptörleri ise, kolonik iç ve dış sinirler ile pre-paravertebral ganglionlarda bol miktarda bulunur.<sup>9</sup> Nikotin, nikotinik reseptörlere bağlanarak parasempatometik sistemi stimüle ederek bağırsak peristaltizmini ve tonusu arttırır.<sup>2</sup> Bu peristaltik yanıt, söz konusu segmentte bulunan reseptör oranına bağlı olarak da değişir.<sup>7</sup> Bu etkinin sonucu olarak da bağırsak boşaltımı kolaylaşır. Aslında sigaranın tamamen zararlı bir etki mekanizmasının sonucunda gelişen bu etki; konstipasyon sorunu olan birey tarafından çözüm olarak algılanır ve bu durumda sigara; hastalar tarafından kendi kendine kullanılan doğal bir ilaç gibi görülebilmektedir.<sup>2</sup>

## Sigara ve Konstipasyon İlişkisine Yönelik Çalışmalar

Sigara ve konstipasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda sigara ile konstipasyon arasında pozitif korelasyon saptandığı gibi, negatif korelasyonun tespit edildiği çalışmalar da bulunmaktadır.

Sigara içen erkek gönüllüler ile yapılan çalışmada, total kolon geçiş süresinin, sigara içmeyenlere göre daha uzun olduğu ortaya çıkmıştır. Bu da sigaranın bağırsak hareketlerini başlatmaya yardımcı olabileceğine dair yaygın inanca aykırı görünmektedir.<sup>10,11</sup>

Ülkemizde sağlıklı genç bireylerle yapılan bir çalışmada ise, sigara içimi ve konstipasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da sigara içmenin konstipasyonla ters orantılı olduğunu, sigara içen bireylerde konstipasyon görülme durumunun azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>12-14</sup>

17'si ağır içici, 16'sı hafif içici olmak üzere 33 sigara içen bireyle yapılan çalışmada, 21 gün boyunca tütün yoksunluk belirtileri izlenmiştir. Bu belirtiler, DSM-IV'teki tütün yoksunluğu tanı kriterleri ile uyumlu olmakla beraber, aynı zamanda bu bireylerin yaklaşık üçte birinde konstipasyon da görülmüştür.<sup>13</sup>

Sigara bırakma kliniğine başvuran 1067 kişi ile yapılan başka bir çalışmada; sigara içmenin bıraktığı başlangıç zamanından itibaren 4 hafta boyunca konstipasyon belirtileri derecelendirilmiş ve sigarayı bıraktıktan sonraki her hafta sürecinde konstipasyonda önemli derecede artış olduğu saptanmıştır. Bu hastalardan yalnızca 3 tanesi derecelendirmenin tersi yönünde sonuç vermiştir; yani zaman ilerledikçe ciddi konstipasyondan hafif konstipasyona geçtiği belirtilmiştir. Denekler 4 hafta takip edildiğinden dolayı çalışmanın bulgularında konstipasyonun düzelip düzelmediği konusunda bilgiye yer verilmemiştir ve bu nedenle gelecekteki çalışmaların bu konulara odaklanması önerilmiştir. Örneklem sayısının fazla olduğu benzer çalışmalarda da çoğunlukla sigara bırakılmasına bağlı konstipasyon geliştiği raporlanmıştır.<sup>5</sup> Konu ile ilgili yapılan başka bir araştırmada, 30 sağlıklı birey ile çalışılmış ve bireylere intravenöz (IV) yoldan nikotin verilerek, feçesin kolonik geçişi ve kolon hareketliliği üzerindeki etkisi incelenmiştir. Yüksek doz IV nikotin verilen bireylerin inen kolonunda, infüzyon başladıktan 30 dakika sonra hem fazik hem tonik basınç değişikliklerinin olduğu hem de yüksek genlikli kontraksiyonların geliştiği ve boşaltımın önemli ölçüde hızlandığı kaydedilmiştir. Düşük doz verilen IV nikotin infüzyonunda ise, bu tür basınç ve kasılma aktivitelerinin olmadığı gözlemlenmiştir. Dolayısıyla; nikotinin sağlıklı bireylerde kolon motor aktivitesi üzerine doza bağımlı etkileri olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>9</sup>

