



e-ISSN:2149-7869

Cilt: 23 Sayı: 3 / Temmuz 2022

*Kocatepe*  
**TIP**  
**DERGİSİ**

Kocatepe Medical Journal



**KOCATEPE TIP DERGİSİ**

**KOCATEPE MEDICAL JOURNAL**

**Yayımlayan / Published by**

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

**Afyonkarahisar Health Sciences University**

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi  
On Behalf of Afyonkarahisar Health Sciences University  
Owner and Responsible Manager**

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı  
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University

**BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF**

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

**BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF**

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Doç. Dr. Mehmet Nuri KONYA

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

**EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS**

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Berrin ESEN

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Mehmet Sinan EVCİL

Doç. Dr. Ahmet Ali TUNCER

Doç. Dr. Hilal YEŞİL

Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

Doç. Dr. Halit Buğra KOCA

Doç. Dr. Fehim Can SEVİL

Doç. Dr. Üyesi Emre ATAY

Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

**YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS**

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR

Öğr. Grv. Hatice EKİZ

Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ

Öğr. Grv. Sevim EMECEN

Öğr. Grv. Aysu ÖZÜSTÜN KIRAL

**ETİK EDİTÖRÜ /ETHICS EDITOR**  
Doç. Dr. Hasan ERBAY

**İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR**  
Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

**BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT**  
Doç. Dr. Uğur AKSU  
Dr. Öğr. Üyesi Şule ÇİLEKAR  
Dr. Öğr. Üyesi Sevda ADAR  
Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ  
Dr. Öğr. Üyesi Fatma FIRAT  
Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI  
Dr. Öğr. Üyesi Pakize ÖZYÜREK  
Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY  
Öğr. Grv. Dr. Çiğdem KARACA

**ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD**

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ  
Prof. Dr. Ferhan EMALİ  
Prof. Dr. Elif Günay BULUT  
Prof. Dr. Zafer ARIK  
Prof. Dr. Hakan UZUN  
Prof. Dr. Nader GHOTBI  
Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM  
Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER  
Prof. Dr. Michiko WATANABE  
İsmail Barış TÜRKBEY  
Banu BAYRAM  
Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI  
Prof. Dr. Ferhan ATICI  
Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ  
Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

**TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING**  
Ayşe SÜRÜÇ

**Cilt / Volume: 23 Sayı / Number: 3 Temmuz 2022 Sayısı / July 2022**

*Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months*

**KOCATEPE TIP DERGİSİ**  
**KOCATEPE MEDICAL JOURNAL**

**Yazışma adresi/Correspondence address:**

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tıp Fakóltesi Dekanlığı  
Zafer Sağlık Külliyesi  
Dörtyol Mah. 2078 Sok. No:3  
03200, AFYONKARAHİSAR  
Tel: 0 272 246 33 01  
0 272 246 33 03  
e-posta: [ktd@afsu.edu.tr](mailto:ktd@afsu.edu.tr)  
<http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/>

**Yayın Sekreteri:** Ayşe SÜRÜÇ

**ISSN 1302-4612**  
**e-ISSN 2149-7869**

**Cilt / Volume 23 Sayı / Number 3 / Temmuz / July 2022**

## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### **ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE**

➤ **Yüksek Yağlı Diyet / Streptozotosin İle İndüklenen Diyabetik Farelerde Metforminin Hepatorenal Hasara Karşı Koruyucu Etkileri**

Songül DOĞANAY, Özcan BUDAK, Nurten BAHTİYAR, Veysel TOPRAK.....244-251

➤ **Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Serum Sklerostin ve Dickkopf-1 Seviyeleri**

Oğün İrem BİLEN, Yıldız Garip BİLEN, Mustafa EROĞLU, Hakan TÜRKON, Yasemin Şefika AKDENİZ, Mehmet ASİK.....252-256

➤ **Morfometrik Analiz Kullanılarak Infraorbital Foramen Lokalizasyonunun Tahmini**

Nilgün TUNCEL ÇİNİ, Senem TURAN ÖZDEMİR.....257-263

➤ **Diş Hekimlerinin Covid-19'a Bağlı Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Hacer Nida OĞUZ, Bahar ALKAYA.....264-270

➤ **Glukokinaz Gen Mutasyonu Pozitif Olan Genç Erişkin Dönemde Başlayan Diyabetli Hastalarda Koroid Kalınlığı**

Osman ÇELİKAY, Tolga BİÇER, Mustafa KÖŞKER, Naciye KABATAS, Erman ÇAKAL, Canan GÜRDAL.....271-275

➤ **Lumbosakral Transizyonel Vertebra: End Plate Dejenerasyonunu Hızlandırır mı ?**

Mustafa HIZAL, Halil GÖKKUŞ.....276-282

➤ **Acil Servise Başvuran Geriatrik Hasta Populasyonunun Genel Özellikleri**

Begüm ÖKTEM, Fatih ÜZER.....283-287

➤ **Tıp Fakültesi Öğrencilerinde İnternet Bağımlılığı, Problemlili Sosyal Medya Kullanımı, Anksiyete, Depresyon ve Sosyodemografik Değişkenler Arasındaki İlişki**

Ahmet ÜZER, Betül KURTSSES GÜRSOY.....288-294

➤ **Serum Selenyum Seviyesi Düşük Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Oral Selenyum Replasman Tedavisinin TSH Üzerine Etkileri**

Gökhan YILMAZ, Ece YİĞİT, İlker PALA, Tuba MERT.....295-299

➤ **Fibromiyalji Tedavisi Alan Hastalarda 25-Hidroksi Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Harun DÜĞEROĞLU.....300-304

➤ **İntihar Girişimi Olan Ergenlerde Periferik İnflamasyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Aziz KARA, Zafer BAĞCI.....305-311

➤ **Erişkin Hastalarda Tonsillektomi Sonrası Görülen Kanamaların Retrospektif Analizi**

Fatih YÜCEDAĞ, İsmail ÇEVİK, Ergün SEVİL.....312-316

➤ **Çocukluk Çağı Yaş Grubunda Koksiks Morfolojisinin MRG İle Değerlendirilmesi**

Dilek SAĞLAM.....317-321

➤ **Mitokondriyal Hastalık Nedeniyle Tetkik Edilen Hastalarda M.16189T>C Değişikliğinin Metabolik Sendrom Açısından İncelenmesi**

Aslı İNCİ, Filiz Başak CENGİZ ERGİN, İlyas OKUR, Gürsel BİBEROĞLU, Leyla TÜMER,  
Fatih Süheyl EZGÜ.....322-325

➤ **Mkontrastla İndüklenen Nefropatinin Tavşan Modelinde Curcuminin Koruyucu Etkisinin Araştırılması**

Zülfükar Kadir SARITAŞ, Hazen SARITAŞ, Musa KORKMAZ, H.Hüseyin DEMİREL, Aziz BÜLBÜL,  
Tuba Berra SARITAŞ, Fatma GÖRÜCÜ.....326-334

➤ **Adjuvant Kemoterapi Almış Evre I Yüksek Dereceli Seröz Over Kanseri Olan 38 Hastanın Klinikopatolojik Özellikleri**

Caner ÇAKIR, Rıza DUR, Betül TOKGÖZ, Doğukan ÖZKAN, Çağatayhan ÖZTÜRK, Fulya KAYIKÇIOĞLU,  
Vakkas KORKMAZ.....335-338

➤ **Kronik Otoimmün Tiroidit ve Nesfatin-1 Düzeyi Arasındaki İlişki**

Fatma Dilek DELAL, Mutlu NİYAZOĞLU, Esra HATİPOĞLU, Esranur ADEMOĞLU, Fatma Gül AKSOY,  
Halime ÜNVER, Yalçın ARAL.....339-343

➤ **Hemoptizi Şikâyetiyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi**

Ahmet DUMANLI, Suphi AYDIN.....344-349

**OLGU YAZISI / CASE REPORTS**

➤ **Katarakt Ameliyatı Sonrası Geç Dönemde Farkedilen Descemet Membran Dekolmanına Yaklaşım**

Erdinç BOZKURT, Ersin MUHAFAZ.....350-353

**DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE**

➤ **Çocuklarda Nadir Görülen Bir Tanı: Juvenil Fibromiyalji**

Emine ÖZDEMİR KAÇER, Hüseyin KAPLAN.....354-358

# YÜKSEK YAĞLI DİYET / STREPTOZOTOSİN İLE İNDÜKLENEN DİYABETİK FARELERDE METFORMİNİN HEPATORENAL HASARA KARŞI KORUYUCU ETKİLERİ

## PROTECTIVE EFFECTS OF METFORMIN AGAINST HEPATORENAL INJURY IN HIGH-FAT DIET/STREPTOZOTOCINE-INDUCED DIABETIC MICE

Songül DOĞANAY<sup>1</sup>, Özcan BUDAK<sup>2</sup>, Nurten BAHTİYAR<sup>3</sup>, Veysel TOPRAK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı

<sup>4</sup>Özel Tatvan Can Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

### ÖZET

**AMAÇ:** Sunulan bu çalışmada yüksek yağlı diyet ve streptozotosin ile deneysel tip 2 diyabet oluşturulan farelerde metformin tedavisinin karaciğer ve böbrek dokularında antioksidan etkisinin araştırılması amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Yirmi bir adet yetişkin (11-12 haftalık 15-18 g) C57BL6 erkek fare rastgele üç gruba ayrıldı; Kontrol grubu (K), Diyabet grubu (D), ve Diyabet+Metformin tedavi grubu (D+MTF). D ve D+MTF grupları 4 hafta süreyle yağ oranı %60 olan yüksek yağlı diyetle beslendi. 4. Haftanın sonunda 30 mg/kg tek doz streptozotosin intraperitoneal uygulanarak tip 2 diyabet oluşturuldu. Metformin 300 mg/kg/gün dozunda gavaj ile verildi. Dene sonunda alınan karaciğer ve böbrek örneklerinde; glutatyon (GSH), katalaz (KAT) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Hemotoksilen ve Eozin ile boyanan doku kesitleri histomorfolojik olarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışma sonuçları diyabetik hayvanların karaciğer ve böbrek dokularında MDA düzeylerinin arttığını gösterdi. Metformin tedavisinin her iki dokuda da MDA düzeylerini azaltıp, GSH ve KAT düzeylerini artırdığı ancak bu artışın karaciğerde anlamlı düzeyde olmadığı ( $p>0,05$ ), böbrekte ise anlamlı düzeyde olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Ayrıca Histopatolojik değerlendirme sonuçlarında D+MTF grubunda nadir alanlarda vakuolizasyon, yer yer nekroz ve sinozoidal tıkanıklık görülürken, D grubu karaciğerlerinde yoğun vakuolizasyon, yüksek oranda sinozoidal tıkanıklık ve nekroz görüldü. Böbrek dokusunda K grubunda tübül yapılarının normal yapıda olduğu; D grubunda, tübüllerin genişlediği ve yoğun kanama alanlarının olduğu; D+MTF grubunda ise nadir alanlarda tübül yapılarında vakuollerin olduğu görüldü.

**SONUÇ:** Bu çalışmanın sonuçları, Diyabette dokularda oksidatif stresin oluştuğunu, metformin tedavisinin diyabette artan oksidatif stres üzerinde düzeltici etki göstererek dokularda hasar oluşmasını engellediğini göstermektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Glutatyon, Metformin, Oksidatif stres, Tip 2 diyabet.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In this study, it was aimed to investigate the anti-oxidant effect of metformin treatment on liver and kidney tissues in mice with experimental type 2 diabetes induced by a high-fat diet and streptozotocin.

**MATERIAL AND METHODS:** Twenty-one adult C57BL6 male mice were randomly divided into three groups as Control group (C), Diabetes group (D), and Diabetes + Metformin group (D + MTF). Groups D and D + MTF were fed a high-fat diet with 60% fat for four weeks. After the 4th week, 30 mg/kg streptozotocin was applied intraperitoneally, and type 2 diabetes was induced. 300 mg/kg/day Metformin was given by gavage. Glutathione (GSH), catalase (CAT) and malondialdehyde (MDA) levels in liver and kidney samples were measured by spectrophotometric method. Tissue sections were stained with Hematoxylin and Eosin and evaluated histomorphologically.

**RESULTS:** The results showed that MDA levels increased in the liver and kidney tissues of diabetic animals. It was found that MTF treatment decreased MDA levels in both tissues and increased GSH and CAT levels, but this increase was not significant in the liver ( $p>0,05$ ), while it was significant in the kidney ( $p<0,05$ ). In addition, in the histopathological evaluation results, vacuolization, occasional necrosis and synozoid occlusion were observed in rare areas in the D+MTF group, while intense vacuolization, high rates of synozoidal occlusion and necrosis were observed in group D livers. In kidney tissue, the tubular structure in the group C was normal while the tubules were enlarged in group D, and there were dense bleeding areas. In the D+MTF group, vacuoles were observed in the tubule structures in rare areas.

**CONCLUSIONS:** The results of this study show that oxidative stress occurs in tissues in diabetes and that metformin treatment prevents tissue damage by showing a corrective effect on the increased oxidative stress in diabetes.

**KEYWORDS:** Glutatyon, Metformin, Oxidative stress, Type 2 diabetes.

**Geliş Tarihi / Received:** 15.12.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 06.08.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Songül DOĞANAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Ana Bilim Dalı

**E-mail:** songuldogana@sakarya.edu.tr

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-1730-133, 0000-0002-2617-3175, 0000-0003-2420-8415, 0000-0002-3280-851X

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Sakarya Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanım Etik Kurulu (01.07.2020/37).

## GİRİŞ

Tip 2 diyabet (DM), diyabetli hastaların %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Diyabette artmış kan glikoz seviyeleri dokularda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır. Hipergliseminin neden olduğu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminin nedenleri arasında; endotel disfonksiyonu, ileri glikasyon son ürünleri, serbest radikallerin oluşumunda artış, trombosit reaktivitesinde artış, sodyum-glukoz taşıyıcı (SGLT-2) hiperekspresyonu yer almaktadır (1).

Diyabette reaktif oksijen türlerinin (ROS) rolü yıllardır tartışılmaktadır. Oksidatif stres, DM ve DM'ye bağlı oluşan komplikasyonlar arasındaki ilişkilerin mekanizmalarını araştıran çalışmalar gün geçtikçe atmaktadır (2). Normal ve sağlıklı hücrelerde ROS düzeyleri enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından kontrol altında tutulmaktadır. Oksidatif stres, ROS ve vücudun antioksidan savunma kapasitesi arasındaki herhangi bir dengesizlik, yaşlanma ve kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve diyabetik komplikasyonlarda dahil olmak üzere çok sayıda hastalık ile yakından ilişkilidir (3). DM'de, DM'nin başlıca komplikasyonu olan hiperglisemi oluşumu ROS'un hücresele düzeyde artışını indüklemektedir. Kronik hiperglisemi, vücutta inflamatuvar bir ortam oluşturarak ROS'un oluşumuna uygun ortamı hazırlamış olur. ROS üretiminin artışı ve antioksidan enzim düzeylerinin azalması sonucunda oksidatif stres meydana gelerek, kan glikoz seviyelerinin uzun süre yüksek seyretmesine yol açtığı düşünülmektedir (4). Vücutta, oksidatif stres nedeni ile oluşabilecek hasarı engellemek için antioksidan vitaminler, Glutasyon (GSH), katalaz (KAT), süperoksitdismutazdan (SOD) oluşan antioksidan enzimlerden oluşan bir antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır. GSH, SOD, KAT ve GSH-Px gibi antioksidan enzimler ROS'ların bir elektron redüksiyonunu katalizlerler. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar DM'de oksidatif stres nedeniyle ROS oluşumunun ve lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan malondialdehit (MDA) seviyelerinin önemli oranda arttığı, hücre içi savunmada rol alan GSH, KAT ve SOD antioksidan enzimlerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu durumun DM'nin etiyolojisinde ve ilerlemesinde

de katkısı olduğu bildirilmiştir (5). Tip 2 diyabet risk faktörleri hakkında artan bilgiye ve başarılı önleme programlarına ilişkin kanıtlara rağmen, hastalığın insidansı ve yaygınlığı küresel olarak artmaya devam etmektedir. Tarama programları aracılığıyla erken teşhis ve güvenli ve etkili tedavilerin varlığı, komplikasyonları önleyerek veya geciktirerek morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır (1). Bir dimetilbiguanid olan metformin (MTF), genellikle tip II DM'nin kontrolünde reçete edilen hipoglisemik bir ilaçtır. MTF, ROS'a karşı doğrudan temizleyici bir etkiye sahiptir.

Bozulan antioksidan savunma sistemini tekrar güçlendirerek ve DM'de oksidatif stres düzeyini iyileştirmektedir (6). Yapılan çalışmalar, MTF'nin gelişmiş glikasyon son ürünleri gibi oksidatif stres belirteçlerini azaltmadaki koruyucu etkisini ve antioksidan savunma mekanizmasının yeniden yapılanmasını, lipid peroksidasyonunu azalttığını göstermiştir (7). Bu çalışmaların sonuçları MTF'nin güçlü bir antioksidan ajan olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Araştırmamızda deneysel tip 2 DM oluşturulan farelerin karaciğer ve böbrek dokularında diyabetin oksidatif stres, antioksidan enzimler ve doku histolojisinde neden olduğu değişiklikler ve bu değişikliklere karşı metforminin koruyucu etkisini ortaya koymak amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Deney Hayvanları ve Etik Beyan

Çalışmada ortalama 15-18 gram ağırlığında 11-12 haftalık 21 adet C57BL6 erkek fare kullanıldı. Deney protokolleri Sakarya Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanım Etik Kurulu'ndan onay alındıktan (01.07.2020/37) sonra Sakarya Üniversitesi Hayvan Laboratuvarı'nda uluslararası yönergelerle uygun olarak gerçekleştirildi.

Tüm fareler deneye başlamadan önce bir hafta boyunca (tel kafeslerde, 12/12 saat aydınlık/karanlık ışık döngüsünde, 22°C, sıcaklıkta, %50-60 nem) laboratuvar ortamına uyumlulukları sağlandı. Fareler her grupta 7 hayvan olacak şekilde rastgele 3 gruba bölündü.

### Deney Hayvanlarında Diyabetin İndüklenmesi

Diyabetik grupları oluşturacak 14 farede hiperglisemiyi indüklemek için 4 hafta boyunca



toplam enerjinin (25,07 kJ/g) %60'ı yağlardan, %20'si protein ve %20'si karbonhidratlardan karşılayacak şekilde (%52,2 nişasta, %14,3 protein, %17,2 yağ ve %16,3 lifler, şeker, temel vitaminler ve mineraller) hazırlanan yüksek yağlı diyetle (HFD) beslenmeleri sağlandı (8). Fareler 4 haftanın sonunda 16 saat aç bırakıldı. 16 saat açlıktan sonra streptozotosin (STZ; (Cayman Chemical item no, 13104, USA) 0.05M sitrat tamponunda (pH 4.5) çözdürüldü ve 30 mg/kg tek doz intraperitoneal uygulandı (9). STZ uygulamasından 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinden açlık kan glikoz seviyeleri glikometri (CareSens II- GM505C, Kore) kullanılarak ölçüldü. Açlık kan glikoz seviyeleri 150-250 mg/dL olan fareler hiperglisemik kabul edildi ve deney için kullanıldı.

### Deney Tasarımı

*Kontrol Grubu (K):* Bu grup kontrol grubu olarak belirlendi. Bu gruptaki fareler 8 hafta boyunca (14,3% protein, 4% yağ, 65,4% nişasta ve 16,3% şeker, lifler, vitamin ve minerallerden oluşan) normal fare yemi ve musluk suyu ile beslendi. Ayrıca herhangi bir işlem yapılmadı. Diyabet oluşturulduktan 3 gün sonra 14 hayvan tekrar rastgele her grupta 7 fare olacak şekilde diyabet ve metformin tedavi grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

*Diyabet Grubu (D):* Bu gruptaki farelere diyabet oluşturma protokolü uygulandı. 4 hafta boyunca YYD'yle beslenerek hiperglisemi indüksiyonu yapıldı. Protokole uygun 30mg/kg STZ i.p. uygulanarak Tip 2 DM oluşturuldu. Hayvanlar diyabet olduktan sonrada 4 hafta daha YYD'yle beslenmelerine devam edildi.

*Diyabet ve Metformin Grubu (D+MTF):* Bu gruptaki fareler tedavi grubu olarak belirlendi. Farelere deneysel tip 2 diyabet oluşturma protokolü uygulandı. Farelere 30mg/kg STZ i.p. uygulandı.

Metformin (MTF) 300mg/kg/gün dozunda (10) %0,09 izotonik içerisinde çözüldükten sonra 4 hafta boyunca gavaj yolu ile verildi. Diyabet oluştuktan sonra bu gruptaki farelerin beslenmesine normal standart diyet ile devam edildi.

8 haftalık deney sonunda, hayvanlar son tedaviden yirmi dört saat sonra aşırıdoz anestezi uygulanarak (pentobarbital 300 mg/kg i.p.) ser-

vikal dislokasyon ile sakrifiye edildiler. Alınan karaciğer ve böbrek dokuları biyokimyasal analiz için -20°C'de saklandı. Histopatolojik incelemeler için alınan örnekler ise %10 tamponlu formalin içinde sabitlendi.

### Histopatolojik Değerlendirme

Farelerden histopatoloji için alınan karaciğer ve böbrek dokuları 48 saat %10 luk formaldehit solüsyonunda fikse edildi. Daha sonra örnekler %60, %70, %80, %96 ve %100 lük alkol serilerinden geçirilerek dehidrasyon işlemi uygulandı.

Ardından ksilol serilerinden geçirilen dokulara şeffaflaştırma işlemi yapıldı ve parafin bloklara gömüldü. 4 mikronluk kesitler alındı ve hemotoksilen eozinle (H&E) ile boyandı. Işık mikroskopunda (Olympus CX31-Japan) incelenerek fotoğraflar çekildi. Karaciğer dokusu Suzuki'nin (11) yarı sayısal modifiye skorlama sistemi kullanılarak sinüzoidal tıkanıklık, nekroz, vakuolizasyon açısından histopatolojik değerlendirmeler yapıldı. Böbrek doku kesitlerini yarı kantitatif değerlendirmek için tasarlanmış böbrek hasarının ölçeği derecesi (tübüler hücre nekrozu, sitoplazmik vakuol oluşumu, kanama ve tübüler dilatasyon) kullanıldı (12). Spesifik olarak, böbreğin tutulum yüzdesine bağlı olarak hasarın derecesine göre tek bir derin koronal bölüm mikroskop altında incelendi ve 0, normal böbrek; 1, minimum hasar (%0-5 katılım); 2, hafif hasar (%5-25 tutulum); 3, orta derecede hasar (%25-75 katılım); ve 4, şiddetli hasar (%75-100 tutulum) şeklinde puanlama yapılarak değerlendirildi (13).

### Oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesi

Karaciğer ve böbrek dokuları (100mg) %0,9 NaCl çözeltisi ile yıkandıktan sonra santrifüj edildi (+4 °C, 3000 RPM, 10 dk). Sonra soğuk %1,15 KCl, 0,01 M sodyum potasyum fosfat (pH=7.4) çözeltisi ile karıştırılarak %10'luk doku homojenatları hazırlandı. Homojenatlar +4°C'de 20 dk santrifüj (10.000xg) edildi. Elde edilen süpernatantlardan Lowry yöntemi kullanılarak protein ölçümü yapıldı (14). Lipid peroksidasyonun son ürünlerinden olan MDA tayini Buege ve Aust'un yöntemi kullanılarak (15), indirgenmiş glutatyon (GSH) konsantrasyon tayini Beutler'in yöntemi kullanılarak (16), KAT aktivitesi Iwase'nin yöntemi kullanılarak belirlendi (17).

## Etik Kurul

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanım Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (01.07.2020/37).

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 paket programı (SPSS Inc. ve Lead Tech. Inc. Chicago. ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı için Shapiro Wilk testi kullanıldı. İki'den fazla değişkenin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grup içi tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesi Friedman Test ile yapıldı. Test sonucunun anlamlı olması durumunda ikili karşılaştırmalar Wilcoxon test ile yapıldı ve olası alfa hatalarını önlemek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Tüm sonuçlar medyan ve interquartil range (IQR) olarak sunuldu.  $P < 0,05$  olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

### Vücut Ağırlığı ve Kan Şekeri Seviyeleri

Deney gruplarına ait vücut ağırlıkları değişimi ve kan glikoz seviyelerindeki değişimler Tablo 1'de sunuldu. Çalışma başlangıcında tüm gruplar arası vücut ağırlığı ve kan glikoz seviyeleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Yapılan grup içi karşılaştırmada K grubu ve D+MTF grubunda vücut ağırlıkları 1. hafta ile kıyaslandığında 4. hafta ve 8. hafta arasında, 4. hafta ile kıyaslandığında 8. hafta arasında istatistiksel farklılık bulundu (hepsi için  $p = 0,006$ ). Gruplar arası karşılaştırmada ise K ile kıyaslandığında D+MTF grubu arasında 4. hafta vücut ağırlıklarında, D ile kıyaslandığında D+MTF grubu arasında 8. hafta vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (sırası ile  $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$ ) (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Deney hayvanlarının 1., 4. ve 8. hafta vücut ağırlıkları ve kan glikoz seviyelerindeki değişim

Parametre	Grup (Her grup, n=7)	1. hafta Median (IQR)	4. hafta Median (IQR)	8. hafta Median (IQR)	Grup içi P	Grup içi Anlamlılık
Vücut ağırlığı (g)	K	16,50 (0,60)	19,20 (0,90)*	22,40 (0,80)	0,001	1-4, 1,8-4-8
	D	16,40 (0,50)	20,30 (0,90)	29,60 (1,70)	0,001	1-8
	D+MTF	16,40 (0,40)	22,60 (0,50)	17,20 (0,60)**	0,001	1-4, 1,8-4-8
Kan şekeri (mg/dL)	K	89,30 (2,00)	90,30 (3,20)*	89,60 (2,60)*	0,857	-
	D	90,00 (3,00)	140,30 (14,00)	274,30 (12,90)	0,001	1-4, 1,8-4-8
	D+MTF	90,00 (3,00)	135,50 (11,80)	140,80 (3,70)	0,005	1-4-8

K: Kontrol, D: Diyabet, D+MTF: Diyabet ve Metformin tedavisi grubu, IQR: Interquartile Range. Anlamlılık sınırı  $P < 0,05$  olarak kabul edildi. Sonuçlar medyan (IQR) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar: \* $p < 0,05$  D+MTF ile karşılaştırıldığında, \*\* $p < 0,001$  D ile karşılaştırıldığında, \* $p < 0,001$  D ve D+MTF ile karşılaştırıldığında.

Deney süresince grup içi kan glikoz seviyeleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). D ve grubunda 1. hafta ile kıyaslandığında 4. hafta ve 8. Hafta arasında, 4. hafta ile kıyaslandığında 8. hafta arasında istatistiksel farklılık bulundu (hepsi için  $p = 0,006$ ).

D+MTF grubunda 1. hafta ile kıyaslandığında 4. hafta ve 8. hafta arasında, istatistiksel farklılık görüldü (hepsi için  $p = 0,006$ ). Kan glikoz seviyeleri açısından yapılan gruplar arası karşılaştırmada 4. hafta sonunda standart fare yemi ile beslenen K grubu ile karşılaştırıldığında YYD ile beslenen D ve D+MTF gruplarında kan glikoz seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu bulundu (her ikisi için  $p = 0,000$ ). D ve D+MTF grupları arasında kan glikoz seviyeleri açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Dört haftalık Metformin tedavisinden sonra D+MTF grubu kan glikoz seviyeleri tedavi almayan D grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük iken ( $p = 0,001$ ), K grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksekti ( $p = 0,000$ ) Tablo 1.

### Biyokimyasal Parametreler

Karaciğer dokusu MDA, GSH ve KAT düzeyleri Tablo 2'de sunulmuştur. Karaciğer dokusu MDA düzeyleri D'de en yüksek düzeyde iken [0,84(1,15)] tedavi grubu olan D+MTF'de en düşük [0,62 (0,46)] düzeydeydi. Gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ( $p > 0,05$ ). GSH ve KAT düzeylerinde K grubuna göre D+MTF'de artış, D'de ise azalma tespit edildi. GSH değerleri: K'de; 2,07 (1,17), D'de; 1,52 (0,79), ve D+MTF'te 1,95 (1,19); KAT değerleri: K'de 1,60 (1,08), D'de 1,55 (0,27), ve D+MTF'de 2,08 (0,97) olduğu görüldü. Metformin uygulamasının GSH ve KAT düzeylerinde artışa neden olduğu, fakat bu artışın istatistiksel yönden anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p > 0,05$ ) (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** Deney grupları karaciğer dokularında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Grup (Her grup n=7)	MDA (nM/mg) Median (IQR)	GSH ( $\mu$ M/mg Protein) Median (IQR)	KAT (U/mg Protein) Median (IQR)
K	0,75 (1,11)	2,07 (1,17)	1,60 (1,08)
D	0,84 (1,15)	1,52 (0,79)	1,55 (0,27)
D+MTF	0,62 (0,46)	1,95 (1,19)	2,08 (0,97)
P Değeri	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

K: Kontrol, D: Diyabet, D+MTF: Diyabet ve Metformin tedavisi grubu, IQR: Interquartile Range. Anlamlılık sınırı  $P < 0,05$  olarak kabul edildi. Sonuçlar medyan (IQR) olarak verildi. Tüm karşılaştırmalar için  $p > 0,05$

Çalışmamızın sonucunda; böbrek MDA seviyeleri diyabet grubu olan D'de, K ve D+MTF'ye oranla artmış olduğu ancak bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu (K; 0,80 (0,26), D; 0,89 (0,41), D+MTF; 0,59 (0,19). Böbrek GSH düzeylerinin D+MTF'de K ve D'ye oranla anlamlı düzeyde artış gösterdiği (sırasıyla  $p=0,012$ ,  $p=0,004$ ) belirlendi. KAT düzeyleri incelendiğinde; KAT düzeyi D'de, K ve D+MTF'ye kıyasla oldukça düşüktü. Gruplar arası karşılaştırılarda bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlıydı (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,010$ ), (Tablo 3).

**Tablo 3:** Deney grupları böbrek dokularında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

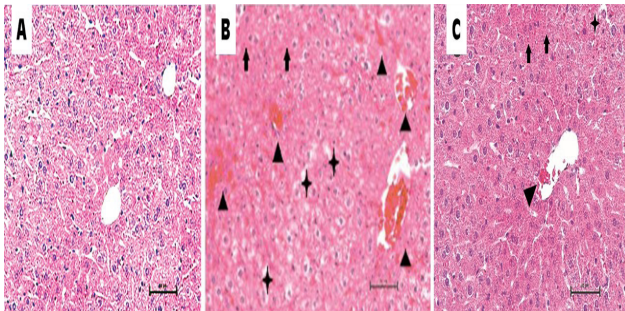
Grup (Her grup n=7)	MDA (nM/mg) Median (IQR)	GSH ( $\mu$ M/mg Protein) Median (IQR)	KAT (U/mg Protein) Median (IQR)
K	0,80 (0,26)	1,54 (0,08)	2,07 (0,51)
D	0,89 (0,41)	1,33 (0,64)	1,53 (0,66)
D+MTF	0,59 (0,19)	3,18 (1,60)	1,81 (1,00)
P Değeri	$p>0,05$	0,004 (D-D+MTF) 0,012 (K-D+MTF)	0,005 (K-D) 0,010 (D-D+MTF)

K: Kontrol, D: Diyabet, D+MTF: Diyabet ve Metformin tedavi grubu, IQR: İnterquartile Range. Anlamlılık sınırı  $P<0,05$  olarak kabul edildi. Sonuçlar medyan (IQR) olarak verildi.

### Histopatolojik Bulgular

Genel olarak kontrol grubunda portal ven, karaciğer sinozoidleri normal hücre kontürlerinde olduğu gözlemlendi. Vakuolizasyon, sinozoidal tıkanıklık ve nekroz açısından değerlendirme yapıldığında kontrol grubunda karaciğer dokusu normal bir yapı gösterdi. Diyabet+Metformin tedavi grubunda nadir alanlarda vakuolizasyon, yer yer nekroz ve sinozoidler tıkanıklık görüldü.

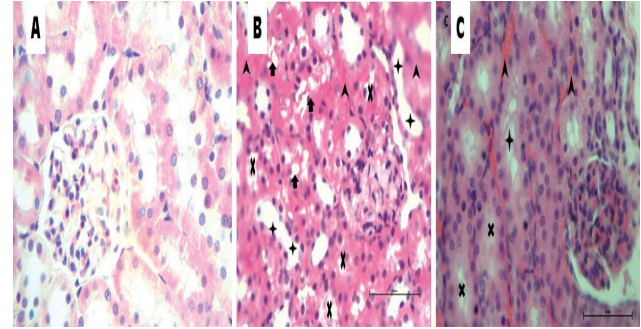
Diyabetik gruptaki farelerin karaciğer dokularında ise yoğun bir şekilde vakuolizasyon, yüksek oranda sinozoidal tıkanıklık ve nekrozun olduğu görüldü (Şekil 1A, B, C).



**Şekil 1:** Farelerde yüksek yağlı diyet / streptozotosin ile indüklenen tip 2 diyabette metforminle tedaviyi takiben karaciğerdeki histolojik değişikliklerin görüntüleri (Siyah ok; nekrotik alanlar). A: Kontrol, B: Diyabet, C: Diyabet+Metformin

Böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmeleri yapıldığında glomerulus ve renal tübüllerin morfolojik yapılarında farklılıklar olduğu görüldü. Kontrol grubunda; glomerül ve tübü-

ler yapınının histolojik olarak normal yapıda olduğu; Diyabet grubunda, genişlemiş tübüller ve yoğun kanama alanlarının olduğu; diyabet ve metformin tedavi grubunda ise normale yakın glomeruler yapınının görülmesi ile beraber, nadir olarak tübül yapılarında vakuollerin olduğu görüldü (Şekil 2A, B, C).



**Şekil 2:** Farelerde yüksek yağlı diyet / streptozotosin ile indüklenen tip 2 diyabette metforminle tedaviyi takiben böbrekteki histolojik değişikliklerin görüntüleri. A: Kontrol, B: Diyabet, C: Diyabet+Metformin

### TARTIŞMA

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar diyabette lipid peroksidasyonunun artması sonucunda metabolik kontrolün azaldığını ve oluşan oksidatif stresin diyabetin komplikasyonlarının gelişiminde rol oynayabileceğini bildirmektedir.

Diyabette artan lipid peroksidasyonu nedeni ile hücre zarının akıcılığında değişiklikler oluşması ile glikozun hücre içine taşınmasını azaltmaktadır (18). Çalışmamızda dört hafta boyunca YYD ve STZ ile indüklenerek Tip 2 DM oluşturulan farelerde Metformin tedavisinin farelerin karaciğer ve böbrek dokularındaki koruyucu etkileri biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırıldı.

Çalışmamızda, dört haftalık YYD ile beslenme sonunda farelerde kilo ve kan glikoz seviyelerinde artışın olduğu görüldü. Yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi yüksek yağlı diyetin hiperglisemiye ve insülin rezistansına yol açtığı gösterilmiştir (19, 20). Tripathy ve ark. çalışmalarında yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde hiperglisemik, hiperinsulinemik ve hipertrigliseridemik bir metabolik tablonun oluştuğunu bildirmişlerdir (21). Çalışmamızda MTF tedavisine başlandıktan sonra farelerde kilo kaybının başladığı görüldü. Tedavinin son haftasında D+MTF grubundaki farelerin hem ortalama vücut ağırlıklarında hem de kan glikoz seviyelerinde belirgin bir şekilde düşüş oldu.

Bu durum MTF'nin açlık dürtüsünü azaltarak kilo kaybına yapması özelliğinden kaynaklanmaktadır. Metformin bu özelliği nedeni ile özellikle kilolu ve obez bireylerde Tip 2 DM tedavisi için oral olarak ilk tercih edilen ajandır (22).

Metformin, Tip 2 DM tedavisinde tüm dünyada en sık reçete edilen ilaçtır. Çok yönlü faydalı etkilere sahip olması nedeniyle potansiyel olarak yeni klinik uygulamalar için de kullanımı önerilmektedir (23). Karbonhidrat, protein, ve lipid metabolizmasındaki bozuklukların yanı sıra hiperglisemik koşullarda oksidatif stres diyabetik hastalarda karaciğer hasarının en önemli nedenidir. Ayrıca böbrek dokusunda diyabette serbest radikal oluşumu ve arteriyel hipertansiyonla ilişkili oksidatif hasardan etkilenir ve bu durum diyabetik nefropatiye neden olur (24).

Lipid peroksidasyonu aynı zamanda, diyabetik hayvanlarda ciddi doku hasarına neden olan aşırı serbest radikal üretimini tetikler. Bu nedenle, diyabeti yönetmek için antioksidanlar ve serbest radikal temizleyici moleküller aracılığıyla zararlı olan ROS'un hızlı bir şekilde zararsız seviyelere indirilmesi gereklidir. STZ ile indüklenen diyabetik farelerde hepatik ve renal antioksidan enzimlerin belirgin bir şekilde baskılandığı gözlemlendi.

Çalışmamızda MTF tedavisi alan farelerin karaciğer ve böbrek dokularında oksidatif stres belirteci olan MDA düzeyleri K ve D grubuna kıyasla daha düşüktü. Yine hücre içi önemli antioksidan enzimlerden olan GSH ve KAT aktivitesi D+MTF grubunda daha yüksekti. Bu yükseklik böbrek dokusunda anlamlı düzeydeydi. Çalışmamız sonuçları daha önceden araştırmacılar tarafından bildirilen bulgularla uyumludur (25, 26). Yapılan bir çalışmada STZ ile indüklenen diyabetik farelerde Karaciğer dokularında MDA düzeylerinin arttığı, GSH ve KAT düzeylerinin ise azaldığı rapor edilmiştir (27). Nabi ve ark. (28) araştırmalarında diyabetik farelerde, hepatik (SGOT, SGPT ve ALP) ve renal (serum üre ve kreatinin) fonksiyonel belirteçlerin yüksek olduğunu, bu enzim aktivitelerinin diyabetik tedavi gören grupta normale yakın seviyelerde olduğunu bildirmişlerdir. Wnag ve ark. (29) da benzer şekilde diyabetik farelerde karaciğer enzimlerinin artış göstermesinin nedenini artmış ketogenez ve glukoneogenez ile ilişkilendirmişlerdir.

Çalışmamız böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmelerinde tedavi alan D+MTF grubundaki farelerin glomeruler ve tübüller yapılarının normale yakın olduğu nadir olarak tübül yapılarında vakuollerin olduğu görüldü. D grubunda böbrek dokusunda ciddi hasarlanmanın varlığı tespit edildi. Yine D+MTF tedavi grubunda nadir alanlarda vakuolizasyon, yer yer nekroz ve sinozoider tıkanıklıkların olduğu, D grubunda ise yoğun vakuolizasyon, yüksek oranda sinozoidal tıkanıklık ve nekrozun olduğu görüldü.

Yapılan bir çalışmada STZ ile indüklenmiş diyabetik ratlarda, diyabete bağlı gelişen anormal karaciğer hücrelerinin oluşumunun metformin tedavisi ile baskılandığını bildirmişlerdir (30).

Bir başka çalışma da thioacetamide ile hepatik hasar oluşturulan ratlara metforminin uygulanmasının hepatik hücrelerde koruyucu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada metforminin karaciğer fibrozunu önemli ölçüde inhibe ettiğini ve karaciğerin yapısını kısmen koruduğunu vurgulanmıştır (31). Albasher ve ark'da YYD ve STZ ile indüklenen diyabetik farelere MTF tedavisi ile beraber yardımcı bir antioksidan ajan kullanarak antioksidan, antiapoptotik ve anti-inflamatuvar etkilerini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmışlar. Araştırmanın sonucunda karaciğer ve böbrek ve pankreas dokularında lipit peroksidasyonu ve nitrik oksit düzeylerinin arttığı, karaciğer enzimlerinden AST, ALT düzeylerinde artışın olduğunu, MTF tedavisi alan grupta hem bu parametrelerin azaldığını hem de antioksidan enzimlerden SOD, KAT, GSH ve GPx düzeylerinde önemli düzeyde artış ve apoptozun azalmış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca mikroskopik olarak, STZ enjekte edilmiş farelerin böbrek dokusunda glomerüler tıkanıklık, bowman kapsülünde genişleme, vakuolar dejenerasyon, interstisyel dokudaki inflamatuvar hücreler ve bazı renal tübüllerin lümeninde hasarlanmaların olduğunu tedavi grubunda bu hasarların azaldığını bildirilmiştir (10).

Özet olarak, mevcut çalışma YYD ile beraber STZ enjeksiyonunun, insülin seviyelerinde bir düşüş ile serum glikoz seviyelerinde ve oksidatif stres belirteçlerinde artışlara, antioksidan enzimlerde kayda değer azalmalara neden olduğunu ortaya koydu. Ayrıca, Metformin ile tedavi edilen farelerin hepatorenal dokularında oksidatif

stresin arttığı antioksidan enzimlerin azaldığı, Metformin tedavisinin diyabetin neden olduğu diyabetik hepatorenal hasarı tersine çevirdiği veya hasarı hafifletmede etkili olduğu görüldü. Ancak metforminin uzun dönemde kullanımının etkilerini derinlemesine araştırılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet*. 2017; 389(10085): 2239-51.
2. Kemerci G, Elçioğlu HK. Diyabet ve hipertansiyonda kullanılan takviye edici gıdalar. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2017;(21):10-18.
3. Hamamcıoğlu AC. Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2017;1(1):7-13.
4. Çetiner Ö, Rakıcioğlu N. Hiperglisemi, Oksidatif Stres ve Tip 2 Diyabette Oksidatif Stres Belirteçlerinin Tanımlanması. *Türk Diyab Obez*. 2020; 4(1):60-68.
5. Song Y, Huang L, Yu J. Effects of blueberry anthocyanins on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes through Nrf2/HO-1 signaling. *Journal of Neuroimmunology*. 2016;(301):1-6.
6. Esteghamati A, Eskandari D, Mirmiranpour H, et al. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2013;32(2):179-185.
7. Taheri N, Azarmi Y, Neshat M, Garjani A, Doustar Y. Study the effects of metformin on renal function and structure after unilateral ischemia-reperfusion in rat. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2012;7(5):77.
8. Silveiras RR, da Silva Pereira ENG, Flores EIE, et al. High-fat diet-induced kidney alterations in rats with metabolic syndrome: Endothelial dysfunction and decreased antioxidant defense *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;(12): 1773-1781.
9. Zhang S, Xu H, Yu X, Yu W, Sui D. Metformin ameliorates diabetic nephropathy in a rat model of low-dose streptozotocin-induced diabetes. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;14(1):383-390.
10. Albasher G, Alwahaibi M, Abdel-Daim MM, et al. Protective effects of *Artemisia judaica* extract compared to metformin against hepatorenal injury in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(32):40525-40536.
11. Suzuki S, Toledo-Pereyra LH, Rodriguez F J, et al. Neutrophil infiltration as an important factor in liver ischemia and reperfusion injury. Modulating effects of FK506 and cyclosporine. *Transplantation*. 1993;55(6):1265-1272.
12. Irmak MK, Koltuksuz U, Kutlu NO, et al. The effect of caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury in comparison with  $\alpha$ -tocopherol in rat kidneys. *Urological Research*. 2001;29(3):190-193.
13. Kalyoncu Ş, Yılmaz B, Demir M, et al. Melatonin attenuates ovarian ischemia reperfusion injury in rats by decreasing oxidative stress index and peroxynitrite. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020;50(6):1513-1522.
14. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*. 1951;193:265-275.
15. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1978;52:302-310.
16. Beutler E. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*. 1963;61:882-888.
17. Iwase T, Tajima A, Sugimoto S, et al. A simple assay for measuring catalase activity: a visual approach. *Scientific Reports*. 2013;3(1):1-4.
18. Tümer G, Çolak G. Tip 2 diabetes mellitusda tıbbi beslenme tedavisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;29(1s):12-15.
19. Jump DB. Fatty acid regulation of hepatic lipid metabolism. *Current opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011;14(2):115-120.
20. Jornayvaz FR, Jurczak MJ, Lee HY, et al. A high-fat, ketogenic diet causes hepatic insulin resistance in mice, despite increasing energy expenditure and preventing weight gain. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010;299(5):808-815.
21. Tripathy S, Torres-Gonzalez M, Jump DB. Elevated hepatic fatty acid elongase-5 activity corrects dietary fat-induced hyperglycemia in obese BL/6J mice. *Journal of Lipid Research*. 2010;51(9):2642-2654.
22. Yates MS, Coletta AM, Zhang Q, et al. Prospective randomized biomarker study of metformin and lifestyle intervention for prevention in obese women at increased risk for endometrial cancer. *Cancer Prevention Research*. 2018;11(8):477-490.
23. Wang YW, He SJ, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indications. *Drug design, Development and Therapy*. 2017;11:2421-2429.
24. Mohamed J, Nafizah AN, Zariyantey AH, et al. Mechanisms of diabetes-induced liver damage: the role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2016;16(2): 132-141.
25. Nna VU, Abu Bakar AB, Ahmad A, et al. Oxidative stress, NF- $\kappa$ B-mediated inflammation and apoptosis in the testes of streptozotocin-induced diabetic rats: Combined protective effects of Malaysian propolis and metformin. *Antioxidants*. 2019;8(10):465.

- 26.** Yazdi HB, Hojati V, Shiravi A, et al. Liver Dysfunction and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: Protective Role of *Artemisia Turanica*. *Journal of Pharmacopuncture*. 2019;22(2):109-114.
- 27.** Doğanay S, Trabzon Ő, Bahtiyar N, ark. Streptozotosin ile İndüklenmiş Diyabetik Sıçanlarda Melatoninin Antioksidan Aktivitesi; Kan ve Karaciğer Dokusunda. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2020;10(4):608-614.
- 28.** Nabi SA, Kasetti RB, Sirasanagandla S, et al. Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of *Piper longum* root aqueous extract in STZ induced diabetic rats. *BMC complementary and alternative medicine*. 2013;18(2):13-37.
- 29.** Wang X, He H, Liang LB, et al. The Preliminary Investigation of GLP-1 Receptor Agonist on Liver Steatosis in Obese Mice. *Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*. 2017;48(1):28-32.
- 30.** Gopal V, Mandal V, Tangjang S, et al. Serum Biochemical, Histopathology and SEM Analyses of the Effects of the Indian Traditional Herb *Wattakaka Volubilis* Leaf Extract on Wistar Male Rats. *Journal of Pharmacopuncture*. 2014;17(1):13-19.
- 31.** Al-Hashem F, Al-Humayed S, Amin SN, et al. Metformin inhibits mTOR–HIF-1 $\alpha$  axis and profibrogenic and inflammatory biomarkers in thioacetamide-induced hepatic tissue alterations. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(6):9328-9337.

## POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM SKLEROSTİN VE DİCKKOPF-1 SEVİYELERİ

### SERUM SCLEROSTIN AND DICKKOPF-1 LEVELS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Ogün İrem BİLEN<sup>1</sup>, Yıldız Garip BİLEN<sup>2</sup>, Mustafa EROĞLU<sup>3</sup>, Hakan TÜRKON<sup>4</sup>,  
Yasemin Şefika AKDENİZ<sup>5</sup>, Mehmet ASİK<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

<sup>2</sup>Çorlu Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü

<sup>3</sup>Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

<sup>4</sup>Isparta Özel Meddem Hastanesi, Klinik Biyokimya Bölümü

<sup>5</sup>Eskişehir Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

<sup>6</sup>Bakü, Azerbaycan, Ege Hospital, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

#### ÖZET

**AMAÇ:** Polikistik over sendromu (PKOS), premenopozal kadınlarda en sık görülen endokrin patolojidir ve çeşitli sistemleri etkileyen karmaşık bir sendromdur. PKOS'un kemik metabolizması üzerindeki etkileri hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak PKOS'da osteoporoz riski konusundaki veriler çelişkilidir. Wingless-type mouse mammary tumor virus integration site (Wnt) yolu, kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu yolun inhibitörleri olarak Sklerostin (Scl) ve Dickkopf-1 (DKK1) son zamanlarda osteoporozun terapötik tedavisi için hedefler haline gelmiştir. Bu çalışma, PKOS'lu kadınlarda Scl ve DKK1 düzeylerini belirlemeyi amaçlamıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmada PKOS tanısı konulmuş 36 kadın ve 35 sağlıklı gönüllü retrospektif olarak incelendi. Her iki grup, demografik, antropometrik, biyokimyasal parametrelerin yanı sıra Scl ve DKK1 seviyeleri açısından karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Scl seviyesi, PKOS grubunda  $42,68 \pm 13,28$  pg / mL ve kontrol grubunda  $45,69 \pm 11,79$  pg / mL idi ve istatistiksel olarak benzerdi. DKK1 seviyesi, PKOS grubunda  $1444,73 \pm 611,30$  pg / mL ve kontrol grubunda  $1204,26 \pm 660,88$  pg / mL idi ve istatistiksel olarak benzerdi. PKOS grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel/kalça oranı (BKO) değerleri, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, kontrol grubuna göre daha yüksekti.

**SONUÇ:** Bu çalışma, PKOS'lu kadınlarla sağlıklı bireyler arasında, Scl ve DKK1 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Amenore PKOS olgularında kemik kaybına neden olsa da, hiperandrojenemi ve hiperöstrojeneminin kemik yoğunluğu üzerindeki olumlu etkileri dengeleyici bir unsur olarak kabul edilebilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Polikistik over sendromu, Osteoporoz, Sclerostin, Dickkopf-1.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in premenopausal women, and it is a complex syndrome affecting various systems. Numerous studies have been carried out, on the effects of PCOS on bone metabolism, but currently, there is no clear information about the risk of osteoporosis in PCOS. The wingless-type mouse mammary tumor virus integration site (Wnt) pathway plays an important role in the regulation of bone metabolism. As inhibitors of this pathway, Sclerostin (Scl) and Dickkopf-1 (DKK1) have recently become therapeutic targets for osteoporosis treatment. This study aims to determine Scl and DKK1 levels in women with PCOS.

**MATERIAL AND METHODS:** In this study, 36 women diagnosed with PCOS and 35 healthy volunteers were examined retrospectively. Both groups were compared in terms of demographic, anthropometric, and biochemical parameters as well as Scl and DKK1 levels.

**RESULTS:** The level of Scl was  $42,68 \pm 13,28$  pg/mL in the PCOS group and  $45,69 \pm 11,79$  pg/mL in the control group, indicating no statistically significant difference. The level of DKK1 was  $1444,73 \pm 611,30$  pg/mL in the PCOS group, and  $1204,26 \pm 660,88$  pg/mL in the control group, indicating no statistically significant difference. The body mass index (BMI) and waist to hip ratio (WHR) values of the PCOS group were higher than the control group, although these differences did not reach statistical significance.

**CONCLUSIONS:** This study shows that there were no significant differences between women with PCOS and healthy individuals in terms of Scl and DKK1 levels. Although amenorrhea causes bone loss in PCOS patients, the positive effects of hyperandrogenemia and hyperestrogenemia on bone density can be regarded as a balancing effect.

**KEYWORDS:** Polycystic ovary syndrome, Osteoporosis, Sclerostin, Dickkopf-1.

**Geliş Tarihi / Received:** 01.12.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 21.08.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Mustafa EROĞLU

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**E-mail:** drmustafaeroglu@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0001-6847-5916, 0000-0003-2665-0522, 0000-0002-7526-7151, 0000-0003-1888-9322, 0000-0002-9740-6167, 0000-0002-0716-0221

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Canakkale Onsekiz Mart University, Clinical Research Ethics Committee (No. 05099-242/25.12.2014).

## INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most frequently observed endocrine disorder in women (1, 2). It is a complex syndrome characterized by biochemical or clinical hyperandrogenism, oligo-anovulation, and insulin resistance. It leads to problems such as menstrual irregularities, hirsutism, infertility, obesity, dyslipidemia, and can cause type II diabetes mellitus (DM) and cardiovascular disorders in later life (3, 4). How bone metabolism is affected by PCOS is not yet clear. Many hormonal changes and body-composition changes that can affect bone metabolism occur in PCOS. There are several studies showing that bone mineral density (BMD) increases (5, 6), remains unchanged (7-9), or decreases (10, 11) in PCOS patients. It can be speculated that hyperandrogenism, obesity and hyperinsulinemia prevent osteoporosis in PCOS patients; however, amenorrhea, increased cortisol, hypovitaminosis D and a decrease in growth hormone levels lead to decreased BMD (10, 12).

The Wnt pathway has a central role in the determination of bone mass. Pathways triggered upon wingless-type mouse mammary tumor virus integration site (Wnt) activation lead to an increase in osteoblastic activity (13). The Wnt inhibitors, such as Sclerostin (Scl) and Dickkopf-1 (DKK1) bind low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP) 5/6 co-receptors, inhibiting their interaction with Wnt. It has been also shown that mutations which cause overexpression of Scl and DKK1 lead to the development of osteoporosis (14). Inhibition of Scl and DKK1 with specific antibodies and inhibitors has also a protective effect against osteoporosis, increasing bone production (15).

There are no studies in the literature on how PCOS, which affects numerous metabolic pathways and has controversial effects on the bone, affects the Wnt pathway, which plays a critical role in bone metabolism. The present study aims to identify how Scl and DKK1 levels change in women with PCOS.

## MATERIALS AND METHODS

A total of 36 treatment-naive women aged 18 to 49 years who were newly diagnosed with

PCOS and were admitted to endocrinology and metabolic diseases outpatient clinics were assigned as the patient group. The control group consisted of 35 healthy women without any complaints or diseases, who were admitted to the internal medicine outpatient clinic for a routine check-up. In order to avoid the possibility that BMI could affect the study results, healthy subjects with BMI similar to the study group were included in the study as the control group. Written informed consent was obtained from each participant and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

The diagnosis of PCOS was made using the 2003 Rotterdam criteria (16). These criteria are defined as: the presence of oligo-anovulation, clinic and/or biochemical hyperandrogenism and ultrasonography (USG) detection of polycystic ovaries, once all the other causes which can lead to a similar clinical presentation are ruled out. Polycystic ovary syndrome is defined as the presence of two of three criteria. Exclusion criteria were as follows: thyroid disease, hyperprolactinemia, Cushing's disease, drug-related PCOS, and non-classical congenital adrenal hyperplasia. Having DM, pregnancy, kidney and liver dysfunction, accompanying cardiovascular disease, malignancy, inflammatory diseases, or other metabolic diseases; currently using oral contraceptives or having used them in the last 6 months, using glucocorticoids, anti-androgens, drugs for the induction of ovulation, anti-diabetics, obesity drugs, and other hormonal supplements were also considered as exclusion criteria. The control group included participants with no menstrual irregularities, no hirsutism and any other known diseases, no use of oral contraceptives or other drugs, no history of hormonal treatment, and who gave their last birth three or more years ago. Because obesity and thinness can affect bone density, the control group was selected from those with a BMI similar to the PCOS group. Those who had any pathological findings other than excess body weight on physical examination were excluded.

Hormonal tests were not performed on the healthy control group. Menstrual cycles, BMI, WHR, history of acne, infertility, and male pat-



tern hair loss were assessed in both groups. Oligomenorrhea was defined as a menstrual cycle longer than 35 days with less than nine menstrual cycles in a year. Ferriman Gallwey Scoring (FGS) system was used to score the degree of hirsutism by an endocrinologist (17). The following baseline hormone levels were measured in women with PCOS: luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), total testosterone (tT) and Dehydroepiandrosteron Sulfat (DHEA-S). DHEA-S < 332 µg/dL (female) and tT < 0.6 ng/mL (female) were evaluated as normal (no hyperandrogenism). Sonographic appearance of ovaries with 12 or more 2 to 9 mm follicles or with a volume of more than 10 mL was accepted as polycystic.

In order to measure Scl and DKK1 levels, venous blood samples of all patients and controls were collected following 12 hours of fasting between 08.00-09.00 A.M. Of all patients with PCOS, those with a regular menstrual cycle were tested in the early follicular phase, while those with amenorrhea were randomly tested for fasting glucose, FSH, LH, E2, tT, PRL, DHEA-S, 17-hydroxyprogesterone, and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels. Serum Scl levels were specified by commercial kits (ab155440, Abcam, Cambridge, UK), and DKK1 levels were measured by commercial kits (ab100501, Abcam, Cambridge, UK) based on enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The results were read using an ELISA reader (model ELX 808 IU(-BioTek® Instruments, Winooski, VT, USA). Intra- and inter-day coefficients of variation for Scl and DKK1 were <10% and <12%, respectively.

### Ethical Committee

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Canakkale Onsekiz Mart University, Clinical Research Ethics Committee (No. 05099-242/ 25.12.2014).

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 19.0 software IBM Armonk, NY, USA). Descriptive data were expressed in mean ± standard deviation. The Kolmogorov-Smirnov test was used to analyze normally distributed variables between the groups. Student t-test, Mann-Whitney U test, and Spearman's correlation test were used for the analyses. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

Table 1 displays that there were no statistically significant differences in the mean age and BMI values of PCOS and control groups ( $p>0,05$ ). However, the FGS score was significantly higher in the PCOS group than in the control group ( $p<0,001$ ) (Table 1).

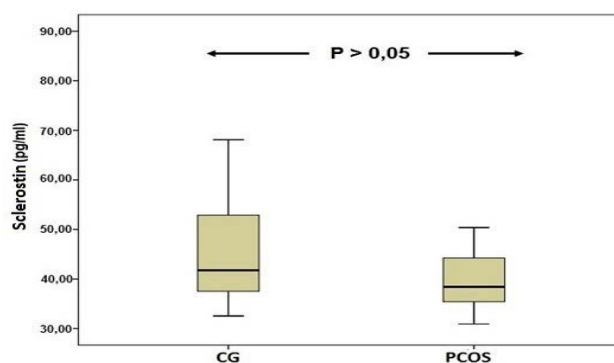
**Table 1:** Clinical Characteristics of PCOS Patients and Healthy Controls. (Scl, DKK, demographic, anthropometric and biochemical measurements)

PCOS	Control (n:36) Mean(SD)	P (n:35) Mean(SD)	
Age (year)	24,02 ± 5,52	25,77 ± 6,26	P>0,05**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,61 ± 5,92	23,25 ± 3,20	P>0,05**
WHR	0,80 ± 0,06	0,77 ± 0,06	P>0,05**
Glucose (mg/dL)	88,61 ± 5,24	(*)	
FSH (mIU/mL)	6,59 ± 3,18	(*)	
LH (mIU/mL)	8,27 ± 4,55	(*)	
PRL (ng/mL)	19,59 ± 10,12	(*)	
DHEAS (µg/dL)	279,97 ± 130,91	(*)	
tT (ng/mL)	0,44 ± 0,18	(*)	
TSH (mIU/mL)	2,37 ± 0,97	(*)	
E2 (pg/mL)	1,15 ± 29,52	(*)	
17-OH P (ng/mL)	0,95 ± 0,48	(*)	
FGS	13,25 ± 6,03	1,1 ± 1,3	P<0,001**
Scl (pg/mL)	42,68 ± 13,28	45,69 ± 11,79	P>0,05***
DKK-1 (pg/mL)	1444,73 ± 611,30	1204,26 ± 660,88	P>0,05***

BMI: Body mass index, WHR: Waist-hip ratio, FSH: Follicle-stimulating hormone, LH: Luteinizing hormone, PRL: Prolactin, DHEAS: Dehydroepiandrosterone sulfate, tT: Total Testosterone, TSH: Thyroid-stimulating hormone, E2: Estradiol, 17-OH P: 17-hydroxy progesterone, FGS: Ferriman-Gallwey Scoring, Scl: sclerostin, DKK-1: Dickkopf-1 (\*): Not measured.

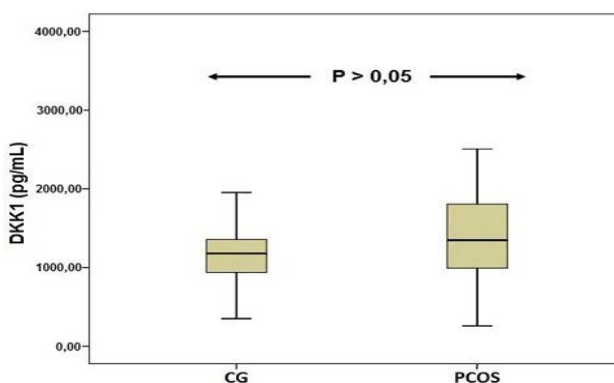
\*\*Independent Student t-test \*\*\* Mann-Whitney U test, P<0,05 significant

Serum Scl level was  $42,68 \pm 13,28$  pg/mL in PCOS group and  $45,69 \pm 11,79$  pg/mL in control group, indicating no statistically significant difference (Figure 1).



**Figure 1:** Sclerostin levels of PCOS and control groups. CG: Control group, PCOS: Polycystic over syndrome group

Serum DKK1 level was  $1444,73 \pm 611,30$  pg/mL in PCOS group, and  $1204,26 \pm 660,88$  pg/mL in control group, indicating no statistically significant difference (Figure 2).



**Figure 2:** Dickkopf-1 levels of PCOS and control groups. CG: Control group, PCOS: Polycystic over syndrome group

As for the subgroup analysis, no significant differences in Scl and DKK1 levels were observed between obese PCOS patients (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) and non-obese PCOS patients (BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) ( $p=0,20$  and  $0,60$ , respectively). Moreover, there were no significant differences in Scl and DKK1 levels of PCOS patients with and without hirsutism ( $p=0,49$  and  $0,14$ , respectively).

Correlation analyses showed that DHEA-S levels significantly correlated with Scl and DKK1 levels ( $p= 0,027$  and  $0,002$ , respectively). While there was no correlation between E2 and Scl ( $p=0.025$ ), no correlation was observed between E2 and DKK ( $p=0.165$ ).

## DISCUSSION

This study investigates how the levels of Scl and DKK1, natural inhibitor proteins of Wnt signaling, are altered in PCOS patients. To the best of our knowledge, this is the first study to examine how the Wnt signaling pathway, which has a recently understood role in bone metabolism, is affected by PCOS (13).

Sclerostin acts locally, but circulating levels may reflect changes in bone (18). One study found a significant positive correlation between serum sclerostin levels and bone mineral content (BMC), bone mineral density, BMI, and android/gynoid fat. (19). This study has been unable to find any significant difference in Scl and DKK1 levels of PCOS patients and healthy controls.

This finding is consistent with the previous findings showing that BMD remained unchanged in PCOS patients (Adami et al.1998, Good et al.) (8, 9). In the study by Adami et al. (8), BMD values of PCOS patients were similar to the control group, although BMD values of amenorrheic PCOS patients were lower. The aforementioned study also showed that BMD correlated with DHEA-S and tT levels. The authors concluded that hyperandrogenism was protective against bone loss due to oligo/amenorrhea in PCOS patients. However, in our study, DHEA-S and tT levels were within the normal range in PCOS patients without biochemical hyperandrogenism.

The fact that androgen levels were not high in our study may be due to the fact that the Rotterdam criteria, in which we selected PCOS patients, do not require hyperandrogenism, and

the patients who come to our outpatient clinic are usually patients with menstrual irregularity. In addition, we found that DHEA-S correlated with Scl and DKK1 levels in PCOS patients but not with tT levels. Considering the fact that Scl and DKK1 levels increase in a positively-correlated manner with DHEA-S, this finding suggests that increased DHEA-S levels reduce the activation of the Wnt signaling pathway, thereby, inhibiting bone production. However, this finding was contradictory to the results of Adami et al. (8) indicating that high androgen levels had a positive correlation with high BMD values.

In another study, Di Carlo et al. (5) showed that BMD values in PCOS patients were higher than in those with PCOS-unrelated amenorrhea and healthy volunteers. In this study, BMI values in the PCOS group were significantly higher than in all the other groups. However, in our study, BMI values in the PCOS group were statistically similar to the control group. Moreover, subgroup analysis failed to show any statistically significant difference in Scl and DKK1 levels of PCOS patients with respect to obesity. On the other hand, this result contradicted the findings of Di Carlo et al. (5) suggesting that Scl and DKK1 levels were expected to reduce if obesity was a factor which increased bone production.

In another study by Dagogo et al. (6), a total of 32 women with hirsutism and ten women with PCOS were evaluated. In that study, BMD values were significantly higher in women with hirsutism, compared to those without hirsutism. However, no correlation was detected between hirsutism and Scl and DKK1 levels in our study. What is more, subgroup analysis failed to show any statistically significant difference in Scl and DKK1 levels of PCOS patients in the aspect of hirsutism, but this finding did not comply with the findings of Dagogo et al. (6).

This study is firstly limited by the absence of longitudinal data. The second major limitation is the inability to perform bone mineral densitometry. Due to the ethical concerns and lack of indication, none of the participants in this study could undergo bone mineral densitometry. Therefore, we have been unable to compare serum Scl and DKK1 levels on the basis of BMD values.

In conclusion, this study shows that there were no significant differences in Scl and DKK1 levels between PCOS patients and healthy women. Although amenorrhea causes bone loss in PCOS patients, the positive effects of hyperandrogenemia and hyperestrogenemia on bone density appear to be balance out this harmful impact. However, large-scale studies are needed to clarify the role of the Wnt pathway in various phenotypes of PCOS.

Ogün İrem Bilen, Yıldız Garip Bilen, Mustafa Eroğlu, Hakan Türkon, Yasemin Sefika Akdeniz and Mehmet Asik declare that they have no conflict of interest and no sponsor.

## REFERENCES

1. Wendy MW, Rachel AW, Olivia NK, et al. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11): 2589.
2. Ritu D, Vinay N, Amita D, et al. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci*. 2020; 13(4): 261–71.
3. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS); *Human Reproduction*. 2012;27(1):14-24.
4. David GG, Dolores S. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, In: Mitchell PR, and Marcelle IC, MD. *Female Reproductive Endocrinology and Infertility*. 10th Edition, San Francisco: McGraw-Hill Education. 2018; 443-99.
5. Di Carlo C, Shoham Z, MacDougall J, et al. Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. *Fertil Steril*. 1992;57(2):314-9.
6. Dagogo-Jack S, Al-Ali N, Qurtom M. Augmentation of Bone Mineral Density in Hirsute Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997;82(9):2821-5.
7. Dixon JE, Rodin A, Murby B, et al. Bone mass in hirsute women with androgen excess. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;30(3):271-7.
8. Adami S, Zamberlan N, Castello R, et al. Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(2):169-73.
9. Aydin K, Cinar N, Yazgan Aksoy D, et al. Body composition in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of ethinyl estradiol and drospirenone combination. *Contraception*. 2013;87(3):358-62.
10. Karadağ C, Yoldemir T, Gogas Yavuz D. Determinants of low bone mineral density in premenopausal polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(3):234-37.
11. Kirchengast S, Huber J. June 2001. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2001;16(6):1255-60.
12. Jacoba AM de B, Cornelis BL, Heleen HH, et al. Growth hormone secretion is impaired but not related to insulin sensitivity in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2004;19(3):504-9.
13. David GG, Dolores S. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, In: Dolores M. S, MD, Anne L. S. and Daniel D. B. *Metabolic Bone Disease*. 10th Edition, San Francisco: McGraw-Hill Education. 2018: 239-97.
14. Stolina M, Dwyer D, Niu Q.T et al. Temporal changes in systemic and local expression of bone turnover markers during six months of sclerostin antibody administration to ovariectomized rats. *Bone*. 2014;67:305-13.
15. HuaZhu Ke, William GR, Xiaodong Li, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 as Therapeutic Targets in Bone Diseases. *Endocrine Reviews*. 2012;33(5):747-83.
16. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
17. Ferriman D, Gallwey JD., 1961. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:1440-7.
18. Matthew TD, Sundeep K. Hormonal and systemic regulation of sclerostin. *Bone*. 2017;(96):8-17.
19. Karin A, Steven A, Camilla D, et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):148-54.

# MORFOMETRİK ANALİZ KULLANILARAK INFRAORBİTAL FORAMEN LOKALİZASYONUNUN TAHMİNİ

## ESTIMATION OF THE INFRAORBİTAL FORAMEN LOCATION USING MORPHOMETRIC ANALYSIS

Nilgün TUNCEL ÇİNi<sup>1</sup>, Senem TURAN ÖZDEMİR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Foramen infraorbitale (IOF)'nin lokalizasyonunun belirlenmesi ve çevre yapılarla olan ilişkisi birçok klinik disiplin için büyük önem taşımaktadır. Foramen supraorbitale/incisura supraorbitale (SON/SOF), IOF'nin konumunu tahmin etmek için bir işaret noktası olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir. Bu çalışmada, IOF'nin SON/SOF ve diğer komşu anatomik yapılarla olan morfolometrik ilişkilerini kullanarak, IOF'ye müdahale için güvenli bölgeyi belirlemeyi ve IOF'nin yerini tahmin etmek için bazı regresyon formülleri üretmeyi amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Cinsiyeti bilinmeyen 33 kuru yetişkin kafatasında IOF, foramen supraorbital kullanılarak 14 parametre ile değerlendirildi. Kemiklerin fotoğrafları çekildikten sonra Image J programı ile ölçümler gerçekleştirildi.

**BULGULAR:** Tüm ölçümler için ortalama değerler verildi ve taraf farkı görülmedi. Parametrelerin minimum değerleri kullanılarak IOF'ye yönelik müdahaleler için güvenli bölge belirlendi. Sağ ve sol tarafa ait ortalama değerleri kullanılarak aralarındaki korelasyonu katsayıları tespit edildi. Spearman'ın korelasyon testi sonucunda bazı değerlerin birbirleriyle yüksek korelasyon gösterdiği görüldü. IOF'nin yerini tahmin etmek için bazı regresyon formülleri oluşturuldu. En iyi formül %96 doğruluk oranı ile  $IOF = 1.632 + (0.743 * SON/SOF-IMO) + (0.184 * SON/SOF-kanin krestal kemik)$  olarak belirlendi.

**SONUÇ:** Nörovasküler yapıları içeren IOF büyük hasar riski taşıdığından, maksillofasial plastik cerrahi ve diş hekimlerinin odak noktasıdır. Bu çalışmada, IOF'nin konumunu yüksek doğrulukla tahmin etmek için bazı güvenilir regresyon formülleri verildi.

**ANAHTAR KELİMELER:** Foramen infraorbitale, Regresyon, Foramen supraorbitale, Kafatası.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Determining/ Identifying the localization of the infraorbital foramen (IOF) and its relationship with surrounding structures have great importance for many clinical disciplines. It is suggested that supraorbital foramen/notch (SOF/SON) can be used as a landmark to estimate the location of the IOF. In this study, using the morphometric relationships of the IOF with the SON and other neighboring anatomical structures, we aimed to determine the safe zone for the intervention of the IOF and give some regression formulas to estimate the location of the IOF.