Bir diğer çalışmada ise en az 15 yıl boyunca günde 25 ve daha fazla adet sigara içen bireylerde, bağırsak hareketliliğinin arttığı gösterilmiştir. Çalışmanın bulgularında sadece kronik içicilerde zaman içinde değil, sigaranın akut içimi sonrasında da bağırsak peristaltizminin arttığı ifade edilmiştir.<sup>15,16</sup>

Sigara ile nikotin ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada, sigara içmeyen sağlıklı erkeklere uygulanan transdermal nikotin bantlarının kolonik geçişi hızlandırdığı,

rektosigmoidal boşalmayı arttırdığı ve dolayısıyla nikotinic asidin bağırsak motilitesini etkileyebileceği tespit edilmiştir. Bu hızlanma; radyo-opak madde içeren kapsüllerin yutturularak, bir dizi abdominal X-Ray grafilerinin çekilmesiyle saptanmıştır.<sup>7</sup>

Sigara ve kahvenin rektal tonus üzerine etkilerinin ayrı ayrı incelendiği başka bir çalışmaya, 16 sağlıklı birey gönüllü olarak katılmıştır. Bu gönüllülerden 8'inde kahvenin, diğer 8'inde de sigaranın etkinliği incelenmiştir. Kahve grubuna 280 ml sert bir kahve, sigara grubuna ise 2 mg nikotin sublingual formda verilmiştir. Nikotin uygulamasından sonra %7'lik rektal tonus artışı gözlenirken, kahve içiminden 20 dakika sonra ise rektal tonus %45 oranla anlamlı bir şekilde artış saptanmıştır. Tonusdaki bu ciddi artış da defekasyonu etkilemektedir.<sup>16</sup> Çalışmada kahvenin kolon hareketliliği üzerindeki etkisi de şu şekilde açıklanmaktadır; içeriğinde bulunan kafein, gastrointestinal motilite üzerinde inhibe edici etkisi olan adenosin reseptörlerini antagonize eder.<sup>18</sup> Aynı zamanda kahvenin tüketiminden sonraki 4 dakika içerisinde rektosigmoid bölge ile sınırlı ve en az 3 dakika süren kolon hareketliliğinde bir artışa neden olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak kahvenin rektosigmoid üzerindeki bu etkisinin, defekasyon hissini uyardığı ortaya çıkmıştır.<sup>19</sup> Sigara-nikotin ilişkisini araştıran ve 2020 yılında yapılan en güncel çalışmada ise; geçmiş yıllarda yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre konstipasyonun daha fazla görüldüğü, ama bunun sınır düzeyde anlamlı olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada diyet ve egzersiz gibi dış faktörlerin kontrol edilemediği, bu faktörlerin kontrolünün sağlanması için daha çok ve ayrıntılı çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.<sup>20</sup>

### **Sigaranın Gastrointestinal Sistem Üzerine Olumsuz Etkileri**

Sigara içimi, zaman zaman bazı bireyler için konstipasyonu giderici alternatif bir çözüm olarak görülse de sigaranın diğer sistemlerde olduğu gibi tüm gastrointestinal sistem üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır.

Dolayısıyla sigara içmek, özofagus kaslarını zayıflatabilir ve mide asidinin özofagusa geri kaçışına sebebiyet vererek gastroözofageal reflü tablosunu ortaya çıkarabilir.<sup>21</sup> Sigara içmenin peptik ülserleri daha da kötüleştiren bir dizi olumsuz etkisi bulunmaktadır.<sup>22</sup> Sigara içiminin safra kesesi hastalıkları ve safra kesesi taşı oluşumu riskini de arttırdığı bilinmektedir.<sup>23</sup> Yine sigara içmenin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişme riskini de arttırdığı ve pankreatitli bireylerde meydana gelen semptomların şiddetini de alevlendirdiği bildirilmiştir.<sup>24,25</sup> Bağırsaklarda ise sigara, anormal doku büyümeleri ile karakterize olan kolon poliplerinin gelişme riskini ikiye katlamaktadır.<sup>26</sup> Çeşitli kanser türleriyle de bağlantılı olan sigara; dudak, larinks, mide, kolon ve rektum kanseri gibi onkolojik olgulara sebebiyet verebilir. Ancak sigarayı bırakmak, tüm bu olumsuz etkileri hızla tersine çevirerek iyileşmeyi hızlandırabilir.<sup>22</sup>

### **Tartışma**

Bugüne değin değişik zamanlarda sigara içilmesinin konstipasyonu azalttığını gösteren çalışmalar olmakla beraber, konstipasyonu arttırdığını raporlayan çok daha fazla yayın bulunmaktadır. Diğer yandan sigara kullanılmasının bütün sistemlerde olduğu gibi çeşitli gastrointestinal sistem hastalıklarına neden olabileceği görülmektedir. Bu bağlamda riskleri düşünmeden veya bu riskleri önemsemeyen ya da bu riskleri göze alarak konstipasyonu gidermek amacıyla kullanmanın sağlıksız bir yaklaşım olduğu net olarak açıktır.