**MATERIAL AND METHODS:** On the 33 dry adult skulls which are of unknown gender, IOF was evaluated using the supraorbital foramen with the 14 parameters. After the photographs of the bones were taken, measurements were made with the Image J program.

**RESULTS:** The mean values for all measurements were given and no side differences were seen. The safe zone for the intervention to the IOF was identified with the minimum values of the parameters. The mean values of the right and left sides were used to evaluate the correlation between parameters. As a result of Spearman's correlation test, it was observed that some values showed a high correlation with each other. Some regression formulas were created to estimate the location of the IOF. The best formula was determined as  $IOF = 1.632 + (0.743 * SON/SOF to the IMO) + (0.184 * SON/SOF to the canine crestal bone)$ ; with 96% accuracy.

**CONCLUSIONS:** The IOF is a focus point of maxillofacial plastic surgery and dentistry because the neurovascular bundle of IOF has a great damage risk. In this study, we have given some reliable regression formulas to estimate the location of the IOF with the high accuracy.

**KEYWORDS:** Infraorbital foramen, Regression, Supraorbital foramen, Skull.

**Geliş Tarihi / Received:** 24.03.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 27.08.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Nilgün TUNCEL ÇİNi

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

**E-mail:** nntuncel@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0003-1412-2634, 0000-0002-0407-3608

## INTRODUCTION

The infraorbital region is a component of the midface which contains clinically crucial structures including the infraorbital foramen (IOF), the infraorbital nerve (ION) and infraorbital vessels. The IOF is situated bilaterally in the infraorbital region and located approximately 1 cm (varying from 4 to 12 mm) below the infraorbital margin (1, 2). It is an important anatomical landmark for the anesthetic interventions of the midface and paranasal sinuses. Various surgical procedures such as polypectomy, turbinectomy, and nasal bone fracture reduction can be performed with regional block anesthesia of the infraorbital nerve (ION) with low complication rates (3). The identification of the IOF is also important for the prevention of iatrogenic injury of the ION in the maxillofacial surgeries because the traumatic or iatrogenic injuries of the ION can result in hypoesthesia, paraesthesia, or anesthesia (4). For these reasons, the importance of the ION and the IOF localization is even better understood, so determining the distance of IOF to certain anatomical points will help before surgical and anesthetic interventions. Detailed knowledge of the precise anatomical location of the IOF is fundamental to ensure safe and successful regional anaesthesia and avoid the risk of damaging the neurovascular bundle (4, 5).

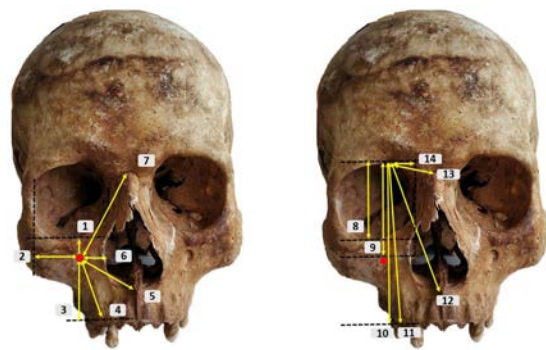
In the literature, there are many studies which have focused on the distances between the IOF and with the environmental soft tissue structures, bone landmarks, anatomical planes, and foramen. Among the bone landmarks, the inferior rim of the orbit is the most used as the reference landmark (6). On the other hand, there is a popular belief that supraorbital notch/foramen (SON/SOF) and IOF are on the same sagittal plane, so it is suggested that SON can be used as a landmark to estimate the location of the IOF (1, 7). Although the position of the IOF with respect to SON is still controversial and not a reliable point for the estimation of the IOF, it is still a focal point of the studies (1, 8).

In this study, we aimed to determine the safe zone for the interventions to the IOF and give some regression formulas to estimate the location of the IOF using the morphometric rela-

tionships of the IOF, SON and other neighboring anatomical structures. Thus, we believe that it will provide ease of use to surgeons by using formulas created with mathematical models.

## MATERIALS AND METHODS

The study was conducted on the dry human bones belonging to the osteological collection of the Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Anatomy Department. On the 33 dry adult skulls which are unknown gender, the infraorbital foramen was evaluated using the supraorbital foramen with the fourteen parameters (Figure 1).



**Figure 1:** Landmarks and the measurements of the IOF; 1) Distance between the upper margin of the IOF and IMO; 2) Distance between the lateral margin of the IOF and LMO; 3) Distance between the inferior margin of the IOF and horizontal plane of canine crestal bone; 4) Distance between the inferior margin of the IOF and canine crestal bone; 5) Distance between the medial margin of the IOF and anterior nasal spine; 6) Distance between the medial margin of the IOF and lateral border of piriform aperture; 7) Distance between the upper margin of the IOF and nasion; 8) Distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) and IMO; 9) Distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) and upper margin of the IOF; 10) Distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) and horizontal plane of canine crestal bone; 11) Distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) and canine crestal bone; 12) Distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) and anterior nasal spine; 13) Distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) and nasion; 14) Distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) and medial margin of orbit  
IOF: infraorbital foramen; IMO: inferior margin of orbita; LMO: lateral margin of orbita; SON: supraorbital notch; SOF: supraorbital foramen

The inferior margin of the supraorbital foramen (SOF) was used for the measurements. If it was like the shape of the notch (SON), the medial border of the SON was used. To evaluate the position of the IOF to the SON/SOF, the medial border of the SON was used if it was shaped like a notch. If it was foramen, the center of the SOF was used. The following measurements are:

1) Distance between the upper margin of the infraorbital foramen and inferior margin of orbita (IMO)

- 2) Distance between the lateral margin of the infraorbital foramen and lateral margin of orbita (LMO)
- 3) Distance between the inferior margin of the infraorbital foramen and horizontal plane of canine crestal bone
- 4) Distance between the inferior margin of the infraorbital foramen and canine crestal bone
- 5) Distance between the medial margin of the infraorbital foramen and anterior nasal spine (ANS)
- 6) Distance between the medial margin of the infraorbital foramen and lateral border of the piriform aperture
- 7) Distance between the upper margin of the infraorbital foramen and nasion
- 8) Distance between the medial border of the supraorbital foramen/notch and inferior margin of orbita
- 9) Distance between the medial border of the supraorbital foramen/notch and the upper margin of the infraorbital foramen
- 10) Distance between the medial border of the supraorbital foramen/notch and the horizontal plane of canine crestal bone
- 11) Distance between the medial border of the supraorbital foramen/notch and canine crestal bone
- 12) Distance between the medial border of the supraorbital foramen/notch and anterior nasal spine
- 13) Distance between the medial border of the supraorbital foramen/notch and the nasion
- 14) Distance between the medial border of the supraorbital foramen/notch and medial margin of orbita

The bones which have deformities or fractures are excluded from the study. The photographs of the bones were taken with the Nikon D5000 camera with the standard position using the ruler on one side to provide the calibration. The fourteen parameters were measured on the photos with the ImageJ software with the same researcher.

The safe zone for the intervention to the IOF has been determined through the minimal distances to the neighbor anatomical structures.

Through the regression formulas, we aimed to estimate the location of the IOF. For this, the supraorbital foramen has been chosen due to the thought it is used as a landmark to locate the IOF and palpate easily (1, 4, 5). Percentage values of the notch or foramen are calculated on the crania, and then the position of the infraorbital foramen to the supraorbital foramen/notch has been determined.

#### **Ethical Committee**

The authors declare that the study was performed in accordance with the ethical standards as mentioned in the 1964 Declaration of Helsinki. This study does not contain human participants or experiments on human/animals and the skulls are the donation of the cadavers and belong to the Anatomy department so there is no ethics committee decision.

#### **Statistical Analysis**

The statistical values were performed with SPSS 22.0 ( $p < 0.005$ ) software (IBM). Simple regression is used which is a mathematical model that gives formulas to predict the variable. The adjusted  $R^2$  is a value of that the percentage of accuracy (9). To locate the IOF with the formulas, IOF and certain neighbor structures are used.

Due to being seen no side differences, mean values of the right and left are used to evaluate the correlation between parameters. Pearson correlation test has been conducted, and some values have shown a high correlation with each other.

#### **RESULTS**

Of the total skulls, the percentage of the supraorbital shape was bilaterally foramen on 69%, and 17% was notch shape. In the percentage of 14%, it was a notch on one side and foramen on the other side. On the right side, 79% percentage, its shape was notch and 21% foramen.

On the left side, it was 69% notch-like and 11% foramen. The location of the IOF to the SON/SOF was determined also. The IOF was located laterally of the SON/SOF in the 73% for the right

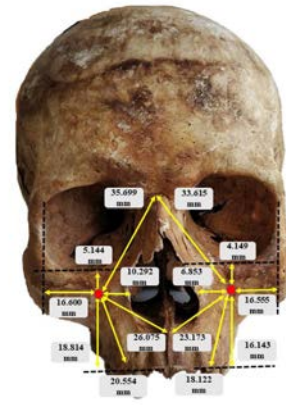
and 74% for the left. It was located medially of the SON/SOF in the 24% for the right and 17% for the left. For the right side at 2% and for the left side at 1%, the SON/SOF and the IOF were the same vertical plane. The mean length for all measurements has been given, and no side differences have been seen (**Table 1**, The Student's t-test;  $p < 0.005$  significant difference).

**Table 1:** The mean values of the parameters and standart deviation (mm) ( $p < 0.005$ ; S.D. standard deviation)

Parameter	RIGHT			LEFT			Side difference p value
	Mean	S.D.	Range	Mean	S.D.	Range	
1	7.883	1.671	5.14-12.94	7.790	1.869	4.15-13.53	0.843
2	21.406	3.146	16.60-30.25	20.350	2.585	16.56-25.34	0.167
3	28.099	6.101	18.81-44.55	28.035	5.689	16.14-42.09	0.968
4	29.631	6.014	20.55-46.06	29.753	5.469	18.12-42.62	0.938
5	32.595	3.263	26.08-46.06	31.994	3.651	23.17-38.32	0.527
6	14.505	2.423	10.29-19.74	13.928	2.776	6.85-20.54	0.404
7	44.802	5.915	35.70-56.50	44.492	5.197	33.62-57.54	0.833
8	37.865	4.140	31.31-46.49	38.602	4.284	30.00-46.11	0.520
9	42.794	4.857	34.80-53.53	43.513	4.867	34.87-53.29	0.586
10	70.762	9.577	56.78-94.23	71.894	10.066	53.53-99.63	0.680
11	71.170	9.653	56.78-94.77	72.409	9.829	56.66-97.07	0.649
12	66.002	6.600	56.34-81.04	66.818	7.558	53.14-79.96	0.685
13	25.879	3.678	19.30-36.25	26.077	3.531	19.04-32.83	0.840
14	11.808	3.039	7.15-18.97	13.637	3.155	8.25-22.96	0.053

To determine the safe zone for the intervention to the IOF, the distances between the IOF and IMO, LMO, canine crestal bone, anterior nasal spine, piriform aperture, and nasion point has chosen, and minimum values have been taken into consideration. So, the mean distance between the upper margin of the IOF and IMO is 5.144 mm for the right and 4,149 mm for the left.

The mean distance between the lateral margin of the IOF and LMO is 16.600 mm for the right and 16.555 mm for the left. The mean distance between the inferior margin of the IOF and the horizontal plane of the canine crestal bone is 18.814 mm for the right, and for the left it is 16,143 mm. The mean distance between the inferior margin of the IOF and canine crestal bone is 20.554 mm for the right, and 18.122 mm for the left. The mean distance between the medial margin of the IOF and the anterior nasal spine is 26.075 mm for the right, and 23.173 mm for the left. The mean distance between the medial margin of the IOF and the lateral border of the piriform aperture is 11.292 mm for the right, and 9.853 mm for the left. The mean distance between the upper margin of the IOF and the nasion is 38.699 mm for the right, and 36.615 mm for the left (**Figure 2**).



**Figure 2:** Safe zone for the intervention to the IOF

The distance between the inferior margin of the IOF and the horizontal plane of canine crestal bone has a high correlation with the distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) - the horizontal plane of the canine crestal bone ( $R=0.828$ ) and with the distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) - the canine crestal bone ( $R=0.809$ ). The distance between the medial margin of the IOF and the anterior nasal spine has a correlation with the distance between the medial margin of the IOF - the lateral border of piriform aperture ( $R=0.808$ ) and with the distance between the upper margin of the IOF - the nasion ( $R=0.809$ ). The distance between the medial border of the SON (or inferior margin of SOF) and the IMO has a very high correlation with the distance between the medial border of the SON (or inferior margin of SOF) - the upper margin of IOF ( $R=0.949$ ), also with the distance between medial border of the SON (or inferior margin of SOF) - the horizontal plane of canine crestal bone ( $R=0.811$ ), with the distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) - canine crestal bone ( $R=0.830$ ), with the distance between the medial border of SON (or the inferior margin of the SOF) - the anterior nasal spine ( $R=0.939$ ) and with the distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) - the nasion ( $R=0.854$ ). As a result of these high correlation values, some regression formulas have been created to estimate the location of the IOF (**Table 2**). The best formula is written with the distance between the medial border of the SON (or the inferior margin of the SOF) and the inferior margin of the orbita, and it has high accura-

cy. The distance from the SON/SOF to the upper margin of the IOF =  $1.632 + (0.743 * \text{SON/SOF to the IMO}) + (0.184 * \text{SON/SOF to the canine crestal bone})$ ; with the 96% accuracy.

**Table 2:** Regression formulas to estimate the location of the IOF (S.E.; standart error)

Formulas	Adjusted R2	S.E.
$9 = 1.475 + (1.088 * 8)$	0.921	1.765
$9 = 1.632 + (0.743 * 8) + (0.184 * 10)$	0.956	1.347
$9 = 0.841 + (0.495 * 8 + (0.354 * 12))$	0.947	1.477
$3 = 4.297 + (0.340 * 10)$	0.555	3.801
$3 = 14.173 + (0.773 * 10) - (0.617 * 12)$	0.804	2.513

## DISCUSSION

In the literature, the studies give so many descriptive values of the IOF and its relationship with neighboring structures. In this study beyond the descriptive values, with the regression formulas, we aimed to estimate the location of the IOF. The location of the IOF can be estimated approximately with an accuracy rate of approximately 90% and above with the formulas. Although the reliability of SON / SOF is controversial in many studies, it appears to be an important anatomical landmark for the identification of the IOF.

The supraorbital notch was located bilaterally 69% of the skulls and 14% unilaterally. On the right side it was 79% and on the left side 69%.

The supraorbital foramen was 21% on the right side, and it was 11% on the left side. Ashwini et al. (10) stated that the supraorbital notch was 69.87% and the supraorbital foramen was 28.91% on the 83 skulls. The supraorbital notch was located bilaterally in 56.2% of all the skulls and the supraorbital foramen was located in the 14.45% bilaterally. Sharma et al. (11) claimed that of all the skulls, the supraorbital foramen was 62% bilaterally, and 21% unilaterally. 17% of the skulls, it was a notch one side and foramen contralateral side. Our results are very close to these percentages.

There are a lot of studies which have focused on the distances between IOF and other anatomical structures especially, the distance between IOF to the inferior and lateral margin of orbita which is widely used as an anatomical landmark (6). Raschke et al. (12) have reported that the mean distance from IOF to the infra-

orbital rim, the piriform aperture, and the lateral rim of orbita is  $8.61 \pm 0.64$  mm,  $17.43 \pm 1.19$  mm,  $25.93 \pm 1.59$  mm in males,  $8.25 \pm 0.54$  mm,  $15.69 \pm 0.76$  mm,  $24.21 \pm 1.68$  mm in females respectively. They stated that there is a gender difference in the distances between the IOF-piriform aperture and IOF-lateral rim of orbita, but not the IOF-infraorbital rim. Nanayakkara et al. (4) stated that the mean distance between IOF to the infraorbital rim is  $6.83 \pm 1.97$  mm in males and  $5.52 \pm 1.96$  mm in females for the right. For the left, it was  $7.666 \pm 1.42$  mm in males, and  $6.38 \pm 1.71$  mm in females. The same study stated that the distance between IOF to the ANS is  $34.25 \pm 2.24$  mm in males and  $32.41 \pm 3.56$  mm in females for the right;  $34.41 \pm 2.00$  mm in males and  $33.34 \pm 4.05$  mm in females for the left side. The distance between IOF to the nasion is  $42.70 \pm 3.63$  mm in males and  $41.20 \pm 3.00$  mm in females for the right;  $42.79 \pm 3.36$  mm in males and  $41.53 \pm 2.92$  mm in females for the left side.

They concluded that there were side differences and left side parameters were greater than the right side, especially between the distance IOF and the infraorbital rim. No side differences have been observed in our study.

Singh (6) claimed that the mean distance between IOF and the infraorbital rim is  $6.12 \pm 1.8$  mm on the right side and  $6.19 \pm 1.81$  mm on the left side, and the mean distance between the IOF and the piriform aperture was  $15.31 \pm 1.77$  mm and  $15.86 \pm 2.86$  mm respectively, regardless of gender. Michalek et al. (13) measured this distance with ultrasound and the mean distance was  $7.6 \pm 1.3$  mm, they also measured directly and the result was  $6.7 \pm 0.9$  mm. Our results were close to these values.

The most used neighbor anatomical structure to locate the IOF is the infraorbital rim (6). There are also many locations to locate as well as ANS, piriform aperture and nasion and another structure. Aggarwal et al. (14) showed that the distance between IOF to the infraorbital is  $6.37 \pm 1.52$  mm for the right, and  $6.28 \pm 1.25$  mm for the left. The distance between IOF to the piriform aperture was  $15.51 \pm 1.63$  mm for on the right and  $14.87 \pm 1.73$  mm on the left. And the distance between IOF to the maxillary alveolar border is  $28.38 \pm 2.85$  mm for the right



and  $28.44 \pm 2.81$  mm for the left. Lee et al. (15) reported that the mean distance IOF to the inferior orbital rim on the right side is  $8.49 \pm 1.5$  mm for the male and  $8.33 \pm 1.5$  mm for the female. On the left side, it was  $8.50 \pm 1.6$  mm for males, and  $8.34 \pm 1.8$  mm for females. Varshney and Sharma (16) stated that the mean distance from IOF to the infraorbital margin is  $7.65 \pm 1.35$  mm on the right side and  $7.11 \pm 1.73$  mm on the left side and from the infraorbital foramen to the lower border of alveolus of the maxilla on the right  $25.98 \pm 1.89$  mm and  $25.27 \pm 2.17$  mm on the left. They also showed that the distance between IOF to the infraorbital rim is,  $7.65 \pm 1.35$  mm on the right,  $7.11 \pm 1.73$  mm on the left; IOF to the piriform aperture is  $17.34 \pm 1.69$  mm,  $17.58 \pm 1.23$  mm respectively. Kazkayasi et al. (17) reported that the mean distance from IOF to the nasal aperture is  $17.20 \pm 2.64$  mm and the between IOF canine bone crest  $35.00 \pm 2.80$  mm. There are lots of studies which give the mean values to the certain anatomical structures, and compare the gender and side differences in the literature. In our study, we give the formulas to locate the IOF mathematically. Gupta stated that IOF is in the same line as the SON on 80 percent of the skulls (8). Aziz et al. (18) claimed that the distance between SON and IOF is  $43.30 \pm 3.10$  mm in males, and  $42.20 \pm 2.40$  mm in females. They also stated that there were no statistically significant differences between sides or sexes. Chrcanovic et al. (19) stated that the distance from the upper wall of the SON to the upper wall of the IOF is  $43.28 \pm 3.17$  mm for the right,  $43.58 \pm 3.37$  mm for the left in males and  $42.44 \pm 2.93$  mm for the right,  $42.89 \pm 3.14$  mm for the left in females. They claimed that there were no side differences or gender. In our study;  $42.79 \pm 4.85$  mm for the right,  $43.51 \pm 4.86$  mm for the left, and no side differences were statistically observed. In 1999, Ikiz (20) studied the position of the infraorbital foramen in relation to the supraorbital foramen. In the study, it is claimed that the distance from the center of the SOF/SON to the center of the IOF is  $50.2 \pm 5.9$  mm for the right and  $50.4 \pm 4.5$  mm for the left.

The distance between the center of the IOF and the infraorbital rim is  $9.5 \pm 2.4$  mm for the right side and  $9.6 \pm 2.0$  mm for the left side. Contrary to our study, the center of the IOF was used as

a reference to measure the distances. The position of the IOF to the supraorbital foramen is not agreed upon in the literature. Aziz et al. (18), reported that the IOF and the SOF/SON were in the same vertical plane of the 50% of the cadavers. Chrcanovic et al. (19) claimed that this percentage was only seen in %52,50 and Chung et al. (21) claimed that this was in 36,4%. In our study, this was %2 for the right and %1 for the left. We think that this dramatic difference is due to the different reference points chosen for the supraorbital foramen in the articles. It could be said that the medial side of the SON or the center of the SOF could be used as a reliable point to locate the IOF.

It is important to protect the vessels and nerve structures in the region in interventions to the infraorbital region. We believe that estimating the localization of the IOF using the easily palpable SOF will provide ease of use for surgeons.

There are so many studies and give lots of descriptive values about the IOF and distances to other anatomical structures. In this study, we found close values with the literature. In the continuation of these studies we aimed to locate the IOF using the SON/SOF. We give some reliable regression formulas for this purpose with the help of mathematics. We hope our findings will help the surgeons to locate the IOF.

In this study, because of the unknown gender, we did not report any gender difference. The number of the skull was lower. The side difference was not observed in this study and this would be because of the low number of the skull.

#### ACKNOWLEDGEMENT

We thank all the individuals who have donated themselves as cadaver because of their belief in Science.

#### REFERENCES

1. Arx TV, Lozanoff S. Clinical Oral Anatomy: A Comprehensive Review for Dental Practitioners and Researchers. Switzerland: Springer Nature. 2017:71-84.
2. Junior O, Moreira RT, Neto BL, et al. A Morphological and Biometric Study of the Infraorbital foramen (E2 Sibai Point) in Adult Skulls. *Int J Morphol.* 2012;30(3):986-92.
3. Altan Kara S, Unal B, Erdal H, et al. Radiologic analysis of Infraorbital Foramen Anatomy. *KBB ve BBC Dergisi.* 2003;11(1):17-21.

4. Nanayakkara D, Peiris R, Mannapperuma N, et al. Morphometric Analysis of the Infraorbital Foramen: The Clinical Relevance. *Anatomy Research International*. 2016;11:1-8.
5. Cutright B, Quillopa N, Schubert W. An anthropometric analysis of the key foramina for maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:354–57.
6. Singh R. Morphometric analysis of infraorbital foramen in Indian dry skulls. *Anat Cell Biol*. 2011;44:79–83.
7. Przygocka A, Podgorski M, Jedrzejewski K, et al. The Location of the infraorbital foramen in human skulls, to be used as new anthropometric landmarks as a useful method for maxillofacial surgery. *Folia Morphol*. 2012;71(3):198-204.
8. Gupta T. Localization of important facial foramina encountered in maxillo-facial surgery. *Clin Anat*. 2008;(21):633-40.
9. Jan SL, Shieh G. Sample size calculations for the validation in linear regression analysis. *BMC Medical Research Methodology*. 2019;19:54.
10. Ashwini LS, Mohadas Rao KG, Saran S, et al. Morphological and Morphometric Analysis of Supraorbital Foramen and Supraorbital Notch: A Study on Dry Human Skulls. *Oman Medical Journal*. 2012;27(2): 129-33.
11. Sharma N, Varshney R, Faruqi NA, et al. Supraorbital Foramen- Morphometric Study and Clinical Implications in Adult Indian Skulls. *Acta Medica International*. 2014;1(1):1-9.
12. Raschke R, Hazani R, Yaremchuk MJ. Identifying a Safe Zone for Midface Augmentation Using Anatomic Landmarks for the Infraorbital Foramen. *Aesthetic Surgery Journal*. 2012;33(1):13-18.
13. Michalek P, Donaldson W, McAleavey F, et al. Ultrasound imaging of the infraorbital foramen and simulation of the ultrasound-guided infraorbital nerve block using a skull model. *Surg Radiol Anat*. 2013;35:319–22.
14. Aggarwal A, Kaur H, Gupta T, et al. Anatomical study of the infraorbital foramen: a basis for successful infraorbital nerve block. *Clin Anat*. 2015;28:753-60.
15. Lee T, Lee H, Baek S. A three-dimensional computed tomographic measurement of the location of infraorbital foramen in East Asians. *J Craniofac Surg*. 2012;23:1169–73.
16. Varshney R, Sharma N. Infraorbital foramen – Morphometric study and clinical applications in Adult Indian Skulls. *Saudi Journal for Health Sciences*. 2013;2(3):151-55.
17. Kazkayasi M, Ergin A, Ersoy M, Tekdemir I, et al. Certain anatomical relations and the precise morphometry of the infraorbital foramen – canal and groove: an anatomical and cephalometric study. *Laryngoscope*. 2011;111: 609–14.
18. Aziz SR, Marchena JM, Puran A. Anatomic characteristics of the infraorbital foramen: a cadaver study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;58(9): 992-6.
19. Chrcanovic BR, Abreu MH, Custodio AL. A morphometric analysis of supraorbital and infraorbital foramina relative to surgical landmarks. *Surg Radiol Anat*. 2011;33:329–35.
20. İkiz I. Incisura (Foramen) Supraorbitalis'in Varyasyonları ve Foramen Infraorbitale'nin Pozisyonu. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1999;26:9-12.
21. Chung MS, Kim HJ, Kang HS, et al. Locational relationship of the supraorbital notch or foramen and infraorbital and mental foramina in Koreans. *Acta Anat (Basel)*. 1995; 154:162–6.

## DİŞ HEKİMLERİNİN COVID-19'A BAĞLI ANKSİYETE DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### THE EVALUATION OF DENTISTS ANXIETY LEVELS DUE TO COVID-19

Hacer Nida UĞUZ, Bahar ALKAYA

Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı

#### ÖZET

**AMAÇ:** Covid-19 döneminde farklı mesleki tecrübeye sahip diş hekimlerinin anksiyete düzeylerini değerlendirmektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu araştırmadaki veriler Kasım 2020 içinde internet üzerinden ulaşılabilen ve anketi doldurmayı kabul eden diş hekimlerinden, Google Formlar programı kullanılarak elde edildi. Katılımcılar mesleki deneyimlerine göre anksiyete düzeylerini incelemek için üç gruba ayrıldı. Birinci gruba pandemi dolayısıyla yüz yüze eğitimleri yarım kalıp eğitimlerini çevrimiçi tamamlamış  $\leq 1$  yıl, ikinci gruba 1-10 yıl arası, üçüncü gruba ise 10 yıl üzerinde mesleki tecrübesi olan diş hekimleri dahil edilmiştir. Araştırmada literatürde kabul edilmiş, Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmış Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (KAÖ) kullanılmıştır.

**BULGULAR:** Çalışmaya yaş ortalaması  $31.08 \pm 7.78$  olan, 193 erkek, 354 kadın toplamda 547 diş hekimi katıldı. KAÖ skorları, mesleki tecrübe ile karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Gruplar kendi içinde birbiriyle karşılaştırıldığında anksiyete düzeyleri arasında  $\leq 1$  yıl tecrübeli hekimler ve 1-10 yıl arası tecrübeli hekimler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak anksiyete düzeyleri  $\leq 1$  yıl tecrübeli hekimlerde  $>10$  yıl tecrübeli hekimlere göre;  $>10$  yıl tecrübeli hekimlerde 1-10 yıl arası tecrübeli hekimlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

**SONUÇ:** Çalışmanın sonucunda mesleki tecrübe ile koronavirüs anksiyetesi arasında ilişki olduğu görülmüştür.

**ANAHTAR KELİMELER:** Covid-19, Diş hekimi, Koronavirüs anksiyete ölçeği.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The study aims to evaluate the anxiety level of dentists with various professional experiences during Covid-19.

**MATERIAL AND METHODS:** The data in this study were collected from dentists who agreed to fill out the questionnaire, which could be accessed online in November 2020, and by using the Google Form platform. The participants were divided into three groups to examine their anxiety levels by their professional experience. Dentists who completed their face-to-face training halfway due to the pandemic and completed their online training for  $\leq 1$  year were included in the first group, while dentists with 1-10 years of professional experience in the second group and more than 10 years in the third group. Corona Virus Anxiety Scale (CAS), adapted into Turkish and whose reliability and validity studies were carried out, was administered.

**RESULTS:** A total of 547 dentists, 193 male and 354 female, with a mean age of  $31.08 \pm 7.78$  years, participated in this study. A significant difference was found between the three groups when compared to the professional experience for the CAS scores. There was no significant difference between the dentists with  $\leq 1$ -year experience and 1-10 years of experience for in terms of their anxiety level. However, a significant difference was found between the dentists with  $\leq 1$  year of experience having higher anxiety levels than those with  $>10$  years of experience. The dentists with  $>10$  years of experience had higher anxiety levels than those with 1-10 years of experience ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** The study results show that a relationship exists between the duration of professional experience and coronavirus anxiety.

**KEYWORDS:** Covid-19, Dentists, Coronavirus anxiety scale.

**Geliş Tarihi / Received:** 17.11.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 21.08.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Bahar ALKAYA

Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı

**E-mail:** bhr\_alkaya@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0001-7619-8357, 0000-0003-2064-5896

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (06.11.2020/105).

## GİRİŞ

Çin'in Hubei Wuhan şehrinde 2019 yılının aralık ayında tespit edilen, Covid-19 adı verilen koronavirüs hastalığı, bütün dünyaya hızlı bir şekilde yayılmıştır. 2020 yılının Mart ayında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küresel salgın olarak duyurulmuştur (1). Koronavirüs, büyüklüğü 80 - 220 nm arasında değişen, üzerinde peplomer çıkıntıları olan zarflı, tek sarmallı, hızlı mutasyona uğrayabilme özelliğine sahip RNA virüsüdür (2). Koronavirüsler, basit soğuk algınlığından, Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS)'na kadar çeşitli hastalıklara sebep olan geniş bir ailedir (3). En son hastalık yapan türü ise SARS-CoV-2 (COVID-19)'dir. Yapılan çalışmalarda hastalığın en sık gözlenen semptomlarının ateş, kuru öksürük ve yorgunluk olduğu belirtilmiştir. Bunlara ek olarak bazı hastalarda ağrı, burun tıkanıklığı, nefes almada güçlük, burun akıntısı, boğaz ağrısı, diyare, tat alma duyusunda bozukluk gibi şikâyetler gözlenmiştir (4 - 6). Koronavirüsün doğrudan temas, damlacık yolu ve olası aerosol parçacıkları ile bulaştığı bilinmektedir (7). Diş hekimliğinin doğası gereği, dental işlemler sırasında önemli miktarda damlacık ve aerosol oluşur, bu da enfeksiyonun bulaşması için potansiyel risktir (7). Diş hekimlerinin çalışma ortamından dolayı hekimler ile hastalar arasında çapraz enfeksiyon riski bulunmaktadır (8). Bu nedenle Covid-19'dan etkilenen ülkelerde/bölgelerde diş hekimliği uygulamaları konusunda sıkı ve etkili enfeksiyon kontrol protokollerine ihtiyaç vardır (8). Ancak şimdiye kadar, Covid-19 salgını sırasında diş hekimliği hizmetlerinin nasıl sağlanması konusunda tam olarak fikir birliğine varılamamıştır.

Diş hekimleri bulaş riskini en aza indirmek için, ilgili yönergeler ve araştırmalar doğrultusunda, kişisel korunma önlemleri almalı, damlacık veya aerosol üretebilecek işlemlerden kaçınmalı veya bu işlemleri en aza indirmelidir (8). Diş hekiminin yardımcı personeliyle birlikte aynı anda ağız içerisinde çalışması dört elle çalışma tekniği olarak isimlendirilir. Dört elle çalışmanın enfeksiyon kontrolü açısından oldukça faydalı olduğu düşünülmektedir (9). Ayrıca düşük veya yüksek hacimli tükürük emicilerinin kullanılması damlacık ve aerosol oluşumunu azaltabilir (8).

Covid-19 hastalığı, insanların fiziksel, mental sağlığı ve yaşamları için ciddi tehditler oluşturmuştur (10 - 12). Tüm dünyada yaklaşık 168 milyon, ülkemizde ise 5 milyon insan SARS-CoV-2'den etkilenmiştir (13). Koronavirüs panik atak, anksiyete ve depresyon gibi çok çeşitli psikolojik sorunları tetiklemiştir (10). SARSsalgını döneminde yapılan araştırmalar sağlık çalışanlarının ailelerine, arkadaşlarına ve meslektaşlarına bulaş riskinden korktuğunu, belirsizlik hissettiğini, çalışma isteksizliği veya istifa etmeyi düşündüklerini ve salgından bir yıl sonra bile hala yüksek stres düzeyine sahip olduğunu göstermiştir (14 - 17). Normal popülasyonla karşılaştırıldığında sağlık çalışanlarının anlamlı derecede yüksek anksiyete, depresyon ve travma sonrası stres semptomları gösterdikleri bildirilmiştir (18).

Özellikle risk grubunda olan kişiler, ülkede ve tüm dünyada gerçekleşen vaka ve ölüm sayılarını gördükçe, kendilerinin de hasta olma ve/veya ölme ihtimalini düşünerek kaygı ve anksiyete duygusunu pik seviyede yaşamışlardır (19).

Türk toplumunda bilgimiz dâhilinde Koronavirüs Anksiyete Ölçeği kullanılarak yapılan bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı Covid-19 döneminde farklı mesleki tecrübeye sahip diş hekimlerinin anksiyete düzeylerini değerlendirmektir. Çalışmanın hipotezi; mesleki tecrübe Covid-19'a bağlı anksiyete düzeyi ile ters orantılıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya; Türkiye'de yaşayan, özel ve/veya kamu kurumlarında diş hekimi olarak çalışan, 22-78 yaş arası, gönüllü kişiler dahil edilmiştir. Psikiyatrik tedavi aldığı belirten kişiler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma hekimlerin mesleki tecrübelerine göre anksiyete düzeylerini ölçmek amacıyla üç grup şeklinde planlanmıştır. Birinci gruba pandemi dolayısıyla yüz yüze eğitimleri yarım kalıp eğitimlerini çevrimiçi tamamlamış 2020 mezunu diş hekimleri ( $\leq 1$  yıl), ikinci gruba 1-10 yıl arası, üçüncü gruba ise 10 yıl üzerinde mesleki tecrübesi olan diş hekimleri dâhil edilmiştir.

Araştırmada kullanılan veriler 9 - 13 Kasım 2020 tarihleri arasında çevrimiçi anket yöntemi (Google Formlar) ile toplanmıştır. Katılan bireylerin yaş, cinsiyet, mesleki tecrübe, mesleki unvan,

pandemi sürecinde mesleği icra etme durumu ve Covid-19 hakkındaki bilgilerini yeterli görüp görmemeleri öğrenilmiştir. Katılımcılar bilgi düzeylerini subjektif olarak değerlendirmişlerdir.

Araştırmada Lee ve ark. tarafından geliştirilen, Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmış Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (KAÖ) kullanılmıştır (20, 21). Ölçek 5 soru ve tek boyuttan oluşan 5'li likert türündedir. Ölçeğin puanlaması; "0" "hiçbir zaman", "1" "nadir, bir veya iki günden az", "2" "birkaç gün", "3" "7 günden fazla" ve "4" "son iki haftada neredeyse hergün" şeklindedir. Ölçeğin hesaplanan kesme puanı olmamakla birlikte, alınan yüksek puanlar anksiyete düzeyinin fazla olduğuna işaret etmektedir.

### Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (KAÖ)

1. Koronavirüs ile ilgili haberleri okuduğum veya dinlediğim zaman başımın döndüğünü ve sersemleştığimi hissettim veya bayılacakmış gibi oldum.

2. Koronavirüsü düşündüğüm için uykuya dalmada ya da uyumada sorun yaşadım.

3. Koronavirüs ile ilgili konuları düşündüğümde ya da bu konulara maruz kaldığımda inme inmiş gibi hissettim veya donup kaldım.

4. Koronavirüs ile ilgili konuları düşündüğümde ya da bu konulara maruz kaldığımda iştahım kaçtı.

5. Koronavirüs ile ilgili konuları düşündüğümde ya da bu konulara maruz kaldığımda mide bulantısı ya da mide problemleri yaşadım.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde değerleri, sürekli değişkenlerde ise ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan ikili gruplarda Mann-Whitney U, ikiden fazla gruplarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

### Etik Kurul

Çalışma Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiş olup 06.11.2020 tarihinde 105 no karar ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $31.08 \pm 7.78$  olan, 193 erkek, 354 kadın toplamda 547 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş, cinsiyet, mesleki tecrübe, mesleki unvan, pandemi sürecinde mesleği icra etme ve Covid-19 hakkındaki bilgilerini yeterli görüp görmemeleri Tablo-1 de gösterilmiştir. Hekimler mesleki tecrübelerine göre  $\leq 1$  yıl, 1-10 yıl ve  $> 10$  olmak üzere üç grup şeklinde değerlendirilmiştir. Katılımcılara ait sosyo-demografik veriler **Tablo 1'de** gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Katılımcılara Ait Sosyo-Demografik Veriler

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	193	35.3
	Kadın	354	64.7
Mesleki tecrübe	$\leq 1$ yıl	114	20.8
	1-10 yıl	301	55.0
	$> 10$ yıl	132	24.1
Mesleki unvanınız	Diş Hekimi	249	45.5
	Uzman Diş Hekimi	190	34.7
	Uzmanlık/Doktora Öğrencisi	108	19.7
Pandemi sürecinde mesleği icra etme durumu	Diş hekimliği yapmayı tamamen durdum	85	15.5
	Koruyucu ekipmanla devam ediyorum	280	51.2
	Rutin tedavi protokolümü uyguluyorum	39	7.1
	Sadece acil müdahalelerde bulunuyorum	81	14.8
Covid-19 konusunda yeterli bilgiye sahip olduğumu düşünme	Sahada aktif görev alıyorum	62	11.3
	Evet	257	47.0
	Hayır	56	10.2
	Kismen	234	42.8
Toplam Yaş (n:547)		Ort±ss	Med (Min-Maks)
Yaş	Erkek (n:193)	31.08±7.78	29 (22-78)
	Kadın (n:354)	32.19±8.69	29 (22-66)
		30.48±7.17	29 (22-78)

\* p<0.05

### KAÖ ile Mesleki Tecrübe Arasındaki İlişkinin Sonuçları

KAÖ skorları mesleki tecrübe ile karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.01$ ). Gruplar kendi içinde birbirleriyle karşılaştırıldığında anksiyete düzeyleri arasında;  $\leq 1$  yıl tecrübeli hekimler (KAÖ skor ort= $2.73 \pm 3.68$ ) ve 1-10 yıl arası tecrübeli hekimler (KAÖ skor ort= $1.55 \pm 2.59$ ) arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak anksiyete düzeyleri;  $\leq 1$  yıl tecrübeli hekimlerde  $> 10$  yıl tecrübeli hekimlere (KAÖ skor ort= $2.01 \pm 2.94$ ) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p_2=0.001$ ). Benzer şekilde  $> 10$  yıl tecrübeli hekimlerde, 1-10 yıl arası tecrübeli hekimlere göre anksiyete düzeyi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_3=0.022$ ). KAÖ ile mesleki tecrübe arasındaki ilişkinin sonuçları **Tablo 2'de** gösterilmiştir.

**Tablo 2:** KAÖ ile Mesleki Tecrübe Arasındaki İlişki

Mesleki tecrübe	Ort±ss	Med (Min-Maks)	p	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
$\leq 1$ yıl (1)	2.73±3.68	1 (0-20)				
1-10 yıl (2)	1.55±2.59	0 (0-12)	0.010*	0.062	0.001*	0.022*
$> 10$ yıl (3)	2.01±2.94	1 (0-20)				

\* p<0.05, Kruskal Wallis testi, p: Tüm gruplarda, p<sub>1</sub>: 1-2, p<sub>2</sub>: 1-3, p<sub>3</sub>: 2-3

### KAÖ ile Cinsiyet Arasındaki İlişkinin Sonuçları

KAÖ skorları ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmış olup kadınlardaki anksiyete düzeyi (KAÖ skor ort= $2.35 \pm 3.08$ ) erkeklere (KAÖ skor

ort=1.50±2.94) göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.002). KAÖ ile cinsiyet arasındaki ilişkinin sonuçları **Tablo 3'de** gösterilmiştir.

**Tablo 3:** KAÖ ile Cinsiyet Arasındaki İlişki

	Ort±ss	Med (Min-Maks)	p
Erkek	1.50±2.94	0 (0-20)	0.002*
Kadın	2.35±3.08	1 (0-20)	

\* p<0.05, Mann Whitney U testi

### KAÖ ile Mesleki Unvan Arasındaki İlişkinin Sonuçları

KAÖ skorları mesleki unvan ile karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.045). Gruplarkendi içinde birbiriyle karşılaştırıldığında; diş hekimi (KAÖ skor ort=2.39±3.35) ve uzman diş hekimi (KAÖ skor ort=1.86±2.75), uzman diş hekimi ve uzmanlık/doktora öğrencisi (KAÖ skor ort=1.60±2.77) grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak diş hekimi grubunda uzmanlık/doktora öğrencisi grubuna göre KAÖ skorları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p2=0.013). KAÖ ile mesleki unvan arasındaki ilişkinin sonuçları **Tablo 4'de** gösterilmiştir

**Tablo 4:** KAÖ ile Mesleki Unvan Arasındaki İlişki

Mesleki unvanımız	Ort±ss	Med (Min-Maks)	p	p1	p2	p3
Diş Hekimi (1)	2.39±3.35	1.0 (0-20)	0.045*	0.105	0.013*	0.276
Uzman Diş Hekimi (2)	1.86±2.75	0.5 (0-20)				
Uzmanlık/Doktora Öğrencisi (3)	1.60±2.77	0.0 (0-12)				

\* p<0.05, Kruskal Wallis testi, p: Tüm gruplarda, p1: 1-2, p2: 1-3, p3: 2-3

### KAÖ ile Hekimlerin Pandemi Sürecinde Mesleği İcra Etme Durumları Arasındaki İlişkinin Sonuçları

KAÖ skorları ile hekimlerin pandemi sürecinde mesleği icra etme durumları karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu görülmüştür (p =0.001). Yanıtlar kendi içerisinde birbiriyle karşılaştırıldığında diş hekimliği yapmayı tamamen durduranlar (KAÖ skor ort=2.85±3.85) ile koruyucu ekipmanla devam edenler (KAÖ skor ort=1.68±2.40) arasında (p1=0.02), diş hekimliği yapmayı tamamen durduranlar ile rutin tedavi protokolü uygulayanlar (KAÖ skor ort=1.43±2.52) arasında (p2=0.018) ve son olarak rutin tedavi protokolünü uygulayanlar ile sahada aktif görev yapanlar (KAÖ skor ort=3.08±4.38) arasında (p9=0.033) anlamlı fark bulunmuştur. KAÖ ile hekimlerin pandemi sürecinde mesleği icra etme durumları arasındaki ilişkinin sonuçları **Tablo 5'de** gösterilmiştir.

**Tablo 5:** KAÖ ile Hekimlerin Pandemi Sürecinde Mesleki İcra Etme Durumları Arasındaki İlişki

Pandemi sürecinde mesleği icra etme durumu	Ort±ss	Med (Min-Maks)	p
Diş hekimliği yapmayı tamamen durdum (1)	2.85±3.85	1 (0-19)	0.001*
Koruyucu ekipmanla devam ediyorum (2)	1.68±2.40	1 (0-10)	
Rutin tedavi protokolümü uyguluyorum (3)	1.43±2.52	0 (0-10)	
Sadece acil müdahalelerde bulunuyorum (4)	2.0±2.86	1 (0-16)	
Sahada aktif görev alıyorum (5)	3.08±4.38	1 (0-20)	

\* p<0.05, Kruskal Wallis testi

Diş hekimliği yapmayı durdurdum yanıtını veren 85 hekimden 57'si ≤1 yıl, 16'sı 1- 10 yıl, 12'si ise >10 yıl mesleki tecrübeye sahiptirler.

### KAÖ ile Diş Hekimlerinin Covid-19 Hakkındaki Bilgilerini Yeterli Görüp Görmemeleri Arasındaki İlişkinin Sonuçları

Diş hekimlerinin Covid-19 hakkındaki bilgilerini yeterli görüp görmemeleri KAÖ skorları ile karşılaştırıldığında Evet, Hayır ve Kısmen yanıtını verenler arasında anlamlı fark gözlenmiştir (p=0.003). Gruplar kendi içinde birbiriyle karşılaştırıldığında; Evet (KAÖ skor ort=1.72±2.66) ve Hayır (KAÖ skor ort=3.25±4.42) yanıtını verenler arasında anlamlı fark gözlenirken (p1=0.016), Evet ve Kısmen (KAÖ skor ort=2.13±3.00) yanıtlarını verenler ile Hayır ve Kısmen yanıtlarını verenler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. KAÖ ile diş hekimlerinin Covid-19 hakkındaki bilgilerini yeterli görüp görmemeleri arasındaki ilişkinin sonuçları **Tablo 6'da** gösterilmiştir.

**Tablo 6:** KAÖ ile Covid-19 Konusunda Bilgi Düzeyi Arasındaki İlişki

Covid 19 konusunda yeterli bilgiye sahip olduğumu düşünme	Ort±ss	Med (Min-Maks)	p	p1	p2	p3
Evet (1)	1.72±2.66	0 (0-14)	0.003*	0.016*	0.064	0.174
Hayır (2)	3.25±4.42	1 (0-20)				
Kısmen (3)	2.13±3.00	1 (0-20)				

\* p<0.05, Kruskal Wallis testi, p: Tüm gruplarda, p1: 1-2, p2: 1-3, p3: 2-3

## TARTIŞMA

Bu çalışmada diş hekimleri mesleki tecrübelerine göre üç gruba ayrılmış olup tecrübe ile Covid-19 hastalığına bağlı anksiyete düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda anksiyete düzeyi en yüksek ≤1 yıl grupta, en düşük 1-10 yıl mesleki tecrübeye sahip grupta bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda cinsiyet, mesleki unvan ve Covid-19 hakkındaki bilgilerini yeterli görüp görmemelerinin anksiyete düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Coronavirüsün bulaş yollarının tükürük, damlacık yolu ve direk temas ile olduğu bildirilmiştir (22). Diş hekimleri hastalarıyla yakın temas halinde çalışmakta olup damlacık, aerosol, kan ve oral sıvılara maruz kalmaktadırlar (23). Bundan dolayı, mevcut çalışma Covid-19 bulaşı açısından yüksek riskli gruplardan biri olan diş hekimleri üzerinde yapılmıştır.

Diş hekimliği mezunlarının yeterli bilgiye sahip olması ve bağımsız olarak hekimlik yapabilmesi için klinik eğitim şarttır. Ancak pandemi şartlarından dolayı 2020 mezunlarının klinik eğitimleri durmuş, teorik eğitimleri çevrimiçi olarak devam etmiştir. Literatürde mesleki tecrübenin daha az ve yaşın daha küçük olmasının salgının getirdiği psikolojik yükün etkisini artırdığı belirtilmiştir (24, 25). Bu çalışmada da benzer şekilde  $\leq 1$  mesleki tecrübeye sahip grupta klinik eğitimin yarım kalması buna bağlı olarak klinik tecrübenin yetersizliği anksiyete düzeylerinin diğer iki gruba göre daha yüksek çıkmasını açıklamaktadır.

Yapılan araştırmalarda her yaştan Covid-19 vakaları gösterilmiştir (26 - 29). Ancak son yayınlanan makalelerde en çok etkilenen yaş grubunun orta ve ileri yaş olduğu bildirilmiştir. Artan yaşla beraber komorbid hastalık görülme oranının artması da Covid-19 enfeksiyonunun klinik seyrini olumsuz yönde etkilemekte hatta Covid-19'a bağlı ölüm oranını artırmaktadır (30).

Mevcut çalışmada da benzer şekilde  $> 10$  mesleki tecrübeye sahip grubun anksiyete düzeyinin yüksek çıkma nedenleri arasında ileri yaş, buna bağlı Covid-19 enfeksiyonuna duyarlılık ve orta-ileri yaş grubunda görülen ölüm oranlarının fazla olduğu düşünülmektedir.

Türk toplumunda Covid-19 anksiyete düzeyi üzerine yapılan çalışmalarda, katılımcıların anksiyete düzeylerinin cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği bulunmuştur (31, 32). Bu çalışmada da literatürü destekler şekilde kadınlardaki anksiyete düzeyi erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Cinsiyetler arasındaki bu farklılık; farklı anatomik yapılar ve hormonlar gibi biyolojik faktörlere ek olarak, kadınların anne - eş - iş kadını vb. rolleri bir arada üstlenmek zorunda olmaları gibi faktörler ile açıklanabilir (33). Mesleki unvan ile anksiyete düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında en yüksek anksiyete

skoru diş hekimlerinde, en düşük ise uzmanlık/doktora eğitimi devam eden diş hekimlerinde bulunmuştur. Diş hekimlerinin büyük bir kısmı pandemi sürecinde acil işlemler dışında tedavi uygulamalarını bir süreliğine durdurmuştur.

Ancak salgın sürecinde diş hekimlerinin muayenehane ve polikliniklerinin mevcut kira, personel giderleri, vergileri ve borç ödemeleri devam etmektedir (34). Bu çalışmada diş hekimlerinin anksiyete düzeyinin yüksek çıkması ekonomik kaygı ile açıklanabilir. Uzmanlık / doktora eğitimi devam eden diş hekimlerinin anksiyete skorunun düşük çıkması ise üniversite hastanesi gibi daha kapsamlı ve korunaklı çalışma koşullarına sahip olmaları ayrıca ekonomik kaygılarının düzenli aldıkları maaş sayesinde diğer gruplara göre daha az olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın sonucunda 'diş hekimliği yapmayı durdurdum' yanıtını veren 85 hekimden 57'si  $\leq 1$  yıl mesleki tecrübeye sahip hekimlerdi. Bunun sebebi yeni mezun hekimlerin pandemi dolaşması ile iş bulmadaki zorlukları ya da uzmanlık eğitimi için sınava hazırlanıyor olmaları olabilir.

Ayrıca  $\leq 1$  yıl mesleki tecrübesi olan hekimlerin anksiyete düzeyinin diğer hekimlere göre yüksek olması hizmet vermiyor olmalarının bir sebebi olabilir.

Çalışmanın sonucunda diş hekimlerinin Covid-19 hakkındaki bilgilerini yeterli görüp görmemeleri ile anksiyete düzeyleri arasında ters orantı olduğu görülmüştür. Bu da Covid-19 hakkında yeterli bilgisi olduğunu düşünen diş hekimlerinin hastalıktan nasıl korunacağını ve hasta bakarken alacağı önlemleri bildiğini düşünmesi ile ilişkili olabilir. Bu çalışmanın aksine Tunç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek bilgi düzeyine sahip diş hekimlerinin daha yüksek kaygı düzeyine sahip olduğu görülmüştür (35). Bu durumun nedenin yüksek kaygı düzeyinin hekimleri Covid-19 konusunda daha doğru bilgiye ulaşma arayışına sokmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Diş hekimlerinin riskli çalışma koşullarından dolayı Covid-19 konusunda anksiyeteleri olduğu ve bu durumun yaş, mesleki tecrübe, Covid-19 hakkındaki bilgilerini yeterli görüp görmemeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın kısıtlılıkları; sosyal mesafe gereği tüm yanıtların

çevrimiçi ortamda elde edilmesi, sınırlı sayıda dış hekime ulaşılması, dış hekimlerinin Covid-19 bilgi yeterliğinin subjektif değerlendirilmesi, hekimlerin pandemi sürecinde mesleği icra etme durumları değerlendirilirken  $\leq 1$  yıl mesleki tecrübesi olan hekimlerin mesleğe hiç başlamama durumlarının göz ardı edilmesi, kesitsel bir çalışma olmasından dolayı belirli bir dönemdeki anksiyete düzeyinin ele alınmış olması ve çalışmaya katılan dış hekimlerinin salgın öncesi anksiyete düzeyleri bilinmediği için bu dönemdeki anksiyete artışının ne derecede olduğunun araştırılmamasıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Novel C. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41(2):145-51.
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-23.
3. Heymann D, Shindo N. COVID-19: what is next for public health? *The Lancet*. 2020; 395(10224):542-545.
4. Sun P, Qie S, Ren J, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a single arm meta-analysis. *J. Med Virol*. 2020;92(6):612-7.
5. Vaira L, Deina G, Fois A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases. *Head & Neck*. 2020;42(6):1252-8.
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5.
7. Ge Z, Yang L, Xia J, et al. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. *Journal of Zhejiang University-Science B*. 2020;(21):1-8.
8. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res*. 2020;99(5): 481-7.
9. Kırzioğlu Z, Yetiş A. Dış hekimliği kliniklerinde ergonomik düzenlemeler. *Atatürk Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2013;23(3):414-20.
10. Qiu J, Shen B, Zhao M, et al. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2):1-3.
11. Pfefferbaum B, North C. Mental health and the covid-19 pandemic. *N Eng J Med*. 2020;383(6):510-2.
12. Hossain M, Tasnim S, Sultana A, et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res*. 2020;9(636):1-16.
13. Association, A.L. worldometer. n.d. [cited 2021 may 25]; Available from: <https://www.worldometers.info>.
14. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Network Open*. 2020;3(3):e203976.
15. Chen Q, Lian G M, Li Y, et al. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):15-16.
16. Zhang W, Wang K, Yin L, et al. Mental health and psychosocial problems of medical health workers during the COVID-19 epidemic in China. *Psychother Psychosom*. 2020;89(4):242-50.
17. Gold J. Covid-19: adverse mental health outcomes for healthcare workers. *BMJ*. 2020;369m1815.
18. Bozkurt Y, Zeybek Z, Aşkın R. COVID-19 pandemisi: psikolojik etkileri ve terapötik müdahaleler. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2020;19(37):304-18.
19. Sakaoğlu H, Orbatu D, Emiroğlu M, ve ark. Covid-19 salgını sırasında sağlık çalışanlarında spielberger durumluk ve sürekli kaygı düzeyi: Tepecik Hastanesi Örneği. *Tepecik Eğitim. Ve Araştır. Hast. Dergisi*. 2020;(30):1-9.
20. Lee S. Coronavirus anxiety scale: a brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death Stud*. 2020;44(7):393-401.
21. Biçer İ, Çakmak C, Demir H, ve ark. Koronavirüs anksiyete ölçeği kısa formu: Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*. 2020;25(1):216-25.
22. Rodríguez-Morales A, Alfanzo J. Going global-travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel Med Infect Dis*. 2020;(33):101578.
23. Soysal F, İşler S, Peker I, ve ark. COVID-19 pandemisinin dış hekimliği uygulamalarına etkisi. *Klimik Journal*. 2020;33(1):5-15.
24. Karaman İ, Yastıbaş C. The relationship of depression, anxiety and post-traumatic stress symptoms with socio-demographic and vocational variables in healthcare professionals who work in COVID-19 pandemia. *Van Medical Journal*. 28(2):249-57.
25. American Dental Education Association. ADEA competencies for the new general dentist. *J Dent Educ*. 2011;75(7):932-5.
26. İşsever H, İşsever T, Öztan G. Covid-19 epidemiyolojisi. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*. 2020;3(S1):1-13.
27. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.



- 28.** Heim C, Newport D, Seit H. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Jama*. 2000;284(5):592-7.
- 29.** Kang Y. Mortality rate of infection with COVID-19 in Korea from the perspective of underlying disease. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020;14(3):384-6.
- 30.** Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
- 31.** Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *International Journal of Social Psychiatry*. 2020;66.5:504-11.
- 32.** Elbay R, Kurtulmuş A, Arpacıoğlu S, ve ark. Depression, anxiety, stress levels of physicians and associated factors in covid-19 pandemics. *Psychiatry Res*. 2020;(290):113130.
- 33.** Saygın M, Yaşar S, Çetinkaya G, ve ark. Radyoloji çalışanlarında depresyon ve anksiyete düzeyleri. *SDU Journal of Health Science Institute*. 2011;2(3):139-44.
- 34.** Ballıkaya E, Esentürk G, Ünverdi G, ve ark. Yeni koronavirüs salgını ve diş hekimliği tedavileri üzerine etkileri. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2020;7(2):92-107.
- 35.** Tunç S, Topram M. Diş hekimlerinin COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili bilgi düzeyleri ve tutumlarına etki eden sosyodemografik verilerin değerlendirilmesi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;1:42-7.

# GLUKOKİNAZ GEN MUTASYONU POZİTİF OLAN GENÇ ERİŞKİN DÖNEMDE BAŞLAYAN DİYABETLİ HASTALARDA KOROID KALINLIĞI

## CHOROIDAL THICKNESS IN PATIENTS OF MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG WITH POSITIVE GLUCOKINASE GENE MUTATION

Osman ÇELİKAY<sup>1</sup>, Tolga BİÇER<sup>1</sup>, Mustafa KÖŞKER<sup>1</sup>, Naciye KABATAS<sup>1</sup>, Erman ÇAKAL<sup>2</sup>, Canan GÜRDAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Glukokinaz (GCK) gen mutasyonu pozitif olan Genç Erişkin Dönemde Başlayan Diyabet (Maturity Onset Diabetes of Young - MODY) tanısı alan olgularla sağlıklı bireylerin koroid tabakası kalınlıklarının karşılaştırılması amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** MODY tanısı GCK gen mutasyonu bakılarak doğrulanmış olan ama diyabetik retinopatisi olmayan 30 hasta (MODY grubu) ve 30 sağlıklı kişi (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu, MODY grubu ile yaş, cinsiyet, refraktif kusur ve aksiyel uzunluk açısından uyumlu seçildi. Koroid kalınlığı hastaların sağ gözünde foveada, foveadan 1500 µm ve 3000 µm uzaklıklarda nazalde ve temporalde RTVue-100 Fourier-domain optik koherens tomografi (OKT) kullanılarak ölçüldü.

**BULGULAR:** MODY tanı zamanı 4.1±5.8 yıl (aralık; 0-17 yıl) idi. Ortalama HbA1c düzeyi 5.1 (aralık: 4.4-6.2, referans aralık: 4-6) iken hiçbir hastada diyabetik retinopati yoktu. Ortalama subfoveal koroid kalınlığı subfoveal alanda MODY grubunda 370.09±86.66 µm iken kontrol grubunda 354.44±76.70 µm idi (p=0.456). Koroid kalınlığı nazal 1500 µm'de (sırasıyla 300.75±67.02 ve 296.13±73.45 µm, p=0.672), nazal 3000 µm'de (184.56±45.53 ve 192.94±57.63 µm, p=0.485), temporal 1500 µm'de (325.16±59.41 ve 299.59±67.81 µm, p=0.093) ve temporal 3000 µm'de (261.88±43.30 ve 256.75±50.83 µm, p=0.582) istatistiksel anlamlı değişiklikler göstermedi.

**SONUÇ:** Literatürde diyabetin koroid üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, bu çalışma spesifik olarak MODY'li hastalarda koroid kalınlığının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Diyabetik retinopatisi olmayan MODY'li hastalarda koroid kalınlığı etkilenmeyebilir. Bu MODY'li hastaların genç olmasına, MODY süresinin kısa olmasına ve diyabet regülasyonunun iyi olmasına bağlanabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Genç erişkin başlangıçlı diyabet, Koroid kalınlığı, Diyabetik retinopati.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to compare the choroidal thickness (CT) of patients diagnosed with maturity onset diabetes of young (MODY) with positive glucokinase (GCK) gene mutation with healthy individuals.

**MATERIAL AND METHODS:** Thirty patients (MODY group) and 30 healthy individuals (control group) whose diagnosis of MODY was confirmed by looking for GCK gene mutation but without diabetic retinopathy were included in this study. The control group was selected to be compatible with the MODY group for age, sex, refractive error and axial length. The choroidal thickness was measured at the fovea in the right eye of the patients, 1.5 mm and 3 mm away to the fovea in nasal and temporal side using RTVue-100 Fourier-domain optical coherence tomography (OCT).

**RESULTS:** MODY diagnosis time was 4.1±5.8 years (range; 0-17 years). While the average HbA1c levels were 5.1 (range:4.4-6.2, reference range:4-6), none of the patients were diagnosed with diabetic retinopathy. The mean subfoveal CT was 370.09±86.66 µm in the MODY group and 354.44±76.70 µm in the control group (p=0.456). The choroidal thickness at nasal 1.5 mm (300.75±67.02 and 296.13±73.45 µm respectively, p=0.672), nasal 3 mm (184.56±45.53 and 192.94±57.63 µm respectively, p=0.485), temporal 1.5 mm (325.16±59.41 and 299.59±67.81 µm respectively, p=0.093), and temporal 3 mm (261.88±43.30 and 256.75±50.83 µm respectively, p=0.582) did not show statistically significant changes.

**CONCLUSIONS:** Although there have been lots of studies which examined the effects of diabetes on choroidal changes in the literature, this study is the first to specifically evaluate choroidal thickness in patients with MODY. The CT may not be affected in MODY patients without diabetic retinopathy. This can be attributed to the fact that the patients with MODY are young, the duration of MODY is short and diabetes regulation is good.

**KEYWORDS:** Maturity onset diabetes of young, Choroidal thickness, Diabetic retinopathy.

**Geliş Tarihi / Received:** 31.03.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 27.08.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm.Dr. Osman ÇELİKAY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

**E-mail:** ocelikay66@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0001-7817-1174, 0000-0002-2124-7876, 0000-0003-0211-1516, 0000-0001-7434-4576, 0000-0003-4455-7276, 0000-0003-3017-3853

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (22.06.2020-90/16)

## GİRİŞ

Diabetes mellitusun (DM) en sık görülen komplikasyonu diyabetik retinopati (DR) (1) olup DR patogenezinde vasküler patolojilerin önemli rol oynadığı bilinmektedir (2). Koroid birçok retina hastalığının patogenezinde rol oynayabilecek, retinanın dış tabakalarını besleyen ve destekleyen damarlı bir tabakadır. DM, koroid tabakasında vasküler geçirgenlik artışı, damar değişiklikleri ve kaybı gibi koroid anormalliklerine neden olarak görmeyi tehdit edebilir. Koroid tabakasındaki bu yapısal değişiklikler histolojik çalışmalar yanında günümüzde "enhanced-depth imaging (EDI)" EDI-OKT ile, girişimsel yöntemlere gerek kalmadan gösterilebilmektedir (3). Yapılan bir çalışmada subfoveal koroidal kan akımının özellikle makula ödemli tip 2 DM'li hastalarda arttığı gösterilmiştir (4). Diyabetlilerde yapılan bir diğer çalışmada koroidal damarlarda genişleme ile birlikte vasküler anormallikler gösterilmiştir (5).

Tip 2 DM hastalarının %5'ini monogenetik bir defekttan kaynaklanan Genç Erişkin Dönemde Başlayan Diyabet (Maturity Onset Diabetes of Young - MODY) oluşturur. Genelde 25 yaşın altında ve sıklıkla da çocuklukta ve ergenlikte tanı konulan MODY genelde arka arkaya birkaç jenerasyonda DM izlenmesi ve obez olmayan çocuklarda veya ergenlerde asemptomatik glisemi ile kendini gösterir. Arka arkaya 3 veya 4 jenerasyonda DM izlenmesi, erken yaşlarda obez olmayan kişilerde DM gelişmesi tip 2 DM'den ziyade MODY'i düşündürmektedir (6, 7). MODY tanısı düşünülen olgularda genetik test yapılarak bu tanı desteklenmektedir.

Ağladıoğlu ve ark. çalışmasında klinik kriterlere göre MODY tanısı konulmuş 43 hastanın genetik analizlerinde hastaların 28'inde nokta mutasyonu olduğu ve bu grupta en sık glukokinaz (GCK) geninde mutasyon saptandığı (18 hasta) belirtilmiştir (8).

Bir başka çalışmada rutin kan şekeri taramasının yapıldığı İspanya, Fransa ve İtalya'da MODY'nin en sık nedeninin GCK mutasyonları olduğu bildirilmiştir (9).

Çalışmamızın amacı GCK gen mutasyon analizine göre MODY tanısı alan ve herhangi bir DR bulgusu olmayan olgularla sağlıklı bireylerin

koroid tabakası kalınlıklarını karşılaştırmaktır. Literatürde diyabetin koroid üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, bu çalışma spesifik olarak MODY'li hastalarda koroid kalınlığının değerlendirildiği ilk çalışmadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Dışkapi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji bölümünde Temmuz 2014 - Mayıs 2017 tarihleri arasında MODY tanısıyla takip edilen ve diyabetik retinopatisi olmayan 30 hasta (MODY grubu) dahil edildi. MODY tanısı endokrinoloji uzmanı tarafından klinik olarak ve genetik testler eşliğinde konuldu. Kontrol grubu, göz kliniğine başvuran ve hiçbir sistemik veya göz patolojisi olmayan hastalardan seçildi. Herhangi bir göz ameliyatı geçiren ve sigara içen hastalar çalışmaya alınmadı. Yüksek kırma kusuru (>3 D) olan, DM'den başka bir sistemik hastalığı olan, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve retinal ven tıkanıklığı gibi retina hastalığı olan, glokom, göz travması, gözde inflamasyon, vitreoretinal hastalık (vitreomaküler traksiyon sendromu ve epiretinal membran) ve katarakt dahil göz cerrahisi öyküsü olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu MODY grubu ile yaş, cinsiyet, refraktif kusur ve aksiyel uzunluk açısından uyumlu seçildi. Çalışmada yaş, cinsiyet, MODY tanı zamanı, HbA1c seviyeleri ve MODY gen mutasyonlarıyla ilgili datalar toplandı. Diyabetik retinopati sınıflandırması "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)" kriterlerine göre yapıldı (10). Fundus muayenesinde diyabetik retinopatisi ve makülopatisi olmayanlar çalışmaya dahil edildi.

Koroid kalınlığı hastaların sadece sağ gözünde foveada, foveadan 1500 µm ve 3000 µm uzaklıklarda nazalde ve temporalde RTVue-100 Fourier-domain optik koherens tomografi (OKT) kullanılarak ölçüldü.

SD-OKT ile tüm ölçümler, aynı klinisyen tarafından alındı. Koroid kalınlığı, retina pigment epitel tabakasının hiperreflektif dış sınırı (cihaz tarafından otomatik belirlenmekte) ile sklera-koroid ara yüzü arası manuel olarak çizilen dikey çizgilerle ölçüldü.

## Genetik Mutasyon Analizi

DNA izolasyon kiti (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA) kullanılarak periferik venöz kandan genomik DNA izole edildi. Glukokinazdaki ekzon ve ekzon-intron komşu zonları (GCK), Hepatosit nükleer faktor-1 alfa (HNF1A), Hepatosit nükleer faktor-4 alfa (HNF4A) and Hepatosit nükleer faktor-1 beta (HNF1B) genleri PCR'de (Polimeraz zincir reaksiyonu) spesifik olügonekleotid setleri kullanılarak çoğaltıldı. PCR'de elde edilen ürünler Sanger sekans metodu kullanılarak ABI Prisma 3130XL Genetik analizatörünün iki yüzüne direkt olarak ve üreticinin önerileri doğrultusunda dizildi (11).

## Etik Kurul

Çalışma tek merkezli olarak planlandı, katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (22.06.2020-90/16) ve Helsinki Deklerasyonu kriterlerine göre yürütüldü.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizinde SPSS 18 for Windows (SPSS Inc., Chicago, ABD) software kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak verildi. İkili karşılaştırma için Many-Whitney U testi veya bağımsız grup t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Değerlendirmeler %95 güven aralığında tamamlandı ve 0.05'ten küçük değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Tüm MODY'li hastalarda glukokinaz (GCK) gen mutasyonu mevcuttu. MODY grubundaki olguların 13'ü erkek 17'si kadinken kontrol grubundaki olguların 16'sı erkek, 14'ü kadındı ( $p=0.533$ ). Otuz MODY hastasının ortalama yaşı  $23.7\pm 12.7$  yıl (aralık: 9-56) iken kontrol grubunun ortalama yaşı  $24.4\pm 13,3$  yıl (aralık: 8-57) idi. MODY ve kontrol grubu arasındaki yaş farkı anlamlı değildi ( $p=0.217$ ). MODY tanı zamanı  $4.1\pm 5.8$  yıl (aralık; 0-17 yıl) idi. Ortalama HbA1c düzeyi 5.1 (aralık: 4.4-6.2, referans aralık: 4-6) iken hiçbir hastada diyabetik retinopati yoktu (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** MODY ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	MODY	Kontrol	P
Cinsiyet	E: 13 K: 17	E: 16 K: 14	0.533
Yaş (yıl)	$23.7\pm 12.7$ (9-56)	$24.4\pm 13,3$ (8-57)	0.217
HbA1c (%)	5.1 (4.4-6.2)	5.2 (4.3-6.3)	0.354
Tanı süresi (yıl)	$4.1\pm 5.8$ (0-17)		
Toplam	30	30	

Pearson korelasyon analizine göre MODY teşhis süresi ile koroid kalınlığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.452$ ). MODY ve kontrol gruplarının foveal, nazal 1000, nazal 3000, temporal 1000 ve temporal 3000  $\mu\text{m}$ 'den yapılan ortalama koroid kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** MODY ve kontrol gruplarının koroid ölçümleri

Koroid Kalınlıkları ( $\mu\text{m}$ )	MODY	Kontrol	p
Foveal	$370.09 \pm 86.66$	$354.44 \pm 76.70$	0.456
N1500*	$300.75 \pm 67.02$	$296.13 \pm 73.45$	0.672
N3000	$184.56 \pm 45.53$	$192.94 \pm 57.63$	0.485
T1500**	$325.16 \pm 59.41$	$299.59 \pm 67.81$	0.093
T3000	$261.88 \pm 43.30$	$256.75 \pm 50.83$	0.582

\* N: Nazal  
\*\* T: Temporal

## TARTIŞMA

Tip 1 DM olgularında, retinopati tutulumundan ve diyabet süresinden bağımsız olarak koroid kalınlığının azaldığı gösterilmiştir (3). Benzer olarak Tip 2 DM olgularında maküler ödem olmaksızın retinopati şiddetinin artmasına bağlı olarak koroid kalınlığının azaldığı izlenmiştir (12). Sahin ve ark.'nın DR saptanmayan yeni tanı DM hastaları ile sağlıklı bireylerin göz bulgularının değerlendirildiği çalışmalarında DM hastalarının koroid tabakasının anlamlı düzeyde daha ince olduğu bulunmuştur (13). Ulaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada DR gelişmemiş DM'li hastalarda subfoveal koroid kalınlığı daha ince saptanmıştır (14). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda diyabet ve kontrol grubunun koroid kalınlıkları arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç, MODY'nin diğer diyabet türlerine göre daha hafif ilerlemesine ve hastaların genç olması nedeniyle diyabetin klinik semptomlarının oluşması için yeterli süre geçmemesine

bağlanabilir. Literatürde tip 1 ve tip 2 diyabetin koroid tabakası üzerine etkilerini değerlendiren birçok çalışma olmasına rağmen çalışmamız spesifik olarak MODY hastalarında koroid değişikliklerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

GCK, HNF1A, HNF4A and HNF1B genleri genetik nedenleri belirlenen MODY hastalarının %95'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle MODY ön tanısı alan hastalarda rutin olarak bu 4 gene bakılmaktadır. Bizim hastalarımızın hepsinde GCK mutasyonu vardı. Literatürde GCK mutasyonu olan MODY'li hastaların daha az mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olduğu söylenmekle birlikte göz semptomları açısından fenotip genotip ilişkisini açıklayan bir çalışma bulunmamaktadır (15 - 19).