Hemşire, hekim ve diğer sağlık çalışanlarının sigarayı bırakan yaklaşık her 6 kişiden birinde konstipasyon görülmesinin ve yaklaşık 11 kişiden biri için de bu konstipasyon sorununun ciddi olabileceği olasılığının bilincinde olması gerekir. Dolayısıyla bu semptomu yaşayan hastalar rahatlatılmalı ve tıbbi olarak tedavi edilmelidir.<sup>5</sup> Nikotin yoksunluğu belirtisi olarak konstipasyon gelişen kişilerde, uygun dozlarda verilmesi koşuluyla magnezyum tuzlarının kullanımının hem iyileştirici etkisinin olduğu hem de konstipasyonu önleyici olduğu vurgulanmaktadır.<sup>2</sup>

Sonuç olarak hemşirelerin hem sigara bırakılmasına bağlı gelişen konstipasyon olgularında hem de konstipasyon sorunu olan bireylerin risklerini bilmeden veya düşünmeden çözüm olarak sigara kullanmaları (örneğin tuvalete gitmeden önce sigara içmek gibi yanlış bir alışkanlığı olanlar) durumunda bilgili ve bilinçli olmaları gerekmektedir. Özetle hemşire konstipasyonu sorunu olan bir bireye bakım verirken ya da sağlık eğitimi yaparken öncelikle iyi bir anamnez alarak kontrendike bir sağlık sorununun olmaması durumunda; günlük sıvı alımını arttırmak ve özellikle sabahları aç iken ılık su içilmesine teşvik etmek, lifli/posalı gıda alımını, sebze-meyve ağırlıklı beslenmeyi arttırmak, bağırsak uyarıcı etkisi olması nedeniyle uygun miktarlarda kahve tüketilmesini önermek, alt abdomene uygun ama nazikçe masaj yapılmasını öğretmek, her gün aynı saatlerde defekasyona çıkmasını söylemek ve bağırsak peristaltizmini giderek daha da azaltacağı/tembelleştireceği için bilinçsiz ve gereksiz lavman kullanımının ya da bitkisel ürün kullanımının yanlışlıkları konusunda bilgilendirici/eğitici uyarılarda bulunmak gibi uygun danışmanlık ve hemşirelik girişimlerini-bilmeli, önermeli ve uygulamalıdır. Bu bilgilendirmelerin yanı sıra hemşirenin; özellikle bireyin sigara konusundaki bilgilerini, tutum ve davranışlarını, alışkanlıklarını ayrıntılı incelemesi ve varsa sigara-konstipasyon ilişkisi konusundaki yanlış inanışlarını düzeltmesi, sigaranın olumsuz etkilerini/zararlarını anlatması, doğru bilgilendirme ve danışmanlık yapması çok önemli bir gereksinimdir.

### **Etik Standartlara Uygunluk**

Çalışmanın bilimsel amaçla yayınlanabileceğine dair etik onam alınması gerekmektedir.

**Çıkar Çatışması**

Hiçbir çıkar çatışması beyan edilmedi.

**Yazar Katkısı**

EA: Tasarım, literatür tarama ve veri toplama, çalışmanın yazımı; AT: Analiz ve yorumlama, literatür tarama, çalışmanın yazımı