Bizim çalışmamızda tüm olgular GCK mutasyonuna sahip olduğu için fenotip genotip ilişkisine bakılmadı. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama HBA1c'si 5.5 (aralık: 4.4-6.2, referans aralık: 4-6) idi. Bu çalışmadaki hastaların diyabet regülasyonunun iyi olması koroid kalınlığında kontrol grubuna göre neden bir değişiklik olmadığını açıklayabilir. Diyabet regülasyonundan başka hastanın ne kadar süredir diyabetinin olduğu diğer önemli bir konudur. Çünkü DR prevalansı 5 yıldan kısa süreli DM'si olanlarda %28 iken 15 yıldan uzun süre DM'si olanlarda %79 olarak bulunmuştur (20). Bizim hastaların ortalama MODY tanı süresi [5.0±5.5 yıl (0-20 yıl)] klinik bulguların ortaya çıkması için kısa olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızın verileri değerlendirildiğinde yeni tanılı MODY hastalarında DR bulgularının yokluğunda koroid tabakası kalınlığının tüm kadranlarda etkilenmediği söylenebilir.

MODY koroid kalınlığında bir değişime neden olmamasına rağmen, tip 1 ve tip 2 DM'ye bağlı koroidde değişiklikler rapor edildiğinden ve uzun süreli takipte koroidi etkileyebileceği için bu hastaların retina muayeneleri düzenli olarak yapılmalıdır.

Çalışmamız, literatürde MODY ile koroid kalınlığı ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önemlidir. Daha fazla hasta içeren ve daha uzun süreli takip edilen MODY hastalarının olduğu çalışmalar yapılması bu konunun anlaşılabilirliğini artıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Marçal AC, Leonelli M, Fiamoncini J, et al. Diet-induced obesity impairs AKT signalling in the retina and causes retinal degeneration. *Cell Biochem Funct.* 2013;31(1):65-74.
2. Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Mol Med Camb Mass.* 1995;1(5):527-34.
3. Esmaeelpour M, Brunner S, Ansari-Shahrezaei S, et al. Choroidal thinning in diabetes type 1 detected by 3-dimensional 1060 nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11):6803-9.
4. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1060-3.
5. Shiragami C, Shiraga F, Matsuo T, et al. Risk factors for diabetic choroidopathy in patients with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240(6):436-42.
6. Pajans SS. MODY: a model for understanding the pathogenesis and natural history of type II diabetes. *Horm Metab Res.* 1987;19(12):591-9.
7. Ledermann HM. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed. *Diabetologia.* 1995;38(12):1482.
8. Ağladioğlu SY, Aycan Z, Çetinkaya S, et al. Maturity onset diabetes of youth (MODY) in Turkish children: sequence analysis of 11 causative genes by next generation sequencing. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):487-96.
9. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Brit Med J.* 2011;(343):d6044.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs, an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology.* 1991;98(5):786-806.
11. Sanger, F, Nicklen, S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1977;74(12):5463-7.
12. Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10):6017-24.
13. Şahin M, Şahin A, Kılınc F ve ark. Yeni Tanılı Diyabetes Mellitus Hastalarında Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası Ve Subfoveal Koroid Kalınlığının Spektralis OCT İle Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2016; 43 (3): 435-40.

- 14.** Ulaş F, Doğan Ü, Çelik F, Soydan A, Celebi S, Dikbas O. Diyabetik Retinopati Gelişmemiş Diyabetik Olgularda Retina, Retina Sinir Lifi Tabakası ve Koroid Kalınlığının Değerlendirilmesi. *Retina-Vitreus*. 2015;23(4):331-5.
- 15.** Matschinsky FM, Randle, PJ. Evolution of the glucokinase glucose sensor paradigm for pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 1993;36(11):1215-7.
- 16.** Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: Definition of a subtype of diabetes. *N Engl J Med*. 1993;328(10):697-702.
- 17.** Cerf ME. Transcription factors regulating beta-cell function. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(5):671-9.
- 18.** Kapoor RR, Locke J, Colclough K, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes*. 2008;57(6):1659-63.
- 19.** Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):510-7.
- 20.** Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis ME, De Mets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):4527-32.

# LUMBOSAKRAL TRANSİZYONEL VERTEBRA: END PLATE DEJENERASYONUNU HIZLANDIRIR MI ?

## LUMBOSACRAL TRANSITIONAL VERTEBRA: DOES IT ACCELERATE END PLATE DEGENERATION ?

Mustafa HIZAL, Halil GÖKKUŞ

Bolu İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Lumbosakral bileşkenin en sık görülen doğumsal anomalilerinden biri olan lumbosakral transizyonel vertebra (LSTV) genellikle tesadüfen saptanır. LSTV, geçiş segmentinin üzerindeki hareketi artırabilir ve erken dejenerasyonla ilişkili olabilir. Lomber omurganın dejenerasyonu, normal yaşlanmanın yanı sıra, intervertebral osteokondroz adı verilen nükleus pulposus ve vertebral uç plakaları etkileyen patolojik bir sürecin bir sonucu olabilir. Bu çalışmanın amacı, LSTV ile intervertebral osteokondroz arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** 492 hastayı çalışmaya dahil ettik ve LSTV varlığına göre iki gruba ayırdık. LSTV olmayan hastalar kontrol grubu olarak sayıldı. LSTV grubundaki hastalar da geçiş omurlarının düzeyine göre sakralize ve lomberize olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm gruplarda spondilolistezis, osteokondroz, Modic sinyal değişiklikleri, bel ağrısı ve sinir kökü semptomlarının varlığını kaydettik. Transizyonel vertebra düzeyinin bir üst seviyesindeki osteokondroz prevalansı ile transizyonel vertebra olmayan hastalardaki aynı seviyeyi karşılaştırdık. Semptomların yaş dağılımını ve sıklığını iki grupta karşılaştırdık.

**BULGULAR:** LSTV grubunda Modic tip 2 sinyal değişikliklerinin ve intervertebral osteokondrozun daha yaygın olduğunu tespit ettik (% 42.7'ye karşı % 28.7 ve % 67.1'e karşı % 38.3,  $p < 0.05$ ). Sakralize hastalarda L4-5'teki, lomberize hastalarda L5-S1'de intervertebral osteokondroz prevalansı hem aynı grupta diğer seviyelere göre (sırasıyla % 52,7 ve % 63) hem de kontrol grubundaki aynı seviyelere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla % 21,4 ve % 24,6). Bel ağrısı olan hastalar, LSTV grubunda daha fazlaydı ve daha erken yaşta görülmekteydi ( $p < 0.05$ ).

**SONUÇ:** Çalışmamızın sonucunda LSTV'nin intervertebral osteokondroz ve Modic tip 2 değişiklikleri ile ilişkili olduğunu bulduk. LSTV'si olan hastalar, vertebral kolondaki anormal yük aktarımı nedeniyle daha erken yaşta bel ağrısı ile başvurma eğilimindedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Omurga, Lumbosakral vertebra, Transizyonel vertebra, MRG.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Lumbosacral transitional vertebra (LSTV) which is one of the most common congenital abnormalities of lumbosacral junction is usually detected incidentally. LSTV may increase the motion above transitional segment and be associated with early degeneration. Degeneration of lumbar spine may be a result of normal aging, as well as a pathological process that affects nucleus pulposus and vertebral end plates, which is called intervertebral osteochondrosis. The aim of this study is to evaluate the association between intervertebral osteochondrosis and lumbosacral transitional vertebra.

**MATERIAL AND METHODS:** We included 492 patients into the study and divided them into two groups depending on presence of LSTV. Patients without LSTV were counted as the control group. Patients in LSTV group was also classified into two groups as sacralized and lumbarized depending on the level of transitional vertebra. We noted the presence of spondylolisthesis, osteochondrosis, Modic signal changes, low back pain and nerve root symptoms in all groups. We compared osteochondrosis prevalences at one level above from transitional vertebrae to the same levels in patients without transitional vertebrae. We compared age distribution and frequency of symptoms in two groups.

**RESULTS:** We detected Modic type 2 signal changes and intervertebral osteochondrosis more common in LSTV group (42.7% vs 28.7% and 67.1% vs. 38.3%,  $p < 0.05$ ). Intervertebral osteochondrosis prevalence at L4-5 in sacralized patients (52.7%), and at L5-S1 in lumbarized patients (63%) was found significantly higher than other levels and the same levels in control group (21.4% and 24.6%). Patients with low back pain were more common in the LSTV group and were seen at younger age ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** As a result of our study, we found that LSTV is associated with intervertebral osteochondrosis and Modic type 2 changes. Patients with transitional vertebrae tend to present with lower back pain at an earlier age due to abnormal load transfer in the vertebral column.

**KEYWORDS:** Spine, Lumbosacral vertebra, Transitional vertebra, MRI.

**Geliş Tarihi / Received:** 18.04.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 27.08.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Mustafa HIZAL

Bolu İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

**E-mail:** halilefegokkus@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0002-4888-0962, 0000-0001-6848-2411

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Bolu Abant İzzet Baysal University Clinical Research Ethical Committee (9 October, 2019/ 263).

## INTRODUCTION

Lumbosacral transitional vertebra (LSTV) which is one of the most common congenital abnormalities of lumbosacral junction is usually detected with an incidence between 4% and 30% (1).

The load is transmitted to the combined transverse process or abnormal joint instead of lower adjacent disc level because of partial or complete fusion in LSTV, and restricted motion of the disc at lower level. As a result, disc signal at lower level is preserved and incidence of pathology decreases (2 - 6). Nevertheless, increased stabilization between LSTV and sacrum might lead to increase of motion at the levels above transitional segment. Over motion of the intervertebral disc as well as abnormal forces transmitted to the disc accelerate the degeneration on the disc (7 - 11). Although the relationship between LSTV and degenerative changes has been shown, the definition of degeneration was previously broader and any changes due to deterioration in normal anatomy were included in this definition. According to the Lumbar disc nomenclature: version 2.0 degeneration in annular fibrosis and apophyseal osteophytes were accepted as normal changes due to aging and defined as "spondylosis deformans". In contrast, changes in nucleus pulposus and end plates were reported to be a pathological process and defined as intervertebral osteochondrosis (12).

The aim of the present study is to evaluate the association between LSTV and intervertebral osteochondrosis, which is a pathological degenerative process.

## MATERIAL AND METHODS

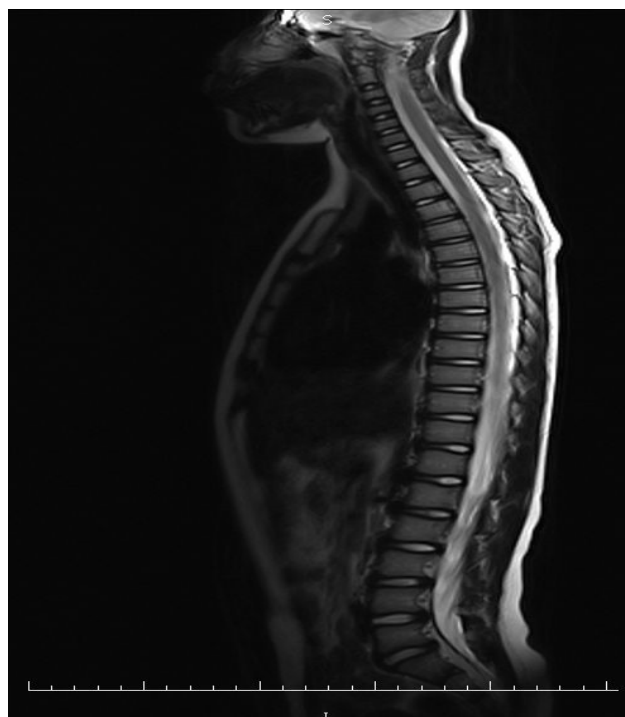
### Study Design and Patient Population:

We retrospectively reviewed 564 consecutive lumbar spine magnetic resonance imaging (MRI) studies performed from September 2017 to March 2018 on patients presenting with lower back and leg pain, weakness or numbness of lower limbs. We excluded 72 patients who had lumbar trauma, infection, tumour or surgery or congenital spinal abnormality. We included 492 patients into the study and divided them into two groups depending on presence

of LSTV. Patients without LSTV were counted as the control group. Patients in LSTV group were also classified into two groups as sacralized and lumbarized depending on the level of transitional vertebra.

### Image Analyses and Definitions:

Lumbar MRI studies were obtained by 1.5 Tesla MRI Device (Siemens Magnetom Symphony, Erlangen, Germany). A spine coil was used to obtain signals. After "localizer", sagittal whole spine localizer (WSL) beginning from C2 to coccyx was acquired (**Figure 1**).



**Figure 1:** Example of sagittal whole-spine localizer image with T1 turbo spin-echo sequence for numbering lumbar vertebrae.

WSL has 12 sagittal images of T1 TSE (TR:422, TE:8/1, flip angle:160) and then following images were obtained for each patient, sagittal T1 TSE (TR:594, TE:13/1 slice thickness:4mm), sagittal T2 TSE (TR:3300, TE:26/1, slice thickness: 4mm) images for lumbar vertebra; axial T2 (TR:5280, TE:94, slice thickness: 3 mm) images for disc space. MR images were reviewed by two radiologists who have 4- and 9-year clinical experience by providing a consensus.

LSTV diagnosis was confirmed through WSL, and cranio-caudal numbering was done from C2. Limitation of this method is acceptance of that there are 7 cervical vertebrae and 12 thoracic vertebrae. However, the number may change depending on segmental distribution



variations of thoracolumbar segments and thoracolumbar transitional vertebrae (13). Despite the limitation, WSL is accepted as the most accurate method for vertebra count and LSTV diagnosis (14, 15).

The patients in all groups were evaluated in terms of IOS, Modic signal changes (MC) and spondylolisthesis. IOS identification was performed according to the standards revised by North American Spine Society (NASS), American Society of Spine Radiology (ASSR) and American Society of Neuroradiology (ASNR) in 2014 (12). Modic classification was used for evaluation of MC on end plates of vertebra bodies. According to this classification, MC type 1 indicating the inflammation and bone marrow edema presented a hypointense pattern in T1A sequence and hyperintense pattern at T2A sequences whereas MC type 2 indicating the fat replacement presented a hyperintense pattern at T1A and T2A sequences, and MC type 3 indicating sclerosis presented a hypointense pattern at T1A and T2A sequences (16-17). Spondylolisthesis is sliding of a vertebral body over the lower vertebral body due to degeneration (18).

Spondylolisthesis, IOS and MC in LSTV group were compared to control group at each level. The IOS prevalence at upper level of LSTV in lumbarized (L5-S1) and sacralized (L4-5) patients were compared with other levels in each of the same groups and L4-5 and L5-S1 levels in control group.

We classified the symptoms of the patients as low back pain (LBP) and nerve root symptoms (NRS) (leg pain, motor and sensory deficits in the lower extremities) and noted for each patient.

### Statistical Analysis

Parametric data was summarized by mean. Categorical variables were summarized by frequency (percent). The associations between the variables were analysed through Pearson's and Fisher's exact  $\chi^2$  test. Any p value less than 0.05 was considered statistically significant. The Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS Statistics for Windows Version 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses.

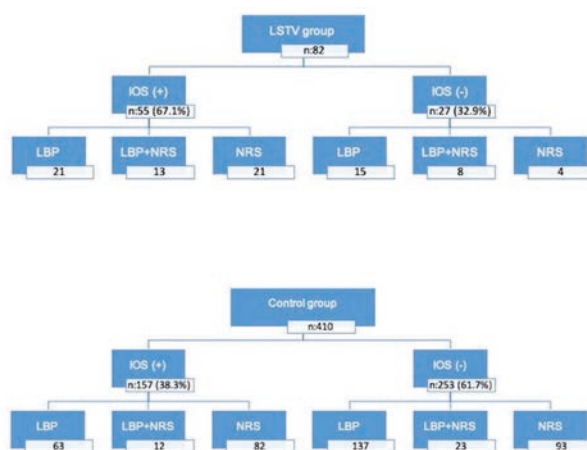
### Ethical Committee

Ethics committee approval was received for this study from Bolu Abant Izzet Baysal University Clinical Research Ethical Committee on 9 October, 2019 (Decision No: 2019/263).

### RESULTS

The evaluation of 492 lumbar MRI revealed that 82 patients had LSTV with a prevalence of 16.6%. Prevalence of lumbarization and sacralization was found 9.3% and 7.3%, respectively. The mean ages were 49.7 (SD 14.8, range 16-77) and 50.3 (SD 15.1, range 15-89) in LSTV and control groups, respectively. There were 35 males (%42.7) and 47 females (%57.3) in LSTV group, 179 males (%43.6) and 231 females (%56.4) in control group.

The number of patients with and without IOS in two groups according to symptoms are shown in (Figure 2).



**Figure 2:** The number of patients with and without IOS in two groups according to symptoms.

There was no significant difference in the prevalence of spondylolisthesis in LSTV group when compared with the control group. MC type 2 and IOS were detected more common in the patients with LSTV ( $p < 0.001$ ) (Table 1).

**Table 1:** Comparison of degenerative findings between the LSTV and control groups.

	LSTV (n=82)	Control (n=410)	P value
Spondylolisthesis	16 (%19.1)	62 (%15.1)	0.132
MC type 1	8 (%9.7)	39 (%9.5)	0.948
MC type 2	35 (%42.7)	118 (%28.7)	<0.001*
MC type 3	3 (%3.6)	14 (%3.4)	0.765
IOS	55 (%67.1)	157 (%38.3)	<0.001*

\*: p - value of statistical significance. LSTV: Lumbosacral transitional vertebra.

IOS prevalence was similar in lumbarized and sacralized groups. We detected IOS at 61, 39 and 249 lumbar disc levels in lumbarized, sacralized and control groups, respectively. IOS prevalence at L4-5 in sacralized patients, and at L5-S1 in lumbarized patients was found significantly higher than other levels in each of same groups. IOS presence in L4-5 level was significantly higher in patients with sacralization than the control group ( $p=0,001$ ). Similarly, IOS presence in L5-S1 level was significantly higher in patients with lumbarization than the control group ( $p=0,03$ ) (**Table 2**).

**Table 2:** The distribution of IOS in the lumbar levels in lumbarized, sacralized and control groups.

Lumbarization (n=46)		Sacralization (n=36)		Control (n=410)	
Level	IOS (+)	Level	IOS (+)	Level	IOS (+)
L1-2	5 (%10.8)	L1-2	3 (%8.3)	L1-2	19 (%4.6)
L2-3	8 (%17.4)	L2-3	7 (%19.4)	L2-3	38 (%9.2)
L3-4	8 (%17.4)	L3-4	8 (%22.2)	L3-4	48 (%11.7)
L4-5	10 (%21.7)	L4-5	19* (%52.7)	L4-5	88 (%21.4)
L5-S1	29* (%63.0)	L5-S1	2 (%5.5)	L5-S1	101 (%24.6)
All levels	61	All levels	39	All levels	294

\*: p-value of statistical significance <0.05 compared to other levels in the same group. IOS: Intervertebral osteochondrosis.

The patient number with low back pain (LBP) in LSTV group was 57 (%69.5), which was significantly higher than 235 patients (%57.3) with LBP, in control group (LBP) ( $p=0.04$ ). On the other hand, nerve root symptoms (NRS) were seen in 46 (%56) and 210 (%51.2) patients in LSTV and control groups, respectively. There was no significant difference between rates of NRS in two groups ( $p=0.42$ ). Moreover, the mean ages of patients with LBP were significantly lower, regardless of with or without IOS, in LSTV group (**Table 3 and 4**).

**Table 3:** Symptom distribution of the study population.

Group	Symptoms	IOS (+)		IOS (-)	
		LBP	NRS	LBP	NRS
LSTV	Number of patients (%)	34 (61.8%)	34 (61.8%)	23 (85.2%)	12 (44.4%)
Control	Number of patients (%)	75 (47.8%)	94 (59.9%)	160 (63.2%)	116 (45.8%)

IOS: Intervertebral osteochondrosis. LSTV: Lumbosacral transitional vertebra. LBP: Lower Back Pain. NRS: Nerve Root

Symptoms.

**Table 4:** Distribution of the mean ages of patients according to symptoms,

Group	Symptoms	IOS (+)		IOS (-)	
		LBP	NRS	LBP	NRS
LSTV	Mean Age	50.8	57.7	32.9	42.75
Control	Mean Age	57.7	61.4	41.5	46.4
P value		0.013*	0.131	0.005*	0.069

\*: p-value of statistical significance <0.05. IOS: Intervertebral osteochondrosis. LSTV: Lumbosacral transitional vertebra. LBP: Lower Back Pain. NRS: Nerve Root Symptoms.

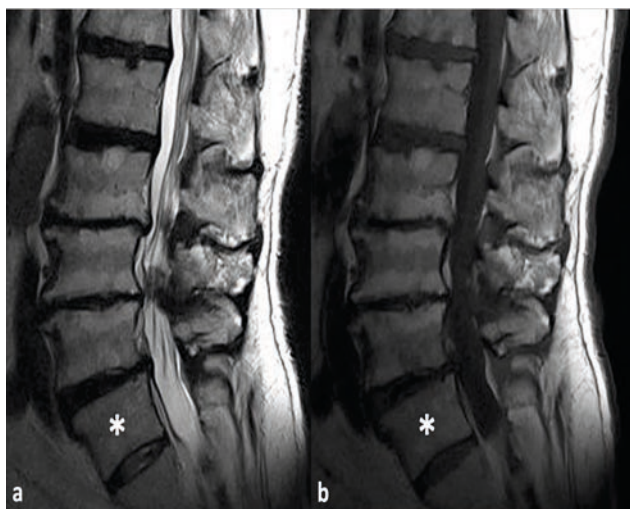
## DISCUSSION

We detected that IOS and MC type 2 were more common in the LSTV group. The difference in prevalence of spondylolisthesis between LSTV and the control groups, was not significant. There was no significant difference between MC Type 1 and Type 3 in the groups. The findings obtained in the present study suggested that LSTV is associated with the degeneration in the disc as well as end plates of the vertebral body.

Relation of LSTV with spinal instability is controversial. Dar and Peled reported that LSTV and spondylolisthesis were not related (19). In the present study, spondylolisthesis is more common in LSTV group; however, difference between the control group and LSTV group was not significant. However, Aihara et al. conducted a study on 70 cadavers and reported that a thin and weak iliolumbar ligament in the patients with LSTV might be associated with spinal instability and early disc degeneration (8). Furthermore, spinal instability is not a constant process and might be improved with treatment or spontaneously. Toyone et al. (20) indicated the association of MC type 1 with segmental instability and stated that MC type 2 were more common in the patients with stable degenerative disc disease. Braithwaite et al. reported that MC type 1 and type 2 present different stages of same pathological process; Braithwaite et al. (21) and Mitra et al. (22) stated that MC type 1 might transform to MC type 2 in time, after treatment. We found that there is not a significant difference for MC type 1 between LSTV group and the control group; however, we detected MC type 2 is more prevalent in the patients with LSTV. Accordingly, even LSTV might be associated with spinal instability in earlier period, instability might disappear, and spinal degenerative changes might become significant.

The association of LSTV with disc degeneration was demonstrated well. Louma et al. detected that LSTV accelerated the degeneration of the disc at upper level and decelerated the degeneration of the disc at lower level (3). Aihara et al. (8) detected the iliolumbar ligament as the cause of early disc degeneration. Vergauwen et al. (23) reported that disc degeneration increased

significantly at upper level of transitional vertebra. According to the lumbar disc nomenclature published in 2014, disc degeneration is a confusing definition, and causes difficulty to differentiate normal aging and pathological processes. Resnick and Niyagama (24) demonstrated that the condition which was previously identified by Schmorl and Junghans (25) indicates two distinct conditions of intervertebral disc. Spondylosis deformans affects the annulus fibrosus and adjacent apophysis whereas IOS affects the nucleus pulposus and end plates of the vertebral body and might be associated to fissure and atrophy in annulus fibrosus (15). We found that IOS prevalence was 67% which was significantly higher in LSTV group than control group, in which IOS prevalence was 38% (**Figure 3**).

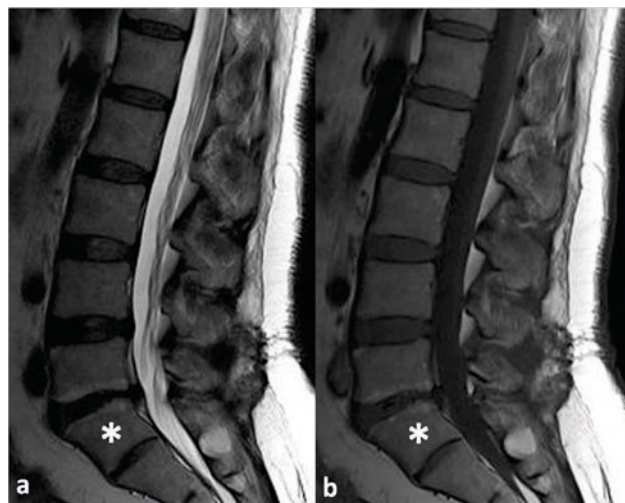


**Figure 3:** Sagittal T2W(a) and T1W(b) images of lumbar MRI of a 54 years old male patient with transitional L5 vertebra (asterisk). Severe degeneration due to IOS, MC type 2 and bulging discs are observed at 3 levels above L4-5 level. On the other hand, L5-S1 disc has a normal signal and there are not any degenerative changes at this level.

The intervertebral disc was designed to transmit the load. A normal disc acts like a sac filled with liquid and transmits the load to disc surfaces and end plates of vertebral bodies (26). The pathological degeneration occurred in the disc decreases the abnormal motion of the spine, which is called instability, rather than increase the motion (27, 28). Murata et al. reported that angular and translational motions increase in normal or slightly degenerated discs; however, motion decreases in significantly degenerated discs (29). Although a weak iliolumbar ligament in LSTV presents a disposition to segmental spinal instability at upper level, the mobility of the spine decreased by the early degeneration

developed in time. There are some opinions suggesting that increased mobility appeared due to LSTV might lead to early degeneration in facet joints (2, 8, 23). The findings obtained in our study indicate that such degeneration is not limited with the disc and affects the end plates where the load is transmitted. Therefore, IOS might be resulted from a process that aimed to compensate the segmental instability, which is associated to LSTV.

Furthermore, IOS was detected most at L4-5 level in the sacralized group (47%; 29/61), and at L5-S1 level in the lumbarized group (48%; 19/39); IOS was detected most prevalent at upper levels adjacent to LSTV, and it might appear earlier (**Figure 4**).



**Figure 4:** Sagittal T2W(a) and T1W(b) images of lumbar MRI of a 28 years old female patient with transitional S1 vertebra (asterisk). In this patient, whose age is relatively young for lumbar degeneration, in the upper adjacent level to the transitional S1 vertebra, degeneration due to IOS, MC type 2 and bulging disc are observed.

IOS at L4-5 level in the sacralized group, and L5-S1 in the lumbarized group is significantly higher than the control groups at same level and other levels in the same groups.

Although there are contradictory reports on association of LSTV with LBP, the general opinion is that LSTV might be the cause of LBP, under certain conditions. Louma et al. reported that they did not find any association between LSTV and LBP in middle-aged men (3). Tini et al. (30) reported that there is not any correlation between LSTV and LBP in their series consisting of 4,000 patients. However, Konin and Walz (1) reported in their review that despite conflicting reports, LSTV causes LBP in case of abnormal load on the facet joints, disc herniation or nerve root compression. Gopalan and Yerramshetty

(31) investigated the association between LSTV and LBP targeting specific populations in previous studies, and they reported that age, gender, facet arthrosis, segmental instability, traction spurs, osteophytes, stenosis at disc height, degenerative spondylolisthesis and degenerative scoliosis were ignored; and if the factors stated above are regarded, LSTV and LBP are associated. We found that frequency of LBP was higher, and the patients with LBP were significantly younger in LSTV group than control group. We thought this is associated with the report of Mulholland RC, which stated the disc may abnormally transmit the load to the end plates, and this may lead to the pain because of high load focuses appeared (32). Since LSTV is a congenital abnormality that toughens the motion and alters the load transmission in lumbosacral region, abnormal load transmission might be symptomatic earlier in these patients.

There are certain limitations of our study. First, we could not evaluate asymptomatic population because of the retrospective study design. Second, occupation and physical work history of the patient groups were not evaluated. Third, although there are studies suggesting the success of vertebral body count method used to determine LSTV at sagittal plane, there are some limitations. In our study, LSTV was diagnosed by cranio-caudal count method from C2 in WSL; this method has some limitations depending on thoracolumbar segmental distribution variations and thoracolumbar transitional vertebrae.

In conclusion, prevalence of IOS in LSTV increases, particularly at one level above to LSTV. Furthermore, prevalence of MC type 2 increased due to the degeneration on end plates of the vertebral body, in LSTV. The abnormal load transmission resulting from LSTV, might be associated with LBP. Considering the important role of nucleus pulposus and end plates inside the disc on carrying the load of spinal column, such degeneration may appear to compensate the congenital segmental instability due to transitional vertebra.

## REFERENCES

1. Konin GP, Walz DM. Lumbosacral transitional vertebrae: classification, imaging findings, and clinical relevance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;10:1778-86.
2. Elster AD. Bertolotti's syndrome revisited. Transitional vertebrae of the lumbar spine. *Spine.* 1989;14(12):1373-77.
3. Luoma K, Vehmas T, Raininko R et al. Lumbosacral transitional vertebra: relation to disc degeneration and low back pain. *Spine.* 2004;29:200-5.
4. Wigh RE, Anthony Jr HF. Transitional lumbosacral discs. Probability of herniation. *Spine.* 1981;6(2):168-71.
5. O'Driscoll CM, Irwin A, Saifuddin A. Variations in morphology of the lumbosacral junction on sagittal MRI: correlation with plain radiography. *Skeletal Radiology.* 1996; 25(3):225-30.
6. Desmond PM, Buirski G. Magnetic resonance appearances of developmental disc anomalies in the lumbar spine. *Australasian Radiology.* 1993;37(1):26-9.
7. Jönsson B, Strömqvist B, Egund N. Anomalous lumbosacral articulations and low-back pain. Evaluation and treatment. *Spine.* 1989;14(8):831-4.
8. Aihara, T, Takahashi K, Ogasawara A, et al. Intervertebral disc degeneration associated with lumbosacral transitional vertebrae: a clinical and anatomical study. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87(5): 687-91.
9. Avimadje M, Goupille P, Jeannou J, et al. Can an anomalous lumbo-sacral or lumbo-iliac articulation cause low back pain? A retrospective study of 12 cases. *Revue du Rhumatisme (English ed.).* 1999;66(1):35-9.
10. Santavirta S, Tallroth K, Ylinen P, et al. Surgical treatment of Bertolotti's syndrome. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery.* 1993;112(2):82-7.
11. Brault et al. Partial lumbosacral transitional vertebra resection for contralateral facetogenic pain. *Spine.* 2001;26(2): 226-9.
12. Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, et al. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *The Spine Journal.* 2014;14(11):2525-45.
13. Carrino JA, Campbell Jr PD, Lin DC, et al. Effect of spinal segment variants on numbering vertebral levels at lumbar MR imaging. *Radiology.* 2011;259(1):196-202.
14. Lian J, Levine N, Cho W. A review of lumbosacral transitional vertebrae and associated vertebral numeration. *European Spine Journal.* 2018;27(5):995-1004.
15. Tokgoz N, Ucar M, Erdogan AB, et al. Are spinal or paraspinal anatomic markers helpful for vertebral numbering and diagnosing lumbosacral transitional vertebrae?. *Korean Journal of Radiology.* 2014;15(2):258-66.
16. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988:193-199.

17. Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, et al. Imaging of degenerative disk disease. *Radiology*. 1988; 168(1):177-86.
18. Kalichman L, Hunter DJ. Diagnosis and conservative management of degenerative lumbar spondylolisthesis. *European Spine Journal*. 2008;17(3):327-35.
19. Dar G, Peled N. The association between sacralization and spondylolisthesis. *Anatomical Science International*. 2014;89(3):156-60.
20. Toyone T, Takahashi K, Kitahara H, et al. Vertebral bone-marrow changes in degenerative lumbar disc disease. An MRI study of 74 patients with low back pain. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1994;76(5):757-64.
21. Braithwaite I, White J, Saifuddin A, et al. Vertebral end-plate (Modic) changes on lumbar spine MRI: correlation with pain reproduction at lumbar discography. *European Spine Journal*. 1998;7(5):363-8.
22. Mitra D, Cassar-Pullicino N, McCall IV. Longitudinal study of vertebral type-1 end-plate changes on MR of the lumbar spine. *European Radiology*. 2004;14(9):1574-81.
23. Vergauwen S, Parizel PM, van Breusegem L, et al. Distribution and incidence of degenerative spine changes in patients with a lumbo-sacral transitional vertebra. *European Spine Journal*. 1997; 6(3):168-172.
24. Resnick D, Niwayama G (Edited by). *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. 3rd Edition, Philadelphia: WB Saunders Company. 1995: 1372-1462.
25. Schmorl G, Junghanns H (Edited by) *The human spine in health and disease*. 2nd. New York: Grune and Stratton. 1971:141-148.
26. McNally DS, Adams MA. Internal intervertebral disc mechanics as revealed by stress profilometry. *Spine*. 1992; 17(1):66-73.
27. Fujiwara A, Tamai K, An HS, et al. Orientation and osteoarthritis of the lumbar facet joint. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2001; (385):88-94.
28. Yoshida H, Fujiwara A, Tamai K, et al. Diagnosis of symptomatic disc by magnetic resonance imaging: T2-weighted and gadolinium-DTPA-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging. *Clinical Spine Surgery*. 2002;15(3):193-8.
29. Murata M, Morio Y, Kuranobu K. Lumbar disc degeneration and segmental instability: a comparison of magnetic resonance images and plain radiographs of patients with low back pain. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 1994;113(6):297-301.
30. Tini PG, Wieser C, Zinn WM. The transitional vertebra of the lumbosacral spine: its radiological classification, incidence, prevalence, and clinical significance. *Rheumatology*. 1977;16(3):180-5.
31. Gopalan B, Yerramshetty JS. Lumbosacral transitional vertebra-related low back pain: resolving the controversy. *Asian Spine Journal*. 2018;12(3):407.
32. Mulholland RC. The myth of lumbar instability: the importance of abnormal loading as a cause of low back pain. *European Spine Journal*. 2008;17(5):619-25.

## ACİL SERVİSE BAŞVURAN GERİATRİK HASTA POPULASYONUN GENEL ÖZELLİKLERİ

### GENERAL CHARACTERISTICS OF THE GERIATRIC PATIENT POPULATION IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Begüm ÖKTEM<sup>1</sup>, Fatih ÜZER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kastamonu Devlet Hastanesi Acil Tıp Bölümü

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

#### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmada bir devlet hastanesi acil servisine başvuran 65 yaş ve üstü hastaların genel özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Kastamonu Devlet Hastanesi (KDH) Yetişkin Acil Servisi'ne 01.01.2018 – 31.12.2018 tarihleri arasında başvuran 65 yaş ve üstü hastaların geriye dönük kayıtları incelendi. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), uluslararası hastalık kodu (ICD) tanıları, mevsime göre acil servis başvuruları, en sık konsültasyon istenen branşlar ve hastaneye yatış oranları değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya 65 ve yaş üstündeki tüm hastalar dahil edildi.

**BULGULAR:** Çalışmanın yapıldığı tarihte KDH yetişkin acil servisine 87732 hastanın 159132 defa başvuru yaptığı tespit edildi. Hastaların % 17,4 (15224)'ü başvuruların ise %16,8 (26769)'i 65 yaş ve üstü hasta popülasyonuna aitti. Çalışmaya ortalama yaşı 74,6±7,6 olan, %54,7 (8342)'si kadın, %45,2 (6882) erkek hasta dâhil edildi. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre olguların %55,0 (8413)'i erken yaşlılık, %31,1 (4759)'i yaşlılık ve %13,8 (2110)'u ileri yaşlılık kategorisinde idi. Tüm yaşlılık kategorilerinde en sık başvuru kadın hastalarda gözlemlendi. En sık başvuru nedenleri sıklık sırasına göre (ICD kodlarına göre) kas iskelet sistemi hastalıkları, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları ve travmalar olarak tespit edildi. Tüm başvuruların %30,1 (8074)'ine konsültasyon istenmişti. Hastaların %25,1 (3845)'nin bir kez acil servis başvurusu bulunurken, %74,9 (11437)'unun birden çok (2-45 kez) acil servis başvurusu vardı.

**SONUÇ:** 65 yaş ve üstü geriatrik popülasyonda, en sık acil servise başvuru nedenleri kas iskelet sistemi rahatsızlıklarına bağlı olmaktadır. Acil servise başvuran yaşlı hastaların önemli bir kısmı (%79,4) ayaktan basit müdahaleler ile taburcu olabilmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Geriatrik popülasyon, Geriatrik değerlendirme, Acil servis.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In this study, it was aimed to evaluate the general characteristics of patients aged 65 and over who applied to the emergency department of a state hospital.

**MATERIAL AND METHODS:** In this study, records of patients aged 65 and over who applied to Emergency Department of Kastamonu State Hospital between 01.01.2018 and 31.12.2018 were reviewed retrospectively. Demographic features of patients (age, gender), diagnosis according to international disease code (ICD), seasonal distribution, most frequently consulted branches and hospitalization rates were evaluated. All patients over 65 years old were included in the study.

**RESULTS:** During the study period, 87732 patients were admitted to the emergency department of Kastamonu State Hospital, with a total number of 159132 admissions. 17.4% (15224) of the patients and 16.8% (26769) of the applications belonged to the 65-year-old and older patient population. 8342 (54.7%) female and 6882 (45.2%) male patients with a mean age of 74.6 ± 7.6 were included in the study. According to WHO categorization, 55.0% (8413) of the cases were in the youngest-old category, 31.1% (4759) were in the middle-old category and 13.8% (2110) were in the oldest-old category. The most common application was observed in female patients in all age categories. The most common reasons for admission were, according to the frequency in decreasing order (depending on ICD codes), musculoskeletal system diseases, gastrointestinal system disorders, and traumas. Consultation was requested for 30.1% (8074) of all admissions. While only 25.1% (3845) of the patients had one emergency department admission, 74.9% (11437) had multiple (2-45 times) emergency department admissions.

**CONCLUSIONS:** In the geriatric population aged 65 and over, the most common reason for admitting to the emergency department is musculoskeletal diseases. The majority of elderly patients (79.4%) can be discharged with simple outpatient interventions.

**KEYWORDS:** Geriatric population, Geriatric evaluation, Emergency department.

**Geliş Tarihi / Received:** 05.05.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 27.08.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm. Dr. Fatih ÜZER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**E-mail:** uzerfatih@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0003-0320-8563, 0000-0001-9318-0458

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (19.04.2019-5/5).

## GİRİŞ

Yaşlılık insan yaşamının geri dönüşümsüz bir süreci olarak kabul edilmektedir. Birleşmiş Milletler (BM) yaşlılığı 60 yaş ve üzeri olarak tanımlarken, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kronolojik bir sınır belirleyip 65 yaş ve üstünü yaşlı olarak tanımlamaktadır (1). DSÖ 2050 yılına doğru 60 yaş ve üzeri insan sayısının iki katına çıkacağını öngörmektedir (2). Japonya'da 2050 yılında nüfusun %32'sinin yaşlı olması beklenmektedir (3). Bu nedenle, gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de sürekli artan yaşlı nüfusa yönelik sağlık hizmet çalışmaları artmaktadır. Yaşlı nüfusun artması, bu özel popülasyonun sorunlarını daha iyi algılamayı gerekli kılmıştır.

Acil servislere başvuran 65 yaş ve üstü hasta sayısı her geçen gün artış göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda yaşlı hastaların acil servis başvuru oranları %9-19 olarak bildirilmiştir (4 - 6). Amerika Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS) verilerine göre acil servise başvuran yaşlıların %55,8'i 75 yaş ve üzerindedir (7). Bu kalabalık hasta popülasyonuna uygun hizmet vermek ve gelecekte kaynakların daha olumlu kullanılması adına planların yapılması son derece önem arz etmektedir.

Acil servise başvuran yaşlı hastaların demografik özelliklerini, başvuru nedenlerini, tanı dağılımlarını, eşlik eden hastalıklarını, acil servise kalış sürelerini ve sonuçlarını (yatış, taburcu, sevk, ölüm vb.) ortaya koymanın yaşlılara verilen hizmetin neresinde olduğumuzu gösterebileceği ve hizmet kalitesini artırmaya yönelik çabalarımıza yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada; Kastamonu Devlet Hastanesi (KDH) Acil Servisine başvuran yaşlı hastaların, başvuru nedenlerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipte olan bu çalışmada 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında KDH Erişkin Acil Servisi'ne başvuran 65 yaş ve üstü hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), uluslararası hastalık kodu (ICD) tanıları, mevsime göre acil servis başvuruları, başvuru saati, en sık konsülte edildikleri branşlar ve hastaneye yatış oranları değerlendirilmeye alındı. Ayrıca hastaların yatışları klinikler tespit edildi.

Hastalar erken yaşlılık (65 -74 yaş ), yaşlılık (75-84 yaş) ve ileri yaşlılık (85 yaş ve üzeri) şeklinde üç gruba ayrıldı (8). Gruplar arasında demografik veriler, başvuru tanıları ve yatış durumları gibi parametreler karşılaştırıldı. Çalışmaya 65 yaş ve üstündeki tüm hastalar dahil edilmiş, 65 yaşın altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tekrarlayan başvurusu olan hastaların tüm başvuruları değerlendirmeye alındı.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler, "SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 11.5.0" paket programı kullanılarak değerlendirildi ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi. Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%) cinsinden, sürekli veriler ise ortalama±standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenler arasındaki istatistiksel değerlendirme için çapraz tablo istatistiklerinden ki-kare, Fisher'in kesin ve Likelihood Ratio test istatistiği kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında ise bağımsız iki grup t testi (Independent Samples t test) kullanıldı.

## Etik Kurul

Çalışmanın etik kurul onayı Karabük Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.04.2019 tarihinde 5/5 no'lu karar ile alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı tarihte KDH yetişkin acil servisine 87732 hastanın 159132 defa başvuru yaptığı tespit edildi. Hastaların % 17,4 (15224)'ü başvuruların ise %16,8 (26769)'i 65 yaş ve üstü hasta popülasyonuna aitti. Çalışmaya dahil edilen hastaların %25,1 (3845)'nin bir kez acil servis başvurusu bulunurken, %74,9 (11437)'unun birden çok (2-45 kez) acil servis başvurusu vardı.

Çalışmaya ortalama yaşı  $74,6 \pm 7,6$  olan, % 54,7 (8342)'si kadın, %45,2(6882)erkek hasta dâhil edildi. DSÖ'ye göre olguların %55,0 (8355)'i erken yaşlılık, %31,1 (4759)'i yaşlılık ve %13,8 (2110)'u ileri yaşlılık kategorisinde idi. Tüm yaşlılık kategorilerinde en sık başvuru kadın hastalarda gözlemlendi. En sık başvuru nedenleri sıklık sırasına göre ( ICD kodlarına bağlı olarak) kas iskelet sistemi hastalıkları, gastro-intestinal

sistem rahatsızlıkları ve travmalar olarak tespit edildi. Mevsimlere göre en sık yaz mevsiminde, mesai saatlerine göre ise en sık 08.00 - 16.59 saatleri arasında acil servise başvuru yapıldığı gözlemlendi. Hastaların genel dağılımı **Tablo 1**'de, ICD kodlarının ayrıntılı dağılımı ise **Tablo 2**'de verilmiştir.

**Tablo 1:** Hastaların genel dağılımı

ICD tanısı (en sık 5 tanı)	Tüm başvurular % (n)
1. M79	8,9 (2386)
2. R06	8,8 (2376)
3. R10	6,6 (1780)
4. R07	5,3 (1431)
5. W19	5,1 (1370)
Konsültasyon (en sık 5 branş)	
Kardiyoloji	5,3 (1439)
Dahiliye	4,5 (1220)
Nöroloji	3,9 (1068)
Göğüs hastalıkları	3,8 (1038)
Ortopedi	2,7 (748)
Taburcu	79,4 (21274)
Sevki	2,1 (568)
Exitus	0,4 (128)
Yatış	17,9 (4799)
İlkbahar	24,3 (6511)
Yaz	27,6 (7415)
Son bahar	23,9 (6411)
Kış	24,0 (6432)
Başvuru saati	
00.00-07.59	11,4 (3048)
08.00-16.59	51,8 (13867)
17.00-23.59	26,8 (9854)

M79: Diğer yumuşak doku bozuklukları, başka yerde sınıflanmamış, R06: Solunum anormallikleri, R10: Abdominal ve pelvik ağrı, R07: Boğaz ve göğüs ağrı, W19: Düşme, tanımlanmamış

**Tablo 2:** ICD kodlarının alt kırımına göre dağılımı

ICD Kodu	ICD kodu (alt kırım)	% (n)
M79 (n=2386)	M79.9 (Yumuşak doku bozukluğu, tanımlanmamış)	36,7 (876)
	M79.1 (Miyalji)	18,4 (439)
	M79.19 (Miyalji, yer tanımlanmamış)	14,6 (349)
	M79.8 (Yumuşak doku bozuklukları diğer, tanımlanmamış)	7,3 (174)
	Diğer	23,0 (548)
R06 (n=2376)	R06.0 (Dispne)	99,9 (2370)
	Diğer	0,01 (6)
R10 (n=1780)	R10.4 (Karın ağrısı diğer ve tanımlanmamış)	98,8 (1759)
	Diğer	0,2 (21)
R07 (n=1431)	R07.4 (Göğüs ağrısı, tanımlanmamış)	85,9 (1229)
	R07.3 (Göğüs ağrısı, Diğer)	13,6 (194)
	Diğer	0,5 (8)
W19 (n=1370)	W19	100 (1370)

M79: Diğer yumuşak doku bozuklukları, başka yerde sınıflanmamış, R06: Solunum anormallikleri, R10: Abdominal ve pelvik ağrı, R07: Boğaz ve göğüs ağrı, W19: Düşme, tanımlanmamış

65 yaş ve üstü hasta başvurularının %30,1 (8074)'ine konsültasyon istendi. Bu konsültasyonların dağılımına bakıldığında; %67,6 (5466)'sı dahili branşlardan (sıklık sırasına göre kardiyoloji, dahiliye, nöroloji, göğüs hastalıkları), %32,4 (2608)'ü cerrahi branşlardan (sıklık sırasına göre ortopedi, genel cerrahi, beyin ve sinir cerrahisi) olduğu görüldü. Konsültasyon istenen bölümlerin hastaneye yatış oranları açısından dahili branşlarda nöroloji (%75,1), enfeksiyon hastalıkları (%68,1) ve kardiyoloji (%64,6) ilk üç sırada yer alırken; cerrahi branşlarda bu sıralama; göğüs cerrahisi (%77,5), beyin ve sinir cerrahisi (%69,5) ile üroloji (%53,2) şeklideydi. İstenen konsültasyon sonucu hastaneye yatış yapılan bölümler **Tablo 3**'te gösterildi.

**Tablo 3:** Konsültasyon istenen branş ve hastaneye yatış oranlarının dağılımı

Bölüm	İstenen konsültasyon sayısı/ Hastane yatışı	Hastane yatış yüzdesi (%)	
Dahili branşlar			
Dahiliye	1220/716	58,6	
Göğüs hastalıkları	1038/648	62,4	
Nöroloji	1068/803	75,1	
Kardiyoloji	1439/931	64,6	
Enfeksiyon hastalıkları	323/220	68,1	
Diğer	378/325	86,7	
Cerrahi branşlar			
Ortopedi	748/299	39,9	
Genel cerrahi	748/286	38,2	
Beyin ve sinir cerrahisi	207/144	69,5	
Üroloji	182/97	53,2	
Göğüs Cerrahisi	160/124	77,5	
Kalp damar cerrahisi	147/42	28,5	
Diğer	416/27	6,4	
Toplam	Tüm branşlar	8074/4662	57,7

Acil servise başvuran 65 yaş ve üstü hastaların %17,4 (4662)'ü hastaneye yattığı, %2,1 (568)'i ileri tetkik ve tedavi amaçlı bir üst merkeze sevk olduğu ve %0,4 (128)'ü ise acil serviste exitus olduğu tespit edildi. Yaşlılık kategorisine göre dağılımlar **Tablo 4**'te verildi.

**Tablo 4:** Hastaların yaşlılık kategorisine göre karşılaştırılması

ICD tanısı (en sık 5 tane)	65-74 yaş (başvuru: 14440) (%n)	75-84 yaş (başvuru: 8614) (%n)	85 ve üzeri (başvuru: 3715) (%n)	p
1.M79	10,5 (1526)	7,5 (652)	5,5 (208)	<0.001
2.R06	7,2 (1050)	10,4 (900)	11,4 (426)	<0.001
3.R10	6,3 (913)	3,1 (270)	1,5 (58)	<0.001
4.R10	6,1 (892)	7,1 (612)	7,4 (276)	0.006
5.R07	5,4 (784)	5,3 (463)	4,9 (184)	0.86
Konsültasyon (en sık 5 branş)				<0.001
1.Kardiyoloji	3,8 (563)	6,5 (561)	8,4 (315)	<0.001
2.Dahiliye	2,9 (423)	5,5 (477)	8,6 (320)	<0.001
3.Nöroloji	2,7 (390)	4,8 (417)	7,0 (261)	<0.001
4.Göğüs hastalıkları	2,5 (365)	4,5 (395)	7,4 (278)	<0.001
5.Ortopedi	2,4 (354)	2,5 (219)	4,7 (175)	0.668
Taburcu	85 (12275)	76,3 (6574)	65,2 (2425)	<0.001
Sevki	1,5 (222)	2,4 (207)	3,7 (139)	<0.001
Exitus	0,2 (42)	0,5 (47)	1,2 (38)	0.004
Yatış	13 (1900)	20,7 (1786)	29,9 (1113)	<0.001

M79: Diğer yumuşak doku bozuklukları, başka yerde sınıflanmamış, R06: Solunum anormallikleri, R10: Akut üst solunum yolu enfeksiyonları, birden fazla ve tanımlanmamış yerler, R10: Abdominal ve pelvik ağrı, R07: Boğaz ve göğüs ağrı

## TARTIŞMA

Çalışmamızda KDH acil servisine yapılan başvuruların %16,8'ini 65 yaş ve üzeri kişilere ait olduğu gözlenmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda bu yaş grubunun acil servise başvuru oranı %9-23 arasında değiştiği görülmektedir (9 - 12). Yurt dışında yapılan çeşitli çalışmalarda yaşlı hastaların %15-27 arasında acil servise başvurduğu bildirilmiştir (4, 13). Çalışmalar arasında bu denli farklılıkların olması çalışma yapılan merkezin coğrafi konumu, nüfus dağılımı, sağlık alt yapısı gibi nedenlere bağlı olabilir.

Çalışmamızda acil servise başvuran hastaların %54,7'sini kadınlar oluşturmuştur. Çeşitli çalışmalarda 65 yaş ve üstü hastaların %51-59 arasında kadın cinsiyetin acil servise daha çok başvurduğu gözlenmiştir (9, 11, 14 - 16).

Çalışmamızda 65 yaş ve üstü hastaların en sık hastane başvuru nedenlerinin sırasıyla; kas iskelet sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları ve dolaşım sistemi hastalıkları olduğu saptandı. DSÖ 2015 raporuna göre; 2012 yılında düşük gelirli ülkelerde 60 yaş ve üstü yaşlılarda en sık görülen klinik durumlardan ikisi çalışmamızda olduğu gibi kas iskelet sistemi hastalıkları (sırt ve boyun ağrısı, düşme, osteoartrit) ve solunum sistemi hastalıklarıdır (2). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda geriatric hasta popülasyonunun acil servise en sık başvuru nedenleri; dolaşım sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları ve kas iskelet sistemi hastalıkları olduğu raporlanmıştır (9, 16). KDH acil servisine başvuran yaşlı hastaların %79,4'ü ayak-



tan taburcu olduğu, %17,9'u yatarak tedavi gördüğü, %0,4'ü ise ölümlerle sonuçlandığı gözlemlendi. Türkiye'de yapılan birçok çalışmada 65 yaş ve üstü hastaların %21-61'i yatarak tedavi gördüğü bildirilmiştir (6, 14, 15, 17). Çalışmamızda diğer çalışmalara göre yatan hasta sayısının az olmasının nedenlerinden biri çevresinde Ankara, Karabük, Zonguldak gibi şehirlerde 3. basamak hastanelerin olması ve daha komplike vakaların bu şehirlere direkt başvurusu sayılabilir.

Mevsimlere göre acil servis başvurularına bakıldığında yaz mevsiminde diğer mevsimlere oranla daha fazla başvurunun yapıldığı görüldü. Bunun nedenin normal zamanlarda tek başına acil servise gelemeyen yaşlı hastaların, yaz döneminde artan akraba/çocuk ziyaretleri sonrası acil servise getirilmesi olabilir.

Acil servisten taburcu olan hastaların bir kısmı belirli bir zaman sonra acil servise tekrar başvuru yapabilmektedir. Bu daha önceki mevcut şikayeti olabileceği gibi yeni gelişen bir şikayetine bağlı da olabilir. Literatürde acile tekrar başvuru oranı 65 yaş ve üstü hastalarda %10-50 arasında değişmektedir (18, 19). Çeşitli çalışmalarda ilk haftadaki tekrar başvuru %4,3, ilk aydaki başvuru %8-13, ilk 6 aydaki başvuru %50, ilk bir yıldaki başvuru ise %37-50 olarak saptanmıştır (20 - 23). Bizim çalışmamızda bir yıl içinde acil servise tekrar başvuru %74,9 olarak tespit edildi.

Çalışmamızda literatürden daha yüksek çıkmasının sebebi yaşadığımız şehirde yaşlı hastaların genellikle sosyal destekten yoksun olarak yaşantılarına devam etmesi, ailede bu yaş grubu ile ilgilenebilecek olan genç bireylerin ise büyük şehirlerde çalışıyor olmaları olabilir.

Çalışmamızda tüm başvuruların %30,1'ine konsültasyon istenmişti. En sık konsültasyon istenen dahili branşlar sırasıyla; kardiyoloji, dahiliye, nöroloji ve göğüs hastalıkları iken, en sık cerrahi branşlar; ortopedi, genel cerrahi ve beyin cerrahisi idi. Tüm branşlar içinde konsültasyon sonrası hasta yatış oranı en yüksek olan bölümler; göğüs cerrahisi, nöroloji ve beyin cerrahisi bölümleri olarak gözlemlendi. Türkiye'de ve dünyada yapılan çeşitli çalışmalarda sıralama ülkelerin coğrafik özellikleri, gelişmişlik seviyesine göre değişmekle beraber en sık konsültasyon istenen bölümler dahiliye, kardiyoloji, nöroloji ve

göğüs hastalıkları şeklinde bildirilmiştir (4, 9, 16, 17). Çalışmamızda yaş gruplarına bakıldığında konsültasyon istenme oranı ilerleyen yaşlarla birlikte artmaktaydı. Yaşla birlikte ek hastalıkların artması yaşlılarda mevcut akut duruma ek olarak kronik hastalıkları için de konsültasyon istenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Yaş grupları karşılaştırıldığında 85 ve üzeri grupta daha çok iç hastalıklarından konsültasyon istendiği saptandı. İleri yaşlarda eşlik eden hastalık oranının artması, bilişsel fonksiyonlardaki azalma, böbrek yetmezlikleri, elektrolit anormalliklerine yatkın oldukları bilinmektedir ve bu sonuç bunu desteklemektedir (12). Yaş arttıkça kas iskelet sistemi hastalıkları sebebiyle hastaneye başvurunun azaldığı, ancak solunumsal ve kardiyovasküler sistem hastalıkları sebebiyle hastaneye başvuruların arttığı görülmüştür. Bu da hasta yaşı ilerledikçe daha ciddi sebeplerle acil servise başvurdukları sonucu ortaya çıkabilir.

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı bulunmaktadır. Çalışmanın tek merkezli, karşılaştırma grubunun olmaması ve verilerin hastane otomasyon isteminden alınması önemli kısıtlılıklarıdır. Bu kısıtlılıklardan dolayı çalışmamız ülke bazındaki tüm acil servisler için genelleme yapılamaz. Bunun için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak 65 yaş ve üstü geriyatrik popülasyonda, en sık acil servise başvuru nedenleri kas iskelet sistemi rahatsızlıkları olmasına rağmen en fazla hastane yatışı gerektiren nedenler kardiyovasküler hastalıklar ve dahili (gastroenterolojik, hematolojik, onkolojik) problemlerdir. Acil servise başvuran yaşlı hastaların önemli bir kısmı (%79,4) ayaktan basit müdahaleler ile taburcu olabilmektedir. Hastanelerde bu hasta grupları için özellikli birimlerin oluşturulması multidisipliner yaklaşım açısından daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Men, Ageing and Health. Geneva: World Health Organization, 1999. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66941/WHO\\_NMH\\_NPH\\_01.2.pdf;jsessionid=...](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66941/WHO_NMH_NPH_01.2.pdf;jsessionid=...) Erişim 05.05.2021
2. World Health Organization. World Report on Ageing and Health. Luxembourg 2015.
3. Orimo H, Ito H, Suzuki T, et al. Reviewing the definition of "elderly". Geriatr Gerontol Int. 2006;6:149-58.

4. Strange GR, Chen EH, Sander AB. Use of emergency departments by elderly patients: projections from a multicenter database. *Ann Emerg Med.* 1992; 21: 819-24.
5. Durukan P, Çevik Y, Yıldız M. Evaluation of the elderly patients with abdominal pain in the emergency department. *Turk J Geriatr.* 2005;8(3):111-4.
6. Unsal A, Çevik AA, Metintaş S, ve ark. Emergency department visits by elder patients. *Turk j Geriatr.* 2003;6(3):83-8.
7. Loğoğlu A, Ayrık C, Köse A, ve ark. Analysis of Non-traumatic Elderly Patient Presentations to the Emergency Department. *Tr J Emerg Med.* 2013;13(4):171-9.
8. Tekin S, Kara F. Dünyada ve Türkiye'de yaşlılık. *Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Dergisi.* 2018;3(1):219-29.
9. Kılınç AS, Çatak B, Badıllıoğlu O, et al. Causes and consequences of the admission to the emergency department in elderly. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012;19(4):139-43.
10. Unsal A, Ayrancı U, Çevik A, et al. Use of Emergency Departments by elderly patients in a city of Western Turkey. *Eur J Emerg Med.* 2007;14:125-9.
11. Gülalp B, Aldinç H, Karagün Ö, et al. The complaint and outcome of geriatric patient in emergency department. *Türkiye Acil Tıp Dergisi.* 2009;9(2):737.
12. Bozkurt S, Atilla R, Türkçüer İ, ve ark. Yaşlı ve genç nüfusun acil yaklaşım farklılıkları. *Turk J Emerg Med.* 2006;6(1):1624.
13. Legramante JM, Morciano L, Lucaroni F, et al. Frequent use of emergency departments by the elderly population when continuing care is not well established. *PLoS One.* 2016;11(12):e0165939.
14. Kekeç Z, Koç F, Büyük S. Acil serviste yaşlı hasta yatışlarının gözden geçirilmesi. *Akademik Acil Tıp Dergisi.* 2009;8(3):214.
15. Özşaker E, Korkmaz FD, Dölek M. Acil Servise başvuran hastaların bireysel özelliklerinin ve başvuru nedenlerinin incelenmesi. *Turk J Geriatr.* 2011;14 (2):128-34.
16. Mert E. Geriatrik hastaların acil servis kullanımı. *Turk j Geriatr.* 2006;9(2):70-4.
17. Taymaz T. Acil polikliniğinden yatırılan geriatrik hastaların ayrıntılı irdelenmesi. *Akad Geriatri.* 2010;2:167-75.
18. Caplan GA, Brown A, Croker WD, et al. Risk of admission within 4 weeks of discharge of elderly patients from the emergency department—the DEED study. *Age and Ageing.* 1998;27(6):697-702.
19. McCusker J, Cardin S, Bellavance F, et al. Return to the Emergency Department among Elders: Patterns And Predictors. *Acad Emerg Med.* 2000;7:249-59.
20. Demircan A, Aygencel Bıkmaz ŞG, Kadı G, et al. Evaluation of the general characteristics of patients aged 85 years and above admitted to a university hospital emergency department. *Turk J Med Sci.* 2017;47(5):1393-402.
21. Vilpert S, Ruedin HJ, Trueb L, et al. Emergency department use by oldest-old patients from 2005 to 2010 in a Swiss university hospital. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:344.
22. Kennelly SP, Drumm B, Coughlan T, et al. Characteristics and outcomes of older persons attending the emergency department: a retrospective cohort study. *QJM.* 2014;107(12):977-87.
23. Graf E, Gianelli SV, Hermann FR, et al. Identification of older patients at risk of unplanned readmission after discharge from the emergency department—comparison of two screening tools. *Swiss Med Wkly.* 2012;141:13327.

# TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE İNTERNET BAĞIMLILIĞI, PROBLEMLİ SOSYAL MEDYA KULLANIMI, ANKSİYETE, DEPRESYON VE SOSYODEMOGRAFİK DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

## THE RELATIONSHIP BETWEEN INTERNET ADDICTION, PROBLEMATIC SOCIAL MEDIA USE, ANXIETY, DEPRESSION, AND SOCIODEMOGRAPHIC VARIABLES IN MEDICAL SCHOOL STUDENTS

Ahmet ÜZER, Betül KURTSES GÜRSOY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** İnternet kullanımı hayatı birçok alanda kolaylaştırırken, aşırı ve sık kullanımı ile ilişkili olumsuz sonuçları da artmaktadır. Bununla birlikte, internette geçirilen zamanların büyük kısmını oluşturan sosyal medyayı sık ve kontrolsüz kullanmanın olumsuz psikososyal sonuçları üzerine yapılan araştırmalar da dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın amacı, kesitsel olarak değerlendirilen üniversite öğrencilerinde İnternet Bağımlılığı (İB), Problemlü Sosyal Medya Kullanımı (PSMK), depresyon, anksiyete ve sosyodemografik özellikler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Araştırmamıza Sosyal Medya Bozukluğu Ölçeği (SMBÖ), İnternet Bağımlılığı Testi (İBT) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği'ni (HAD) dolduran 196 Tıp Fakültesi öğrencisi [122'si (% 62.2) kadın, yaş ortalaması 21.33 ± 1.92 yıl] katıldı.

**BULGULAR:** Sonuçlar, katılımcıların %26.5'inde orta düzeyde İB bulunduğunu, PSMK puanlarının (RO: 1.276, %95 GA: 1.187-1.372) ve düzenli sportif aktivite eksiliğinin (RO: 3.003, %95 GA: 1.107-8.144) İB için risk oluşturduğunu gösterdi. Çoklu doğrusal regresyon analizi ise İB'nin, PSMK puanları (%49 varyans) ve anksiyete (%6 varyans) tarafından bağımsız şekilde yordandığını gösterdi.

**SONUÇ:** Araştırmamızın sonuçları genç yetişkinlerde aşırı sosyal medya kullanımının ve anksiyetenin İB ile anlamlı ilişkili olduğunu göstermiştir. Düzenli spor alışkanlığının bedensel sağlığa olan katkısının yanında anksiyete ve bağımlılık gibi önemli psikiyatrik sorunlarla olan ilişkisinin daha iyi aydınlatılması, bağımlılık önleme programlarına katkı sağlayabilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** İnternet bağımlılığı, Problemlü sosyal medya kullanımı, Anksiyete, Depresyon.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** While Internet use makes life easier in many areas, the negative consequences associated with excessive and frequent Internet use increases. Meanwhile, research on the negative psychosocial consequences of frequent and uncontrolled use of social media, which constitutes most of the time spent on the Internet, also draws attention. The aim of this study is to examine the relationship between Internet Addiction (IA), Problematic Social Media Use (PSMU), depression, anxiety, and sociodemographic characteristics in a cross-sectional student population.

**MATERIAL AND METHODS:** A total of 196 Medical Faculty students (62.2% female, mean age 21.33 ± 1.92 y) who completed the Social Media Disorder Scale (SMDS), the Internet Addiction Test (IAT), and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) participated in our study.

**RESULTS:** The results showed that %26.5 participants had moderate IA and PSMU scores (OR: 1.276, %95 CI: 1.187-1.372) and lack of regular sportive activity (OR: 3.003, %95 CI: 1.107-8.144) were risk factors for IA. Multiple linear regression analysis showed that IA was predicted independently by PSMU scores (%49 variances) and anxiety (%6 variances).

**CONCLUSIONS:** The results of our study showed that excessive use of social media and anxiety were significantly associated with IA in young adults. In addition to the contribution of regular sports habits to physical health, better clarification of its relationship with important psychiatric problems such as anxiety and addiction may contribute to addiction prevention programs.

**KEYWORDS:** Internet addiction, Problematic social media use, Anxiety, Depression.

**Geliş Tarihi / Received:** 30.07.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 19.09.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÜZER

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı

**E-mail:** uzerahmet@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0003-2830-931X, 0000-0002-1261-0848

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ( 06.03.2020- 220/138).

## GİRİŞ

Artan internet kullanımı hayatımızın önemli bir parçası haline gelirken, dünya çapında bağlantı kurup her türlü bilgiye de kolaylıkla ulaşabilme imkanı sağladı. Akıllı telefonların ortaya çıkışı ile internete kolay erişim birçok avantajı beraberinde getirdi. Bununla birlikte, özellikle ergenler için aşırı ve kontrolsüz internet kullanımının olumsuz psikososyal sonuçları da dikkat çekmeye başladı (1). İnternet Bağımlılığı (İB) kavramı ilk olarak 1996 yılında davranışsal bir bağımlılık olarak kullanıldı, ancak aşırı internet kullanımının çeşitliliği ve bu aşırılıkların farklı etiyojileri ve klinik belirtileri temsil ettiği düşünülüğünden araştırmalar internet kullanımlarının içeriği üzerinde farklılaştı (2, 3). İB, internette oyun ve kumar oynama, sosyal medya kullanımı, video yayını gibi çeşitli biçimlerde farklılaşan geniş bir kavram olarak kabul edildi (4). Bu arada, birçok araştırma, davranışsal bağımlılıkların da davranış üzerinde aşırı meşguliyet, ruh halini düzeltme (zorlayıcı duygusal yaşantıları hafifletmek / azaltmak için davranışta bulunma), tolerans, yoksunluk belirtileri, çatışmalar ve depresme gibi geleneksel bağımlılık kriterleri ile karakterize edildiğini, geleneksel bağımlılıklarla benzer görüntüleme bulgularına sahip olduğunu vurguladı (5, 6). Sonuç olarak, davranışsal bağımlılıklar ile madde kullanımına bağlı bağımlılıklar arasındaki benzerlikler, bağımlılığın geleneksel tanımını değiştirmiştir (7). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının 5. Baskısında (DSM 5) Kumar Oynama Bozukluğu davranışsal bağımlılık olarak kabul edildi (8). Ayrıca, etiyojisi ve seyri ile ilgili sınırlı kanıtlar olmasına rağmen, İnternette Oyun Oynama Bozukluğu potansiyel bir davranışsal bağımlılık olarak DSM 5'e eklenmiş, Dünya Sağlık Örgütü tarafından da Uluslararası Hastalık Sınıflaması 11. Baskısına (ICD 11) davranışsal bir bağımlılık olarak dahil edilmiştir (7, 8). Bu bağımlılığın oluşmasında en çok öne sürülen etkenler depresyon, anksiyete, düşük benlik saygısı, heyecan arama davranışı ve yalnızlıktır (9). Aynı zamanda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), Sosyal Anksiyete Bozukluğu ve Majör Depresyon'un (MD) İB'ye eşlik ettiği saptanmıştır (10). Türkiye'de de İB son 20 yıldır birçok araştırmaya konu olmuş, kişilik özellikleri, psikolojik sonuçlar, psiko-sosyal değişkenler gibi birçok yönden araştırılmıştır (11, 12).

Problemlili Sosyal Medya Kullanımı (PSMK), bağımlılık benzeri semptomlarla karakterize edilen sosyal medya sitelerinin sorunlu kullanımını ifade eder. PSMK henüz tanı kılavuzlarına psikiyatrik bir tanı olarak dahil edilmemiş olsa da, olumsuz psikososyal sonuçları üzerine yapılan araştırmalar dikkat çekicidir (13).

Son yıllarda sosyal medya sitelerinin kullanımı dünya çapında katlanarak artmıştır (14). Sosyal medya siteleri bireylerin duygularını, düşüncelerini ve ilgi alanlarını paylaşmalarına ve başkalarıyla etkileşim kurmalarına olanak tanır (15). Günümüzde sanal dünyada güncel kalmak için sosyal ağlara bağlanmak adeta bir varoluş biçimidir (15). Kullanımlar ve doyumlar kuramı, belirli bir medyanın kullanım motivasyonlarını ve memnuniyetini inceleyen yaklaşımdır (16). Bu kurama göre, bilgiye erişim, çevrimiçi kendini sunma ve eğlenme amaçlı kullanım, sosyal medya kullanımını sürdüren en önemli motivasyonlar olarak görünmektedir (17). Ayrıca, Maslow'un temel ihtiyaçlar hiyerarşisinde olduğu gibi, sosyal medyanın güvenlik, ilişki ve kendini gerçekleştirme ihtiyaçlarını karşılamak için kullanıldığı da tartışılmıştır (18). Bununla birlikte, PSMK ise MD, DEHB, Anksiyete Bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklar ve uyku sorunları, psikosomatik belirtiler, dürtüsellik, düşük akademik performans, sosyal ilişki sorunları ve öznel iyi oluşun azalması gibi psikiyatrik belirtilerle ilişkilendirilmiştir (19 - 24). PSMK ile ilgili önde gelen teorik modellerden biri olan sosyal beceri modeli, PSMK'yı bireyin kendini ifade etme becerilerinin düşük olmasına ve yüz yüze iletişim yerine çevrimiçi sosyal etkileşimin tercih edilmesine bağlamaktadır (15, 25). Yukarıda bahsedildiği gibi birçok olumsuz psikolojik sonuçla ilişkilendirilen İB'nin PSMK ve sosyodemografik verilerle ilişkili olması beklenmekle birlikte aralarında önemli farklılıklar da olabilir. Bu çalışmanın amacı, PSMK ve İB yaşama olasılığı daha yüksek olan genç erişkinlerde İB, PSMK, anksiyete, depresyon ve sosyodemografik veriler arasındaki ilişkiyi birbirleri üzerindeki etkilerini kontrol ederek incelemektir (15, 26).