**Finansal Destek**

Bu çalışma hiçbir kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

**Kaynaklar**

- Rao SS, Meduri K. What is necessary to diagnose constipation? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2011;25(1):127-140. doi:10.1016/j.bpg.2010.11.001
- Lagrué G, Cormier S, Mautrait C, Diviné C. Constipation à l'arrêt du tabac. *La Presse Médicale*. 2006;35(2):246-248. doi:10.1016/S0755-4982(06)74563-8
- Irmak B, Bulut H. Abdominal cerrahi sonunda bağırsak fonksiyonlarını artırmada farmakolojik olmayan yöntemlerin kullanımı: Kanıtlar ne diyor? *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;14:336-350. doi:10.38079/igusabder.957817
- Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugierie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut*. 2012;61(8):1140-1145. doi:10.1136/gutjnl-2011-301971
- Hajek P, Gillison F, McRobbie H. Stopping smoking can cause constipation. *Addiction*. 2003;98(11):1563-1567. doi:10.1046/j.1360-0443.2003.00497.x
- Baker TB, Breslau N, Covey L, Shiffman S. DSM criteria for tobacco use disorder and tobacco withdrawal: A critique and proposed revisions for DSM-5. *Addiction*. 2012;107(2):263-275. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03657.x
- Rausch T, Beglinger C, Alam N, Gyr K, Meier R. Effect of transdermal application of nicotine on colonic transit in healthy nonsmoking volunteers. *Neurogastroenterology & Motility*. 1998;10(3):263-270. doi:10.1046/j.1365-2982.1998.00105.x
- Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:613-628. doi:10.3390/ijerph8020613
- Coulie B, Camilleri M, Bharucha AE, Sandborn WJ, Burton D. Colonic motility in chronic ulcerative proctosigmoiditis and the effects of nicotine on colonic motility in patients and healthy subjects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2001;15(5):653-663. doi:10.1046/j.1365-2036.2001.00959.x
- Meier R. Alters- und geschlechtsspezifische Normwerte der Dickdarmtransitzeit bei Gesunden. *Schweiz Med Wschr*. 1992;122:940-943.
- Meier R, Beglinger C, Dederding JP, et al. Influence of age, gender, hormonal status and smoking habits on colonic transit time. *Neurogastroenterology & Motility*. 1995;7(4):235-238. doi:10.1111/j.1365-2982.1995.tb00231.x
- Uysal N, Khorshid L, Eşer İ. Sağlıklı genç bireylerde konstipasyon sorununun belirlenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2010;9(2).
- Cummings KM, Giovino G, Jaén CR, Emrich LJ. Reports of smoking withdrawal symptoms over a 21 day period of abstinence. *Addictive Behaviors*. 1985;10(4):373-381. doi:10.1016/0306-4603(85)90034-6
- Stewart RB, Moore MT, Marks RG, Hale WE. Correlates of constipation in an ambulatory elderly population. *American Journal of Gastroenterology*. 1992;87(7).
- Demol P, Singer MV, Hotz J, Dipp M, Goebell H. Interdigestive gastrointestinal motility and secretion of gastric acid and pancreatic enzymes in young cigarette smokers. *Digestion*. 1984;29(2):107-111. doi:10.1159/000199018
- Bell J, Go V, Dimagno E. The effect of cigarette-smoking on the human interdigestive motor complex (Idmc). *In Clinical Research*. 1980;28(4):763.
- Sloots CE, Felt-Bersma RJ, West RL, Kuipers EJ. Stimulation of defecation: effects of coffee use and nicotine on rectal tone and visceral sensitivity. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005;40(7):808-813. doi:10.1080/00365520510015872
- Murthy KS, McHenry L, Grider JR, Makhlof GM. Adenosine A1 and A2b receptors coupled to distinct interactive signaling pathways in intestinal muscle cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1995;274(1):300-306.
- Brown SR, Cann PA, Read NW. Effect of coffee on distal colon function. *Gut*. 1990;31(4):450-453. doi:10.1136/gut.31.4.450
- Lee EJ. Correlations among pain, depressive symptoms, constipation, and serotonin levels in smokers and non smokers. *Perspectives in Psychiatric Care*. 2020;56(4):864-870. doi:10.1111/ppc.12503
- Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut*. 1990;31(1):4-10. doi:10.1136/gut.31.1.4
- Eastwood GL. The role of smoking in peptic ulcer disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1988;10:19-23. doi:10.1097/00004836-198812001-00005
- Aune D, Vatten LJ, Boffetta P. Tobacco smoking and the risk of gallbladder disease. *European Journal of Epidemiology*. 2016;31(7):643-653. doi:10.1007/s10654-016-0124-z
- Jung HS, Chang Y, Kwon MJ, et al. Smoking and the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a cohort study. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(3):453-463. doi:10.1038/s41395-018-0283-5
- Barreto SG. How does cigarette smoking cause acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2016;16(2):157-163. doi:10.1016/j.pan.2015.09.002
- Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):388-395. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.007