Bu çalışmanın hipotezleri:

1. İB ve PSMK arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişki vardır.
2. PSMK, anksiyete ve depresyon düzeylerinden bağımsız olarak İB riskini artırır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın katılımcıları Türkiye'de bir devlet üniversitesinde okuyan Tıp Fakültesi öğrencileridir. Yaklaşık 1000 öğrenciye çevrimiçi bir anket gönderildi, bunların 196'sı çalışmaya katılmayı onaylayarak anketlerin tamamını doldurdu. Katılım için herhangi bir ödeme yapılmadı. Dahil edilme kriterleri a)  $\geq 18$  yaş, b) Tıp Fakültesi öğrencisi olmak c) şu anda psikiyatrik tedavi görmemek, d) araştırmaya katılmayı kabul etmek. Öğrenciler, araştırmacılar tarafından oluşturulmuş sosyodemografik veri formu, İnternet Bağımlılık Testi (İBT), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD), ve Sosyal Medya Bozukluğu Ölçeği'ni (SMBÖ) doldurdular.

### Ölçüm Araçları

#### *Sosyodemografik form*

Araştırmacılar tarafından, katılımcılardan yaş, cinsiyet, ikamet yeri, gelir durumu, kronik hastalık öyküsü, anne ve baba eğitim seviyesi, sigara ve alkol kullanımı, sosyal klüp üyeliği, düzenli spor alışkanlığı verilerini sorgulayan sosyodemografik form geliştirildi.

#### *Sosyal Media Bozukluğu Ölçeği*

SMBÖ, DSM-5'teki İnternette Oyun Oynama Bozukluğu tanı ölçütleri kullanılarak geliştirilmiş, 9 maddeden oluşan ve tek boyuttan oluşan öz bildirim ölçeğidir. 5'li Likert tipi (1=Hiçbir zaman, 5=Her zaman) olarak Türkçe'ye uyarlanan formun geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarından elde edilen sonuçlar, SMBÖ'nin Türkçe formunun geçerli ve güvenilir olduğunu göstermektedir (27, 28).

#### *İnternet Bağımlılığı Testi*

İBT, her biri 1-5 arasında puanlanan 20 maddeden oluşan Likert tipi bir öz bildirim ölçeğidir. Katılımcıya psikolojik bağımlılık, kompulsif kullanım, geri çekilme ve okul veya iş, uyku, aile ve zaman yönetimi ile ilgili sorunları içeren sorular yöneltilir (29). Türkçe uyarlamasının geçerli ve güvenilir olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (Cronbach alpha coefficient: 0.90) (30). İBT'de 50'den fazla puan alan kişilerin, İnternet kullanımı nedeniyle sık sık sorun yaşadıkları düşünülmektedir. Toplam puanın 30 ve altı normal bir internet kullanımını gösterirken, 31 ile 49 arasındaki toplam puanlar hafif düzeyde ba-

ğımlılığı, 50-79 arası orta düzeyde bağımlılığı, 80 ve üzeri puanlar ise ciddi düzeyde internet bağımlılığını göstermektedir.

#### *Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği*

HAD, bireyin kaygı ve depresif belirtilerini ölçmeyi amaçlayan, 14 sorudan oluşan öz bildirim ölçeğidir. Tek rakamlı sorular anksiyete belirtilerini, çift rakamlı sorular ise depresyon belirtilerini sorgular. Anksiyete (HAD-A) ve depresyon (HAD-D) altölçek puanları ayrı ayrı hesaplanır. HAD, fiziksel koşullardan bağımsız olarak duygudurum belirtilerini tespit etmeyi amaçladığından, anksiyete ve depresif belirtilerin fiziksel belirtilerini içermez. Kronik hastalık kaynaklı olası bedensel psikiyatrik belirtileri sorgulamadığından, psikiyatrik tedavi almayan katılımcıların depresyon ve anksiyete düzeylerinin psikometrik ölçümünde öne çıkmaktadır. Türkçe formunun geçerli ve güvenilir olduğu saptanmış olup, kesme puanları kaygı alt ölçeği için 10, depresyon alt ölçeği için 7 olarak belirlenmiştir (31, 32).

#### **Etik Kurul**

Bu araştırma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06.03.2020 tarih ve 220/138 Karar No ile etik onay alınmış olup, araştırma yürütülürken Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

#### **İstatistiksel Analiz**

Tüm istatistiksel analizler için SPSS vn.20 yazılımı kullanıldı. Tüm tablolarda sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) değerleri, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. İnternet kullanıcıları orta düzey internet bağımlıları (İB > 50) ve diğerleri olarak iki kategoriye ayrıldı. Bu iki grubun kategorik değişkenlerle olan farklılık analizi Ki-kare testi ile hesaplandı. Etki büyüklüğü indeksi olarak Cramér's V ( $\omega$ ) değeri rapor edildi. Verilerin normallik dağılımları basıklık ve çarpıklık ( $>-1$ ,  $<1$ ) değerleri ile değerlendirildi. Psikometrik ölçek puanları arasındaki ilişki Pearson moment çarpım korelasyonu kullanılarak değerlendirildi. İBT'nin tahmin değişkenlerini hesaplamak için çoklu doğrusal (adimsal yöntem) ve lojistik regresyon (wald koşullu yöntem) analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyeleri  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

## BULGULAR

Araştırmaya katılmayı kabul ederek ölçeklerin tamamını dolduran 196 öğrencinin verileri analiz edildi. Katılımcıların yaş ortalamaları 21.33' tü ( $\pm 1.92$ ), 74'ü (%37.8) erkek ve 122'si (%62.2) kadından oluşuyordu. Mevcut çalışmanın sosyodemografik verileri ve psikolojik değişkenlerinin ortalamaları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Orta düzeyde İnternet bağımlılığı olan ve normal İnternet kullanıcıları olan katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve psikolojik değişkenlerinin karşılaştırılması

	Toplam (N = 196)		İnternet bağımlılığı		X <sup>2</sup>	p
	N (%)	Normal (n = 144)	Orta Düzey İB (n = 52)	X <sup>2</sup>		
Cinsiyet	Erkek 74 (37.8)	53 (36.8)	21 (40.4)	208		
	Kadın 122 (62.2)	91 (63.2)	31 (59.6)			
Sigara kullanımı	Yok 162 (82.7)	120 (83.3)	42 (80.8)	1.75		
	Var 34 (17.3)	24 (16.7)	10 (19.2)			
Kronik tıbbi hastalık	Yok 178 (90.8)	132 (91.7)	46 (88.5)	4.71		
	Var 18 (9.2)	12 (8.3)	6 (11.5)			
Psikiyatrik tedavi öyküsü	Yok 179 (91.3)	136 (94.4)	43 (82.7)	6.661*	.184	
	Var 17 (8.7)	8 (5.6)	9 (17.3)			
Alkol kullanımı	Yok 166 (84.7)	126 (87.5)	40 (76.9)	3.297		
	Var 30 (15.3)	18 (12.5)	12 (23.1)			
Klüp üyeliği	Yok 132 (67.3)	102 (70.8)	30 (57.7)	3.000		
	Var 64 (32.7)	42 (29.2)	22 (42.3)			
Düzenli spor yapma	Yok 15 (7.6)	29 (20.1)	15 (28.8)	1.664		
	Var 44 (22.4)	115 (79.9)	37 (71.2)			
Sınıf	1.sınıf 32 (16.3)	25 (17.4)	7 (13.5)	1.937		
	2.sınıf 34 (17.3)	24 (16.7)	10 (19.2)			
	3.sınıf 28 (14.3)	20 (13.9)	8 (15.4)			
	4.sınıf 29 (14.8)	19 (13.2)	10 (19.2)			
	5.sınıf 36 (18.4)	28 (19.4)	8 (15.4)			
	6.sınıf 37 (18.9)	28 (19.4)	9 (17.3)			
Aile geliri	<2500 38 (19.4)	27 (18.8)	11 (21.2)	2.172		
	>2500;<5000 85 (43.4)	59 (41.0)	26 (50.0)			
	>5000 73 (37.2)	58 (40.3)	15 (28.8)			
Anne eğitim düzeyi	İlkokul 86 (43.9)	54 (37.5)	26 (50.0)	3.532		
	Orta okul 45 (23.0)	42 (29.2)	9 (17.3)			
	Üniversite 65 (33.2)	48 (33.3)	17 (32.7)			
Baba eğitim düzeyi	İlkokul 21 (10.7)	21 (14.6)	9 (15.4)	3.035		
	Orta okul 59 (30.1)	33 (22.9)	18 (34.6)			
	Üniversite 116 (59.2)	90 (62.5)	26 (50.0)			
İkamet	Aile 24 (12.2)	18 (12.5)	6 (11.5)	6.851		
	Devlet yurdu 26 (13.3)	19 (13.2)	7 (13.5)			
	Ev arkadaşları 46 (23.5)	30 (20.8)	16 (30.8)			
	Evde yalnız 42 (21.4)	37 (25.7)	5 (9.6)			
	Özel yurt 58 (29.6)	40 (27.8)	18 (34.6)			
	Ortalama (ss)	Baskınlık / çarpıklık	Ortalama (ss)	Ortalama (ss)	P	t
Yaş	21.33 (1.92)	.072 / -.645	21.31 (1.96)	21.40 (1.84)	.753	-.316
HAD-A	9.65 (3.78)	.122 / -.652	8.74 (3.51)	12.17 (3.36)	.000***	-6.111
HAD-D	6.80 (3.40)	.709 / .331	6.41 (3.57)	7.87 (2.63)	.008*	-2.685
İBT	34.84 (16.13)	2.32 / -.878	27.00 (10.49)	56.58 (5.56)	.000***	-19.356
SMBÖ toplam puan	18.86 (7.15)	.778 / -.121	16.32 (5.22)	25.88 (7.10)	.000***	-10.235

\* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001. Etki Gücü (ω) = 0.10 (küçük), 0.30 (orta), 0.50 (büyük), İB=İnternet Bağımlılığı, İBT=İnternet Bağımlılığı Testi, SMBÖ=Sosyal Medya Bozukluğu Ölçeği, HAD-A=Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Anksiyete Altölçeği, HAD-D=Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Depresyon Altölçeği

İBT testinden 50 ve üzeri puan alan 52 kişi (%26.5) orta düzey İB olarak sınıflandırıldı. Yüksek düzeyde İB olan kişi saptanmadı (İBT puanı >80). Orta düzey İB olanlar normal internet kullanıcılarına göre anlamlı olarak daha fazla psikiyatrik tedavi görme öykülerine sahipti. İki grup arasında diğer sosyodemografik özellikler açısından anlamlı fark yoktu (**Tablo 1**). Aynı zamanda orta düzey İB olanların normal kullanıcılara göre HAD-D (t=-2,685, p=.008), HAD-A (t=-6.111, p<.001), ve SMBÖ (t=-10.235, p<.001) puanları anlamlı olarak yüksekti. Pearson korelasyon analizi sonucunda İB ile SMBÖ, HAD-A ve HAD-D arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu bulundu (sırasıyla r = .699, p<.001; r = .565, p<.001; r = .221, p=.002) (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** İnternet bağımlılığı, problemli sosyal medya kullanımı, depresyon ve anksiyete düzeyleri arasındaki korelasyon analizi (N = 196)

	İBT	SMBÖ	HAD-A	HAD-D
İBT	1			
SMBÖ	.699***	1		
HAD-A	.565***	.498**	1	
HAD-D	.221**	.163*	.477**	1

\* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001. İBT=İnternet Bağımlılığı Testi, SMBÖ=Sosyal Medya Bozukluğu Ölçeği, HAD-A=Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Anksiyete Altölçeği, HAD-D=Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Depresyon Altölçeği

Psikolojik değişkenler (SMBÖ, HAD-D ve HAD-A) eğitim yılı, ebeveyn eğitimi, ikamet durumu, sigara ve alkol kullanımı, klüp üyeliği, düzenli spor alışkanlığı, psikiyatrik tedavi öyküsü, kronik hastalık birlikteliği gibi kategorik değişkenlerin İB'yi öngörücü etkisini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı (**Tablo 3**).

**Tablo 3:** İnternet Bağımlılığı Testi risk faktörleri (lojistik regresyon-wald koşullu) (N = 196)

	B	SH	Wald	RO	min-maks (95% GA)	P
Düzenli spor yapmama	1.100	.509	4.667	3.003	1.107 8.144	.031*
SMBÖ	.244	.037	43.423	1.276	1.187 1.372	<.001**
Sabit	-6.293	.864	52.987	.002		<.001**
χ <sup>2</sup>					76.528 (df = 2) ***	
-2LL					150.257	
Nagelkerke R <sup>2</sup>					0.471	

\* p < .05, \*\* p < .001, RO= Risk Oranı, GA= Güven Aralığı, SH= Standart Hata, SMBÖ=Sosyal Medya Bozukluğu Ölçeği

Orta düzey İB olanlar, İnternet kullanımı bağımlılık düzeyinde olmayanlara (İBT < 50) karşı test edildi. Lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıydı (X<sup>2</sup>(2)=76.528, p < .001), ve genç yetişkinler arasında orta düzeyde İB'nin %47'sini açıkladı. Demografik ve psikolojik değişkenler (cinsiyet, yaş, yaşanılan yer, anne-baba, eğitim düzeyi vb.) birbirleri üzerindeki etkisi kontrol edildiğinde, İB olasılığını artıran iki değişken bulundu. SMBÖ [Wald = 4.42, p < 0.001, OR = 1.276 (%95CI= 1.187-1.372)] ve düzenli spor alışkanlığı olmama'nın [Wald = 4.667, p=.031, OR = 3.003 (%95CI= 1.107-8.144)] İB riskini arttırdığı saptandı. Ayrıca İBT, çoklu doğrusal regresyon analizine bağımlı değişken olarak, SMBÖ, HAD-A, HAD-D, düzenli spor alışkanlığı ve psikiyatrik tedavi öyküsü (dummy kodlama ile) bağımsız değişken olarak dahil edildi. Değişkenlerin birbirleri üzerindeki etkilerini kontrol etmek ve en az sayıda değişkenle en yüksek varyansı elde etmek için adimsal yöntem kullanıldı. Bu modelde HAD-A (%6) ve SMBÖ (%49) 2 adımda İBT'yi toplam % 55'lik varyans ile açıkladı [F (2,193) = 118.820, p<.001, Adj R<sup>2</sup>=0.55]. HAD-D, psikiyatrik tedavi öyküsü ve düzenli spor alışkanlığının İBT üzerinde anlamlı tahmin edici etkisi bulunmadı (**Tablo 4**). Bu, düzenli spor alışkanlığı ve psikiyatrik tedavi öyküsü kontrol edildiğinde, SMBÖ ve anksiyetenin en önemli İB öngörücüleri olduğu ve depresyonun İB ile doğrudan ilişkili olmadığı anlamına gelebilir.

**Tablo 4:** Çoklu doğrusal regresyon analizi (adimsal yöntem)

Çıktı	Yordayıcı	β	S. E.	Adj R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	Anlamlılık
İBT	(Sabit)	-.688	2.458	.547	Step 1 = .489	F (2, 193)=118.820, p<.001*
	SMBÖ	1.254	.125		Step 2 = .063	
	HAD-A	1.233	.237			

\* p < .001. İBT=İnternet Bağımlılığı Testi, SMBÖ=Sosyal Medya Bozukluğu Ölçeği, HAD-A= Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Anksiyete Altölçeği

## TARTIŞMA

Mevcut çalışmamız, psikiyatrik olarak tedavi görmeyen üniversite öğrencilerinde aşırı internet kullanımı ile problemlili sosyal medya kullanımının ilişkisinin arka planını genişletmek amacıyla; İB, PSMK, depresyon, anksiyete ve sosyodemografik değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırdı. Çalışmamız, düzenli spor alışkanlığına sahip olmama ile PSMK'nın İB açısından risk oluşturduğunu gösterdi. İnternet kullanımı hayatı birçok yönden kolaylaştırır da, mevcut çalışmamız internet kullanma biçimi ve bireylerin yaşam tarzı gibi faktörlerin internet kullanımının olumsuz sonuçlar üzerindeki rolünü vurguladı.

Bağımlılık düzeyindeki internet kullanımının büyük ölçüde sosyal medyayı problemlili kullanma ile yordandığını, buna kısmen anksiyetenin eşlik ettiğini; depresyonun, yaşam tarzı ve psikiyatrik hastalık öyküsünün İB'ni yordamadığını gösterdi. Araştırmamızın sonuçları İB ile anksiyete belirtilerinin ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumludur (13, 19, 24). İnternet bağımlılığının önemli oranda sosyal medya kullanımı ile yordanması, üniversite öğrencilerinin interneti özellikle sosyal medya kullanırken problemlili bir şekilde kullandıkları anlamına gelebilir. Bu aynı zamanda birçok araştırmada gösterilen ancak henüz tanı kılavuzlarına girmeyen PSMK'nın da bağımlılık benzeri sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir.

Kullanıcılarına çevrimiçi profil ve içerik oluşturmaya ve görüntülemesine olanak sağlayan web tabanlı hizmetler olan sosyal medya siteleri, bireylere zaman ve mekan kısıtlaması olmaksızın çevrimiçi iletişim kurmasına olanak sağlayarak önemli bir iletişim aracı haline gelmiştir (15). Son yıllarda sosyal medya mobil cihazlarla birlikte günlük hayatın bir parçası haline geldi ve zamanını sosyal medyada gezinerek ve sohbet ederek geçirenlerin sayısı her geçen gün artmaktadır (13). Kullanımlar ve doyumlar kuramına göre, en önemli sosyal medya kullanma motivasyonlarının bilgi arama (bilgiye erişme), kimlik oluşturma (kendini daha fazla gösterme, internette daha çok varolma) ve zaman geçirme (eğlenmek) olduğu bulunmuştur (17). Ayrıca, Maslow'un temel ihtiyaçlar hiyerarşisinde olduğu gibi, sosyal medya kullanımının kullanıcıya bilgi paylaşımı kontrolünü vererek güvenlik ih-

tiyacını, sosyal bağlantılarını sağlayarak ilişki kurma ihtiyacını, beğenilme sağlayarak takdir edilme ihtiyacını, ve bireyin kendini istediği gibi sunmasına izin vererek kendini gerçekleştirme ihtiyacını karşıladığı ileri sürülmüştür (18). Günümüzde sosyal medyanın popüleritesi ve yüksek katılımcı sayıları şaşırtıcı değildir, çünkü sosyal medya siteleri bireylere ilişki kurma ve kendini ifade etme fırsatı sağlayıp, bireylerin psikolojik ve sosyal ihtiyaçlarına cevap vererek en temel insani gereksinimlerden yararlanmaktadır.

Sonuç olarak, sosyal medya olağanüstü bir etkileşim ortamı oluşturmuştur (14). Günümüz teknoloji çağında sürekli bağlantıda kalmak ve günceli kaçırmamak için çevrimiçi sosyal medyada olmak doğal bir ihtiyaç gibi görünüyor (15). Her an ve her yerde ulaşılabilen, en temel psikolojik ihtiyaçlarımıza cevap veren sosyal medyanın kullanımı, özellikle gençlerde Günceli Kaçırma Korkusu (GKK) ve nomofobinin etkisiyle olağanüstü şekilde arttı. GKK (ödüllendirici bir deneyimi kaçırma endişesi) ve nomofobinin (cep telefonsuz kalma korkusu) sosyal medya kullanımını dürtüsel olarak artırarak sosyal medya kullanımını problemlili hale getirdiği gösterilmiştir (33 - 35). Sosyal medyanın yoğun ve sık kullanımı, çalışmamızda bulduğumuz gibi bağımlılıklarda görülen çeşitli klinik belirtilere yol açabilmektedir.

PSMK ile ilgili teorik modellerden biri olan sosyal beceri modeli, kendilerini gösterme ve ortaya koyma becerisinin düşük olan bireylerin yüze yüze iletişime göre çevrimiçi sosyal etkileşimi aşırı tercih ettiğinden sosyal medyanın bağımlılık yapıcı kullanımının ortaya çıktığını iddia eder (15, 25). Bu modele göre sosyal medya; devamlılık gösteren öz-yeterlilik ve tatmin duygusu gibi ödüller sağlar. Böylece sosyal medyada daha fazla zaman geçiren bireyler, gerçek yaşam ilişkilerinde sorunlar yaşama, iş ve akademik çatışmalar gibi birçok sorunla karşı karşıya kalmaktadır (25). Sosyalleşme amacıyla sanal medyayı tercih etmek, zaman içinde GKK ve nomofobi ile PSMK'na ve sosyal iletişim becerilerinin zayıflamasıyla artan yalnızlığa yol açabilir. PSMK, anksiyete ve depresyon semptomlarını artırmanın yanı sıra akademik performansta azalma, bilişsel yetilerde zayıflama ve öğrenme performansında bozulma gibi bilişsel sorunlara da neden olabilir (15, 20 - 23). PSMK arttıkça, sosyal

ve psikolojik iyilik halinin kaybı gibi olumsuz psikososyal sonuçlar artabilir. Araştırmamızda bulduğumuz gibi, PSMK, öz disiplin becerilerinin de bozulması ile "düzenli spor yapma" gibi bedensel sağlığın önemsenmesinin azalmasına ve internetin bağımlılık düzeyinde kullanımının artmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca araştırmamızın örnekleme psikiyatrik tedavi alanı sağlıklı yetişkinler olduğundan, anksiyete semptomlarının depresif semptomlardan daha güçlü olarak İB ile ilişkili olması, örnekleminizin işlevselliğinin korunmuş olması ile açıklanabilir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları olarak, öncelikle araştırmamızda öz bildirim ölçeklerinin kullanılması sayılabilir. İkinci olarak, araştırmamızın kesitsel olması nedensellik açısından yeterli cevap sunamamaktadır ancak bu durum nedensellik saptamaya bile İB ile PSMK ve anksiyete arasındaki güçlü bir ilişkiye işaret edebilir ve sağlıklı örneklerde görülen bağımlılık davranışının aydınlatılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca ruhsal durum muayenesinin olmaması, nesnel ölçümlerin olmaması (ekran süresi ve sosyal medyanın türü gibi) ve kişilik özelliklerinin değerlendirilmemiş olması bu çalışmanın sınırlılıkları olarak kabul edilebilir. Bulgular yalnızca öğrenci örneklemine veya genç nüfusa genellenemez. Bu çalışmanın sonuçlarını daha geniş bir örnekleme daha geniş bir yaş aralığı ile test etmek için uzunlamasına araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sınırlamalara rağmen, bu çalışmanın birkaç güçlü özelliği vardı. Birincisi, araştırmamız PSMK, İB ve sosyodemografik özellikleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir. İkincisi, çalışmamız bu ilişkileri değişkenlerin birbirleri üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak gösterdiğinden PSMK ile ilgili literatüre önemli kanıt sağlamıştır. Bu çalışmanın bulguları, üniversite öğrencilerinde İB araştırmalarında PSMK gibi daha spesifik değerlendirmelerin dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır. Sosyal medya gibi genç yetişkinlerin sık kullandığı sosyalleşme aracının aşırı ve sık kullanımının olumsuz sonuçlarının önemsenmesi ihtiyacını göstermektedir.

Araştırmamız sosyal medyanın aşırı kullanımı ve anksiyete belirtilerini üniversite öğrencileri arasında İB ile güçlü bir şekilde ilişkilendirdi. Aynı zamanda, düzenli spor yapmamanın ve PSMK'nun İB için risk faktörü olduğunu gösterdi.

Etki büyüklüğü zayıf olsa da araştırmamız birbirlerinin etkilerinden bağımsız olarak bu ilişkileri gösterdiği için dikkat çekiciydi. Depresyon ve İB arasında ilişkili bulunmadı. Bulgular, İB'yi değerlendirirken aşırı sosyal medya kullanımının ve anksiyete belirtilerinin değerlendirilmesinin önemine vurgu yaptı.

#### KAYNAKLAR

1. Cheng YS, Tseng PT, Lin PY, et al. Internet Addiction and Its Relationship With Suicidal Behaviors: A Meta-Analysis of Multinational Observational Studies. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(4):17r11761.
2. Young KS. Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder. *Cyberpsychology Behav*. 1998;1(3):237-44.
3. Mok JY, Choi SW, Kim DJ, et al. Latent class analysis on internet and smartphone addiction in college students. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;(10):817-28.
4. Chen J, Liu J, Zhao G, Kong F. Internet Behavior Preferences Predict Pathological Internet Use: A Latent Profile Analysis. *Front Psychol*. 2021;(12):644623.
5. Dong G, Hu Y, Lin X. Reward/punishment sensitivities among internet addicts: Implications for their addictive behaviors. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry*. 2013;46:139-45.
6. Kuss DJ, Griffiths MD. Internet Gaming Addiction: A Systematic Review of Empirical Research. *Int J Ment Health Addict*. 2012;(10):278-96.
7. Robbins TW, Clark L. Behavioral addictions. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;30:66-72.
8. Grant JE, Chamberlain SR. Expanding the definition of addiction: DSM-5 vs. ICD-11. *CNS Spectr*. 2016;21(4):300-3.
9. Carli V, Durkee T, Wasserman D, et al. The Association Between Pathological Internet Use and Comorbid Psychopathology: A Systematic Review. *Psychopathology*. 2013;46(1):1-13.
10. Ho RC, Zhang MW, Tsang TY, et al. The association between internet addiction and psychiatric co-morbidity: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:183.
11. Üneri ÖŞ, Tanıdır C. Evaluation of Internet Addiction in a Group of High School Students: A Cross-sectional Study. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry Neurological Sci*. 2011;4(24):265-72.
12. Yılmaz E, Şahin LY, Haseski Hİ, ve ark. Lise Öğrencilerinin İnternet Bağımlılık Düzeylerinin Çeşitli Değişkenlere Göre İncelenmesi: Balıkesir İli Örneği. *Eğitim Bilimleri Araştırmaları Derg*. 2014;4:133-44.
13. Hussain Z, Starcevic V. Problematic social networking site use: a brief review of recent research methods and the way forward. *Curr Opin Psychol*. 2020;36:89-95.



- 14.** Cheng C, Lau YC, Chan L, Luk JW. Prevalence of social media addiction across 32 nations: Meta-analysis with subgroup analysis of classification schemes and cultural values. *Addict Behav.* 2021;117:106845.
- 15.** Kuss DJ, Griffiths MD. Social Networking Sites and Addiction: Ten Lessons Learned. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(3):311.
- 16.** Katz E, Blumler JG, Gurevitch M. Uses and gratifications research. *Public Opin Q.* 1973;37:509–23.
- 17.** Kircaburun K, Alhabash S, Tosuntaş ŞB, Griffiths MD. Uses and Gratifications of Problematic Social Media Use Among University Students: a Simultaneous Examination of the Big Five of Personality Traits, Social Media Platforms, and Social Media Use Motives. *Int J Ment Health Adict.* 2020;18:525–47.
- 18.** Riva G, Wiederhold BK, Cipresso P. Psychology Of Social Media: From Technology To Identity. *Psychol. Soc. Netw. Vol.1, De Gruyter Open Poland,* 2015:4–14.
- 19.** Hussain Z, Griffiths MD. Problematic Social Networking Site Use and Comorbid Psychiatric Disorders: A Systematic Review of Recent Large-Scale Studies. *Front Psychiatry.* 2018;9:686.
- 20.** Duradoni M, Innocenti F, Guazzini A. Well-Being and Social Media: A Systematic Review of Bergen Addiction Scales. *Futur Internet.* 2020;12:24.
- 21.** Coyne SM, Rogers AA, Zurcher JD, Stockdale L, Booth M. Does time spent using social media impact mental health?: An eight year longitudinal study. *Comput Human Behav.* 2020;104:106160.
- 22.** Oberst U, Wegmann E, Stodt B, Brand M, Chamarro A. Negative consequences from heavy social networking in adolescents: The mediating role of fear of missing out. *J Adolesc.* 2017;55:51–60.
- 23.** Piteo EM, Ward K. Review: Social networking sites and associations with depressive and anxiety symptoms in children and adolescents – a systematic review. *Child Adolesc Ment Health.* 2020;25:201–16.
- 24.** Seabrook EM, Kern ML, Rickard NS. Social Networking Sites, Depression, and Anxiety: A Systematic Review. *JMIR Ment Heal.* 2016;3(4):e50.
- 25.** Turel O, Serenko A. The benefits and dangers of enjoyment with social networking websites. *Eur J Inf Syst.* 2012;21:512–28.
- 26.** AlBarashdi HS. Social Networking (SNS) Addiction among University Students: A Literature Review and Research Directions. *J Educ Soc Behav Sci.* 2020;33:11–23.
- 27.** Savci M, Ercengiz M, Aysan F. Turkish adaptation of the social media disorder scale in adolescents. *Noropsikiyatri Ars.* 2018;55(3):248–55.
- 28.** Van Den Eijnden RJJM, Lemmens JS, Valkenburg PM. The Social Media Disorder Scale: Validity and psychometric properties. *Comput Human Behav.* 2016;61:478–87.
- 29.** Young K. Internet Addiction: Diagnosis and Treatment Considerations. *J Contemp Psychother.* 2009;39:241–6.
- 30.** Boysan M, Kuss DJ, Barut Y, Ayköse N, Güleç M, Özdemir O. Psychometric properties of the Turkish version of the Internet Addiction Test (IAT). *Addict Behav.* 2017;64:247–52.
- 31.** Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Validity and Reliability of the Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turkish J Psychiatry.* 1997;8:280–7.
- 32.** Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–70.
- 33.** Elhai JD, Yang H, Montag C. Fear of missing out (FOMO): overview, theoretical underpinnings, and literature review on relations with severity of negative affectivity and problematic technology use. *Brazilian J Psychiatry.* 2021;43(2):203–9.
- 34.** Franchina V, Vanden Abeele M, van Rooij AJ, Lo Coco G, De Marez L. Fear of Missing Out as a Predictor of Problematic Social Media Use and Phubbing Behavior among Flemish Adolescents. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2319.
- 35.** Rodríguez-García AM, Moreno-Guerrero AJ, López Belmonte J. Nomophobia: An Individual's Growing Fear of Being without a Smartphone—A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(2):580.

# SERUM SELENYUM SEVİYESİ DÜŞÜK SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA ORAL SELENYUM REPLASMAN TEDAVİSİNİN TSH ÜZERİNE ETKİLERİ

## EFFECTS OF ORAL SELENIUM REPLACEMENT ON TSH IN PATIENTS WITH SUBCLINIC HIPOTİROİDİSM WITH LOW SERUM SELENIUM LEVELS

Gökhan YILMAZ<sup>1</sup>, Ece YİĞİT<sup>2</sup>, İlker PALA<sup>2</sup>, Tuba MERT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Selenyum insan vücudunun önemli metabolik yollarının vazgeçilmez bir bileşenidir. Aktif bölgesine selenosistein şeklinde selenyum katılmış proteinler, selenoproteinler olarak tanımlanmaktadır ve bu proteinlerin fonksiyonlarını yerine getirmeleri için selenyuma gereksinimleri vardır. Selenyum elementi, Glutatyonperoksidaz (GPXs), Tioredoksinredüktaz (TRs) ve iyodotironindeiyodinaz (İD) gibi selenoproteinlerin yapısında bulunmaktadır. Selenoproteinler, tiroid hormon biosentezine ve metabolizmasına, antioksidan savunma sisteminin kontrolüne katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda subklinik hipotiroidisi olan otoimmün tiroidit hastalarına selenyum düşüklüğünün ne sıklıkla eşlik ettiğini ve selenyumu düşük olan hastalarda oral selenyum replasmanının tiroit stimulan hormon (TSH) üzerine etkilerini ortaya koymayı hedefledik.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamızda Aralık 2019 ile Temmuz 2020 aralığında 18 yaşından büyük olup polikliniğimize başvurmuş olan, asemptomatik subklinik hipotiroidisi olan 69 hastayı değerlendirdik. Serum selenyum düzeyi 80 µg/L'den düşük olan hastalara 3 ay süre ile yumuşak bir jel kapsül içinde oral yolla günde 83 mcg selenometiyonin verildi. Başka bir tedavi uygulanmadı. Üçüncü ayın sonunda tüm hastalarda serum tiroid hormon profiline ve selenyum seviyelerine bakıldı. Subklinik hipotiroidisi olan otoimmün tiroiditli hastaların, yüzdeler dilimlerle kullanılarak, oral selenyum replasmanı sonrası TSH seviyelerindeki değişiklikler gözlemlendi.

**BULGULAR:** Çalışmamızda Aralık 2019 ile Temmuz 2020 arasında polikliniğimizde tespit edilen 69 asemptomatik subklinik hipotiroidisi olan hasta değerlendirildi. Çalışma kriterlerine uyumlu 43 hastanın 12 tanesinde (%28) serum selenyum düzeyi normal, 31 (%72) tanesinde serum selenyum düzeyi düşük (<80 µg/L) olarak tespit edildi. Üç ay boyunca günlük 83 mcg selenometiyonin oral selenyum replasman tedavisi verilen hastaların 19 (%61)'unda TSH değerinin normal sınırlar içerisine gerilediği görüldü (0,5mIU/L<TSH < 4.26mIU). TSH değerinin 3 (%10) hastada yükselmiş olduğu (>10.00 mIU/L) tespit edilirken, 9 (%29) hastada ise TSH değerinin halen 4.26 mIU/L- 10.00 mIU/L aralığında olduğu görülerek bu hastalara levotiroksin tedavisi başlandı.

**SONUÇ:** Çalışmamızda selenyum eksikliği bulunan asemptomatik otoimmün subklinik hipotiroidi hastalarına oral selenyum replasmanı yaparak, serum TSH değerleri üzerindeki kısa dönem etkilerini değerlendirdik ve hastaların %61'inin 3 ay içerisinde ötiroid olduğunu gözlemledik. Selenyum eksikliğini replase edilmesinin, teorik anlamda otoimmün tiroidit başta olmak üzere tüm otoimmün hastalıkların inflamatuvar ve oksidatif hasar sürecine olan olumlu etkileri mevcuttur. Ancak bu konuda deneysel ve klinik prospektif planlanmış ve alt grupların detaylandırıldığı kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

**ANAHTAR KELİMELER:** Selenyum, Subklinik hipotiroidi, TSH.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Selenium is an essential component of important metabolic pathways of the human body. Proteins in which selenium is added to the active site in the form of selenocysteine are defined as selenoproteins and they require selenium to fulfill their functions. Glutathioneperoxidase (GPXs) is found in such selenoproteins as Thioredoxinreductase (TRs) and Iodothyroninedeiodinase (ID). Selenoproteins contribute to thyroid hormone biosynthesis and metabolism and the control of the antioxidant defence system. In our study, we aimed to reveal how often patients with subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis are accompanied by low serum selenium level and the effects of oral selenium replacement on Tiroit Stimulating Hormone (TSH) in patients with low selenium.

**MATERIAL AND METHODS:** In our study, we evaluated 69 patients who were with asymptomatic subclinical hypothyroidism and aged older than 18 and who applied admitted to our outpatient/out-patient clinic between December 2019 and July 2020. Patients with serum selenium levels lower than 80 µg / L were given 83 mcg of selenomethionine in a soft gel capsule for 3 months. No other treatment was applied. At the end of the third month, serum thyroid hormone profile and selenium levels were measured in all patients. Changes in TSH levels were observed in patients with autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism after oral selenium replacement by using percentiles.

**RESULTS:** In our study, 69 patients with asymptomatic subclinical hypothyroidism diagnosed in our outpatient clinic between December 2019 and July 2020 were evaluated. Serum selenium level was identified as normal in 12 (28%) of 43 patients, and serum selenium level was identified as low (<80 µg / L) in 31 (72%) patients. TSH values were found as regressed within normal limits (0,5mIU/L<TSH <4,26 mIU) in 19 (61%) of the patients who were given 83 mcg selenomethionine oral selenium replacement treatment daily for three months. It was observed that while the TSH value increased (> 10.00 mIU / L) in 3 (10%) patients, the TSH value was identified as still in the range of 4.26 mIU / L-10.00 mIU / L in 9 (29%) patients and levothyroxine treatment was started in these patients.

**CONCLUSIONS:** In our study, we evaluated the short-term effects of oral selenium replacement in asymptomatic autoimmune subclinical hypothyroid patients with selenium deficiency, on serum TSH values and we observed that 61% of patients were euthyroid within 3 months. Replacing selenium deficiency has positive effects on the inflammatory and oxidative damage processes of all autoimmune diseases, especially autoimmune thyroiditis. However, we think that experimental and clinical comprehensive studies, which are detailed in sub-groups, should be conducted on this subject.

**KEYWORDS:** Selenium, Subclinical hypothyroidism, TSH.

**Geliş Tarihi / Received:** 21.12.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 21.09.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Gökhan YILMAZ

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

**E-mail:** drgokhanyilmaz@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0003-0889-9586, 0000-0002-8293-3554, 0000-0003-3565-6889, 0000-0002-4481-2161

**Etik Kurul / Ethical Committee:** İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (26.11.2020/865).

## GİRİŞ

Selenyum; insanlar ve hayvanlar için esansiyel bir element olup doğada yaygın bir şekilde bulunmaktadır. İnsanlar selenyumunu günlük diyetlerinde organik ve inorganik formlarında alırlar. Bu yolla alınan selenyumun büyük bölümünü tahıl, hububat ve bitkilerde selenometionin ve selenosistein şeklinde bulunan organik selenyum formu oluşturur. Selenyum insan vücudunun önemli metabolik yollarının vazgeçilmez bir bileşenidir. Aktif bölgesine selenosistein şeklinde selenyum katılmış proteiner selenoproteinler olarak tanımlanmaktadır ve bu proteinlerin fonksiyonlarını yerine getirmeleri için selenyuma gereksinimleri vardır. İnsan vücudunda 100 civarında selenoprotein bulunduğu tahmin edilmektedir ve bunların 30 tanesi tanımlanmıştır (1). Bunlardan en önemlileri glutatyonperoksidaz (GPXs), tioredoksin-redüktaz (TRs) ve iyodotironindeiyodinaz (İD) enzim aileleridir (2). Tiroid bezi, tüm vücut dokuları arasında en yüksek selenyum (Se) konsantrasyonuna sahip dokudur ve belirli işlevleri olan birçok seleno-protein içerir. 1980'lerde, Se replasmanının Se eksikliklerinin klinik belirtilerinin önlenmesinde ve / veya tersine çevrilmesinde çok önemli olduğu ortaya konmuştur (3). Bundan on yıl sonra, çocuklarda Se eksikliği ve tiroid disfonksiyonu arasındaki bağlantı ilk kez tanımlanmıştır (4). Biz de çalışmamızda subklinik hipotiroidisi olan otoimmün tiroidit hastalarında selenyum düşüklüğünün ne sıklıkla eşlik ettiğini ve selenyum düşük olan hastalarda oral selenyum replasmanının TSH üzerine etkilerini ortaya koymayı hedefledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

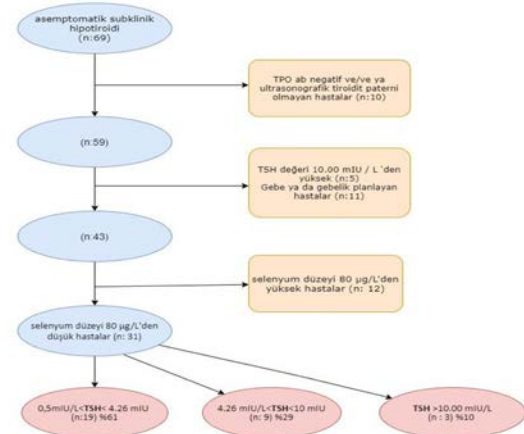
Çalışmamızda Aralık 2019 ile Temmuz 2020 aralığında 18 yaşından büyük olup polikliniğimize başvurmuş, asemptomatik subklinik hipotiroidisi olan 69 hastayı değerlendirdik. Tiroid peroksidaz otoantikör (TPOAb) testi negatif, ultrasonunda kronik otoimmün tiroiditi düşündüren ultrasonografik bulgulara sahip olmayan, gebe, gebelik planlayan ve klavuzlara göre levotiroksin tedavisi başlanması gereken TSH 'u 10.00 mIU /L 'den yüksek subklinik hipotiroidili hastalar çalışma dışında bırakıldı (5). Dışlanan hastalar ve sayıları Şekil 1'de görülmektedir.

Hastaların demografik verileri kaydedildi. TSH ile birlikte eş zamanlı olarak serum selenyum düzeyleri bakıldı (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Subklinik hipotiroidi hastalarının serum TSH , selenyum değerleri ve demografik verileri

		N(69)	%
Yaş	18-30	16	23,5%
	30-50	32	46%
	>50	21	30,5%
Cinsiyet	Kadın	55	80%
	Erkek	14	20%
Selenyum	>80 µg/L	15	12%
	<80 µg/L	54	78%
TSH	4.26 mIU/L- 10.00 mIU/L	64	93%
	>10.00 mIU/L	5	7%

Serum selenyum düzeyi 80 µg/L'den düşük olan hastalara 3 ay süre ile yumuşak bir jel kapsül içinde oral yolla tok karnına günde 83 mcg selenometiyonin verildi. Başka bir tedavi uygulanmadı. Üçüncü ayın sonunda tüm hastalarda serum tiroid hormon profiline ve selenyum seviyelerine bakıldı. Subklinik hipotiroidisi olan otoimmün tiroiditli hastaların, yüzdeler dilimlerle kullanılarak, oral selenyum replasmanı sonrası TSH seviyelerindeki değişiklikler gözlemlendi (**Şekil 1**).



**Şekil1:** Çalışma planlaması ve sonuçlar

## Etik Kurul

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak planlanmıştır (Tarih: 26.11.2020, Karar No: 865).

## BULGULAR

Çalışmamızda Aralık 2019 ile Temmuz 2020 arasında polikliniğimizde tespit edilen 69 asemptomatik subklinik hipotiroidisi olan hasta değer-

lendirildi. Hastaların yaş ortalaması 42,12 olarak bulundu. Hastaların 14'ü erkek ve 55'i kadın idi. TPO Ab testi pozitif ve ultrasonografik değerlendirilmelerinde tiroidit ile uyumlu sonografik bulguları olan 59 hasta çalışmaya alındı. Beş hastanın TSH değeri 10.00 mIU / L'den yüksek olduğundan levotiroksin başlanarak çalışma dışında bırakıldı. Dört hastada gebelik tespit edilmesi ve 7 hastanın yakın dönem gebelik planlaması nedeni ile toplam 11 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 43 hastanın 12 tanesinde (%28) serum selenyum düzeyi normal, 31 (%72) tanesinde serum selenyum düzeyi düşük (<80 µg/L) olarak tespit edildi (Şekil 1). Hastaların demografik bilgileri, TSH ve selenyum değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Üç ay boyunca günlük 83 mcg selenometiyonin oral selenyum replasman tedavisi verilen hastaların 3. ayın sonunda bakılan TSH değerlerinde 19 (%61) hastada TSH değerinin normal sınırlar içerisine gerilediği görüldü (0,5mIU/L<TSH<4,26 mIU) (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** Selenyumu düşük hastaların oral selenyum replasmanı sonrası serum TSH değerlerindeki değişim (n:31)

	başlangıç	3. ay kontrol
TSH		
• 0,5mIU/L<TSH<4,26 mIU	-	19 (%61)
• 4,26 mIU <TSH<10 mIU	31	9 (%29)
• TSH>10 mIU	-	3 (%10)

TSH değerinin 3 (%10) hastada yükselmiş olduğu (>10.00 mIU/L) tespit edilirken, 9 (%29) hastada ise TSH değerinin halen 4.26 mIU/L- 10.00 mIU/L aralığında olduğu görülerek bu hastalara levotiroksin tedavisi başlandı.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda selenyum eksikliği bulunan asemptomatik otoimmün subklinik hipotiroidi hastalarına oral selenyum replasmanı yaparak, serum TSH değerleri üzerindeki kısa dönem etkilerini değerlendirdik ve hastaların %61'inin 3 ay içerisinde ötiroid olduğunu gözlemledik.

Tiroid fonksiyon bozukluğu gösteren çeşitli hastalıklarda selenyum takviyesinin antioksidan enzim olan glutatyonperoksidaz ve diğer selenoproteinlerin aktivitesini artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (6). Diffüz veya nodüler guatr ile karakterize, ötiroid, subklinik hipotiroidizm ve kalıcı hipotiroidizm ile seyreden önemli bir tiroid hastalığı olan Hashimoto tiroditinde selenyum takviyesinin levotiroksine destekleyici olarak kullanılmasının faydalı olduğuna dair kanıtlar vardır (7). Ayrıca gebeliği süresince ve doğum sonrası dönemde selenyum takviyesi alan hastalarda otoimmün tiroid hastalığının ve hipotiroidi gelişiminin daha az görüldüğü bildirilmiştir (8).

Duntas ve ark. selenyum eksikliğinin, yapısına girdiği tiroid hormon sentezinde görev alan selenoproteinlerin aktivitesinde azalmaya neden olarak hipotiroidizmde rol oynayabileceği öne sürmüşlerdir (9). Ancak Çin'de yapılmış bir çalışmada topraktaki iyot yoğunluğu benzer olan ancak selenyum düzeyleri farklı olan iki eyalette yürütülen bir çalışmaya göre; selenyum düzeyi düşük olan bölgede hipotiroidi ve otoimmün tiroid hastalığı prevalansının daha düşük olduğu bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda da 59 subklinik hipotiroidisi olan otoimmün tiroiditli hastanın 47'sinde (%80) selenyum'un düşük olduğu görülmüştür. Literatürü tardığımızda otoimmün tiroidit yanında birçok otoimmün hastalıkta, serum selenyum düşüklüğü görülmekle birlikte, bu durumun inflamasyon ve otoimmünitenin başlaması için bir risk faktörü olabileceği söylenmektedir.

Selenyum replasmanının, başka otoimmün hastalıkların komplikasyonlarının yönetimine ve hatta selenyumun anti-enflamatuar etkilerine bağlı sağkalımın artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (11). Literatürü incelediğimizde otoimmün hastalıklar ile selenyum eksikliğinin birlikteliğinin örneklerini sıklıkla görmemize rağmen etki mekanizması ve tedavideki rolü halen tam olarak anlaşılamamıştır (8). Ancak tiroid fonksiyonları ile yakından ilişkili olan eser elementlerin başında gelen selenyumun tiroid hormonu homeostazındaki rolü nispeten iyi tanımlanmıştır. Tiroid bezi insan vücudunda en yüksek selenyum içeriğine sahip dokudur (12). Selenyum, normal tiroid hormon metabolizması için gerekli olan bir eser elementtir (13). Tiroksin (T4)'in tip 4 deiyodinaz enzimi aracılığı ile daha aktif formu olan Triiyodotironin'e (T3) dönüşümü için selenyum elementi gereklidir (14). Selenyum elementi, glutatyonperoksidaz (GPXs), tioredoksinredüktaz (TRs) ve iyodotironindeiyodinaz (İD)'i gibi selenoproteinlerin yapısında bulunmaktadır. Selenoproteinler, tiroid

hormon biyosentezine ve metabolizmasına, antioksidan savunma sisteminin kontrolüne katkı sağlamaktadır. Literatürde, tiroid fonksiyonlarında eser elementlerin rolünü araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen hiptiroidi etiopatogenezinde eser elementlerin rolünün araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır ve çelişkili bulgular bildirilmektedir (15 - 19).

Biz de çalışmamızda oral selenyum replasman tedavisi verdiğimiz hastaların %61'inde (N:19) TSH değerinin normal sınırlar içerisine gerilediğini gördük ( $0,5\text{mIU/L} < \text{TSH} < 4,26\text{ mIU}$ ). TSH değerinin, 3 (%10) hastada yükseldiği ( $>10,00\text{ mIU/L}$ ) tespit edilirken, 9 (%29) hastada ise TSH değerinin halen  $4,26\text{ mIU/L} - 10,00\text{ mIU/L}$  aralığında olduğunu tespit ettik. Subklinik hipotiroidizmi olan hastaların önemli bir kısmında zaman içinde hipotiroidizm gelişir. Subklinik hipotiroidizm olan hastaların aşikar hipotiroidizme progresyonu yıllık %18 gibi bir orana ulaşmaktadır (20). Çalışmamızda selenyum replasmanına rağmen 3 (%10) hastada aşikar hipotiroidizm gelişmiş ve levotiroksin tedavisi başlanmıştır. Diez ve ark. yaptıkları bir çalışmada subklinik hipotiroidisi olan hastaların ilk tanı anındaki TSH değerlerinin uzun dönem hipotiroidi gelişmesinde en önemli belirleyici faktör olduğunu vurgulamışlardır (21). Literatürde bu bilgiyi destekleyen çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte hangi subklinik hipotiroidi hastasında aşikar hipotiroidi gelişeceğini öngörmek mümkün olmamaktadır (21 - 23). Tespit ettiğimiz veriler doğrultusunda serum selenyum seviyesi düşük bulunan subklinik hipotiroidili hastalarda selenyum replasman tedavisinin aşikar hipotiroidi gelişimini azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Selenyum eksikliğinin replase edilmesi, teorik anlamda otoimmün tiroidit başta olmak üzere tüm otoimmün hastalıkların inflamatuvar ve oksidatif hasar sürecine olumlu etki etmektedir. Ancak bu konuda deneysel ve klinik, prospektif olarak planlanmış ve alt grupların detaylandırıldığı kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profile for Selenium <https://www.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=153&tid=28> (Erişim tarihi:26.03.2014).

2. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrinesystems. *J Endocrinol.* 2005; 184(3): 455-65.
3. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000;15:233-41.
4. Contempre B, Dumont JE, Ngo B, et al. Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;1:213-5.
5. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;4:215-28.
6. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6): 815-27.
7. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid.* 2010;20(10): 1163-73.
8. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, et al. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007752.
9. Duntas LH, Benvenega S. Selenium: An element for life. *Endocrine.* 2015;48(3):756-75.
10. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4037-47.
11. Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Khodashahi M. Selenium and Autoimmune Diseases: A Review Article. *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(2):123-34.
12. Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, et al. Effects of zinc and selenium supplementation on thyroid function in overweight and obese hypothyroid female patients: a randomized double-blind controlled trial. *J Am Coll Nutr.* 2015;34: 391-99.
13. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ, et al. The role of selenium in thyroid hormone metabolism and effects of selenium deficiency on thyroid hormone and iodine metabolism. *Biol Trace Elem Res.* 1992;33:37-42.
14. Nazifi S, Saeb M, Abangah E, et al. Studies on the relationship between thyroid hormones and some trace elements in the blood serum of Iranian fat-tailed sheep. *Vet Arh.* 2008;78:159.
15. Rostami, R, Aghasi M, Mohammadi A, et al. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clin Biochem.* 2013;46:308-12.
16. VanZuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis: summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2014;3:25-31.

- 17.** Dellal FD, Niyazoglu M, Ademoglu E, et al. Evaluation of serum trace elements and vitamin levels in Hashimoto's Thyroiditis: Single centre Experience from Turkey. *Open J Endocrin Metab Dis.* 2013;3:236.
- 18.** Stehle P, Stoffel-Wagner B, et al. Parenteral trace element provision: recent clinical research and practical conclusions. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70:886.
- 19.** Erdal M, Sahin M, Hasimi A, et al. Trace element levels in Hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res.* 2008;123:1.
- 20.** Atmaca H. Hypothyroidism. *J Experimental and Clinical Medicine.* 2012;29:301-8.
- 21.** Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4890.
- 22.** Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3221.
- 23.** Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, et al. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2007;167:1533.

# FİBROMİYALJİ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA 25-HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF 25-HYDROXY VITAMİN D LEVELS IN PATIENTS TREATED FOR FIBROMYALGIA

Harun DÜĞEROĞLU

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışma ile fibromiyalji tedavisi alan hastalarda 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmada Ocak 2018 - Mart 2020 tarihleri arasında hastanemizde diğer sistemik hastalıklar ekarte edilerek, ACR (American College of Rheumatology) 2010 tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı konulan ve tedavi alan 18 yaş ve üstü 244 hastanın verileri ile kontrol grubu olarak 120 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Fibromiyalji tedavisi alan hastalar ve kontrol grubu hastalar serum 25-hidroksi vitamin D düzeylerine göre üç gruba ayrıldı (eksik, yetersiz ve normal). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı analiz edildi. Ayrıca, hasta grubunun vitamin D düzeyleri, yaş aralıklarına göre değerlendirilmesi yapıldı. P değeri 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan 244 fibromiyalji tanılı hastanın % 66,4 (n=162)'ü kadın, %33,6 (n=82)'i erkek idi. Hasta grubunun ortalama serum 25(OH)D düzeyi 16,2±12,7 ng/ml olarak hesaplandı. Kontrol grubu olarak alınan 120 hastanın ise, %70 (n=84)'i kadın, %30 (n=36)'u erkek idi. Kontrol grubunun ortalama serum 25(OH)D düzeyi ise 24,6±13,1 ng/ml olarak hesaplandı. Fibromiyalji tedavisi alan hasta grubu ile kontrol grubu hastalarının cinsiyetleri ile serum 25(OH)D düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p=0.017). Ayrıca, hasta grubunda en düşük serum 25(OH)D düzeyini 36-50 yaş aralığında saptadık.

**SONUÇ:** Fibromiyalji tedavisi alan hastalarda yüksek oranda vitamin D eksikliği ve yetersizliği görülmektedir. Bu nedenle, vitamin D seviyesi düşük olan hastalara yeterli düzeyde replasman yapılmasının hastaların kas-iskelet sistemi semptomlarında ve şikayetlerinde belirgin azalma sağlayacaktır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Fibromiyalji, 25-hidroksi vitamin D, Yetersizlik.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) levels in patients receiving fibromyalgia treatment.

**MATERIAL AND METHODS:** In the study, the data of 244 patients aged 18 years and older who were diagnosed with fibromyalgia according to the ACR (American College of Rheumatologist) 2010 diagnostic criteria in our hospital between January 2018 and March 2020, and other systemic diseases were excluded, and the data of 120 patients as the control group were retrospectively reviewed. The patients who received fibromyalgia treatment and the patients in the control group were divided into three groups according to their serum 25-hydroxy vitamin D levels (deficient, insufficient and normal). It was analysed whether there was a statistically significant difference between the groups. In addition, vitamin D levels of the patient group were evaluated according to age ranges. P value less than 0.05 was considered as significant.

**RESULTS:** Of the 244 patients diagnosed with fibromyalgia included in the study, 66.4% (n=162) were female and 33.6% (n=82) were male. The mean serum 25(OH)D level of the patient group was calculated as 16.2±12.7 ng/ml. Of the 120 patients taken as the control group, 70% (n=84) were female and 30% (n=36) were male. Mean serum 25(OH)D level of the control group was calculated as 24.6±13.1 ng/ml. When the gender and serum 25(OH)D levels of the patients in the fibromyalgia treatment group and the control group were compared statistically, a significant difference was found between the groups (p=0.017). In addition, we found the lowest serum 25 (OH) D level in the patient group between the ages of 36-50.

**CONCLUSIONS:** High levels of vitamin D deficiency and insufficiency are observed in patients receiving fibromyalgia treatment. Therefore, adequate replacement in patients with low vitamin D levels will provide a significant decrease in musculoskeletal system symptoms and complaints.

**KEYWORDS:** Fibromyalgia, 25-hydroxy vitamin D, Deficiency.

**Geliş Tarihi / Received:** 24.03.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 21.09.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Doç. Dr. Harun DÜĞEROĞLU

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**E-mail:** Harun.dugeroglu@hotmail.com

**Orcid No:** 0000-0002-0546-175X

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu (2021/69).

## GİRİŞ

Fibromiyalji (FM), nedeni tam olarak bilinmeyen, hassas noktalar ve yaygın kas-iskelet sistemi ağrıları ile karakterize, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kognitif bozuklukların eşlik ettiği kronik bir hastalık grubudur. Dünyada, FM'nin prevalansı yaklaşık olarak %2-8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Kadınlarda, erkeklere göre on kat daha fazla görülmektedir ve özellikle 20-50 yaş arasında sıklığı artmaktadır (2). Ülkemizde, FM üzerine yapılan bir çalışmada kadınlarda prevalansı %3,6 oranında bulunmuştur (3). FM tanısı öncelikli olarak diğer olası sistemik hastalıklar ekarte edildikten sonra konulan ve klinik olarak şüpheli hastalarda ACR (American College of Rheumatology) tanı kriterleri uygulanarak tespit edilmektedir. ACR tanı kriterleri ilk kez 1990 yılında tanımlanmış olmasına rağmen zamanla modifiye edilerek günümüzde ACR 2010 tanı kriterleri uygulanmaktadır (4).

Vitamin D, kemik büyümesinde ve mineral metabolizmasında rol oynayan, hormon benzeri fonksiyonları olan bir steroiddir (5). Aynı zamanda vitamin D, kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde direkt etkiye sahiptir (6). Birçok dokuda, vitamin D reseptörleri tespit edilmiş olup, bu durumun birçok hastalıklarda vitamin D eksikliğinin rolü olduğunu göstermiştir (2). Ayrıca, vitamin D eksikliğinin tedavi edilmesi, FM gibi kronik hastalıkların kliniğinde ve tedavisinde olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (7).

Günümüzde vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin önemli bir sorun haline geldiği ve birçok kronik hastalığın etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (8). Serum 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) ölçümleri, bireylerin vitamin D düzeylerini göstermede kullanılan bir testtir.

Serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması vitamin D eksikliğini, 21-30 ng/ml arasında olması vitamin D yetersizliğini, 30 ng/ml üzerinde olması normal vitamin D seviyesi olarak kabul edilmektedir (9). 25(OH)D düzeyinin düşük olması hastalarda yaygın vücut ağrısına, kas ve iskelet güçsüzlüğüne, kemik kırıklarına ve kemik mineralizasyon yetersizliğine neden olabilmektedir (10, 11). FM ile serum 25(OH)D düzeyi arasında nasıl bir ilişki olduğuna yönelik net bilgiler olmamasına rağmen, yapılan

birçok çalışmada FM tanılı hastalarda vitamin D düzeylerinin düşük olduğu ve yeterli vitamin D replasman tedavisinin hastanın kliniğinde ciddi düzelmeler sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (8, 9, 12). Bu çalışmanın amacı, ACR 2010 tanı kriterlerine göre diğer sistemik hastalıklar ekarte edilerek FM tanısı konulan ve tedavi edilen hastaların serum 25(OH)D düzeylerinin değerlendirilmesi ve kontrol grubu hastalarının verileri ile karşılaştırılması amaçlandı. Bu sayede, vitamin D düzeyi düşük olan FM tanılı hastalara yeterli oranda vitamin D replasman tedavisinin verilmesi hastanın kliniğinde olumlu etkiler oluşturacağını düşünmekteyiz.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2018 - Mart 2020 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, diğer sistemik hastalıklar ekarte edilen ve ACR (American College of Rheumatology) 2010 tanı kriterleri kullanılarak fibromiyalji tanısı konulan ve tedavi edilen 18 yaş ve üstü 244 hasta ile benzer yaş ortalamasına sahip kontrol grubu olarak 120 hasta alınmıştır. Hastaların verileri (yaş, cinsiyet, serum 25(OH)D düzeyi) retrospektif olarak dosya kayıtlarından tarandı.

Çalışmamıza D vitamini ve immünoşüpresif ilaç tedavisi alan hastalar, kemik metabolizma hastalığı olanlar, kanser hastaları, emziren ve gebe olan hastalar, osteoporoz ve osteomalazi tanılı hastalar, primer hiperparatiroidi tanılı hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, alkol ve sigara kullanan hastalar ile arşiv kayıtları yetersiz ve eksik olan hastalar dahil edilmedi. Hastanemizde serum 25(OH)D düzeyleri, Abbott Architect i2000-SR otoanalizöründe çalışılmıştır. Serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan hastalar vitamin D eksikliği grubuna; 21-30 ng/ml arası olan hastalar vitamin D yetersizliği grubuna; 30 ng/ml üstünde olan hastalar normal vitamin D yeterliliği grubuna dahil edildi.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı analiz edildi. Ayrıca, hasta grubu verileri ile kontrol grubu hastalarının verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bunun yanında, FM tedavisi alan hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldı. Yaş gruplarına göre hastaların serum 25(OH)D düzeyleri değerlendirildi.



## Etik Kurul

Çalışmamızın etik kurul onayı, Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Başkanlığından alınmıştır (Karar tarihi/sayı: 2021/69). Çalışmanın verileri, etik kuruldan ve hastalardan gerekli izinler alındıktan sonra toplanmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Tüm veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnow testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında Student T testi uygulandı. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. P değeri 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 244 fibromiyalji tanılı hastaların % 66,4 (n=162)'ü kadın, %33,6 (n=82)'i erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 47,3±10,9 yıldır (erkekler 46,7±11,4 yıl, kadınlar 48,5±12,1 yıl). Fibromiyalji tedavisi alan hasta grubunun ortalama serum 25(OH)D düzeyi 16,2±12,7 ng/ml idi. Kontrol grubu olarak alınan 120 hastanın ise, %70 (n=84)'i kadın, %30 (n=36)'u erkek idi. Bu hastaların yaş ortalaması ise 46,8±11,6 yıldır (erkekler 43,5±10,4 yıl, kadınlar 47,6±11,7 yıl). Kontrol grubunun ortalama serum 25(OH)D düzeyi ise 24,6±13,1 ng/ml idi. Fibromiyalji tedavisi alan hasta grubu ile kontrol grubu hastalarının cinsiyetleri ile serum 25(OH)D düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p=0,017) (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Fibromiyalji tedavisi alan hasta grubu ile kontrol grubu hastalarının cinsiyetleri ile serum 25(OH)D düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Serum 25(OH)D düzeyi	Hasta grubu (n=244)		Kontrol grubu (n=120)		P değeri
	Kadın (n=162)	Erkek (n=82)	Kadın (n=84)	Erkek (n=36)	
	n / %	n / %	n / %	n / %	
<b>Eksiklik</b> (< 20 ng/ml)	78 / 48,2	46 / 56,2	23 / 27,3	6 / 16,7	
<b>Yetersizlik</b> (21-30 ng/ml)	47 / 29,0	24 / 29,2	32 / 38,1	14 / 38,8	0,017
<b>Normal</b> (> 30 ng/ml)	37 / 22,8	12 / 14,6	29 / 34,5	16 / 44,5	

n: hasta sayısı, %: yüzde, 25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D

Ayrıca, fibromiyalji tedavisi alan hastalar yaş gruplarına ayrıldı ve yaş gruplarına göre serum 25(OH)D düzeyleri değerlendirildi (**Tablo 2**). Serum 25(OH)D düzeyi en düşük 36-50 yaş aralığında tespit edildi.

**Tablo 2:** Fibromiyalji tedavisi alan hastaların yaş grupları ve serum 25(OH)D düzeyleri.

Yaş aralığı (yıl)	Ortalama serum 25(OH)D düzeyi (ng/ml)	Hasta sayısı ve yüzdesi n (%)
18-35	17,70 ± 13,04	46 (18,9)
36-50	12,78 ± 11,42	71 (29,1)
51-65	16,36 ± 17,01	80 (32,8)
>66	13,45 ± 10,21	47 (19,2)

n: hasta sayısı, %: yüzde, 25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D

## TARTIŞMA

FM etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ve henüz yüz güldürücü bir tedavisi olmayan kronik bir hastalıktır (1). FM yaygın kas-iskelet ağrıları ve çok sayıda hassas noktaların varlığı ile karakterize olup uyku bozukluğu, yorgunluk, depresyon ve anksiyete gibi kognitif bozukluklara neden olabilecek kompleks bir hastalıktır (13). FM toplumda yaygın olarak görülmekte olup hem kişi için hem de toplum için önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir (3, 7).

Kronik kas-iskelet sistemi ağrıları olan hasta gruplarında ciddi anlamda vitamin D eksikliği saptanmıştır (14). Bu hastaların çoğu karşımıza kas ve iskelet sistemi deformiteleri ile gelebilmektedir (15, 16). Bir literatür çalışmasında D vitamin eksikliğinin, FM'deki gibi benzer semptomlara neden olabileceğini ve bu hastaların yanlışlıkla FM tanısı aldığını öne sürmüşlerdir (17). Bunun yanında, semptomatik D vitamin eksikliği erişkinlerde osteomalazi olarak karşımıza çıkmaktadır. Osteomalazi, çok sayıda hastalığın semptomlarını taklit edebilen ve tanı konulduğu zaman yeterli vitamin D tedavisi ile oldukça fazla yanıt alınabilen önemli bir klinik tablodur. Akkuş ve ark.(18)'nin yaptığı bir çalışmada klinik olarak ankilozan spondiliti taklit eden bir osteomalazi hastasına sadece vitamin D tedavisi ile semptomlarında ciddi düzelme olduğu, bel bölgesindeki hareket kısıtlılığının da dramatik biçimde düzelme olduğunu bildirmişlerdir.

Birçok literatür çalışmasında FM ile vitamin D arasındaki ilişki araştırılmış olmasına rağmen bu konuda tam bir fikir birliği oluşmamıştır (19, 20). Doğru ve ark. (21)'nin yaptığı bir çalışmada FM ile vitamin D arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada vitamin D düzeyi düşük olan hastalara yeterli oranda vitamin D replasmanının yapılması sonrasında hastaların kliniğinde ve şikayetlerinde azalma olduğunu görmüşlerdir. Benzer bir çalışmada Yılmaz ve ark. (22)'i tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada da vitamin D seviyesi 25 ng/ml altında olan FM hastalarına yeterli vitamin D tedavisi sonrasında hastaların kas-iskelet sistemine ait semptomlarında azalma olduğu ve yaşam kalitelerinde artma olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, Matthana ve ark. (23)'nin yaptığı çalışmada, FM tanılı olup vitamin D seviyesi düşük olan hastalara vitamin D tedavisi sonrasında hastaların hassas nokta sayılarında azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmalar ile FM ve vitamin D seviyesi arasında bir ilişki olduğunu ve vitamin D replasman tedavisinin FM hastalarında hem klinik olarak hem de hassas noktaların sayılarının azalması konusunda olumlu etkileri olduğunu göstermiştir.

Ayrıca, birçok literatür çalışmasında FM tanısı alan ve tedavi başlanan hastalardaki vitamin D düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna varmışlardır (7, 12, 13, 19, 24, 25). Bu literatür çalışmalarının sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları benzerdi. Bizim çalışmamızda da FM tanısı konulan ve tedavi alan hastaların vitamin D düzeyleri, kontrol grubu hastalarına göre anlamlı derecede düşük bulundu. Hastaların %79,9'unda serum 25(OH)D seviyesi 30 ng/ml'nin altında saptandı.

FM hastalarında vitamin D düzeylerinin düşük olmasının sebebi olarak, zaten güneş ışınlarına maruziyetin azalması ve aşırı güneş kremlerinin kullanılması ile günümüzde endemik hale gelmiş olan vitamin D seviyesindeki düşüklüğün bu hastalarda eşlik eden ağrı, anksiyete, depresyon ve diğer kognitif bozukluklar nedeni ile azalmış fiziksel aktivite ve diyetle yetersiz vitamin D alımının neden olabileceğini düşünmekteyiz. Hem Zuberi ve ark. (26)'nin yaptığı çalışmalarda hem de Plotnikoff ve ark. (25)'nin yaptığı çalışmalarda FM hastalarının en fazla vitamin D düşüklüğü olan yaş grubunun 20-50

yaş aralığında olduğunu saptadılar. Bizim çalışmamızda da bu literatür çalışmalarının sonuçlarına benzer şekilde hastaların vitamin D seviyesi en düşük yaş aralığının 36-50 yaş arasında olduğunu tespit ettik. Bunun sebebini ise, özellikle bu yaş aralığında güneş kremlerinin çok fazla kullanılması, kapalı ortamlarda daha fazla vakit geçirilmesi ve yetersiz vitamin D içerikli gıdalarla beslenmeye bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Fibromiyalji hastalarında yüksek oranda vitamin D eksikliği ve yetersizliği görülmektedir. Bu nedenle, FM tanısı alan ve tedaviye başlanan hastalarda mutlaka vitamin D düzeylerinin bakılması gerekmektedir. Vitamin D seviyesi düşük olan hastalara yeterli düzeyde replasman yapılmasının hastaların kas-iskelet sistemi semptomlarında ve şikayetlerinde belirgin azalma sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. JAMA. 2014;311(15):1547-55.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1990;33:160-72.
3. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, ve ark. The prevalence of fibromyalgia in woman aged 20-64 in Turkey. Scand J Rheumatol. 2005;34:140-4.
4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62:600-10.
5. Bhatti SA, Shaikh NA, Irfan M, et al. Vitamin D deficiency in fibromyalgia. J Pak Med Assoc. 2010;60: 949-51.
6. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low Vitamin D Status: Definition, Prevalence, Consequences, and Correction. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2012;38(1):45-59.
7. Olama SM, Senna MK, Elarman MM, Elhawary G. Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. Rheumatol Int. 2013;33(1):185-92.
8. Altındağ O, Ögüt E, Gür A, Gürsoy S, Günay M. Serum vitamin D level and its relation with clinical parameters in fibromyalgia as a neuropathic pain. Orthop Muscular Syst. 2014;3:171.
9. Okyay R, Koçyiğit B, Gürsoy S. Vitamin D levels in women with fibromyalgia and relationship between pain, tender point count and disease activity. Acta Med Mediterr. 2016;32:243-47.

10. Masuko K. The multifaceted effects of vitamin D and its potential contribution to rheumatoid arthritis. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2014;4(8):1680-90.
11. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6):1717-20.
12. Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, Forooghi Z, Moozazadeh M. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *Korean J Pain*. 2017;30(4):250-7.
13. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, et al. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2007;26:551-4.
14. Mascarenhas R, Mobarhan S. Hypovitaminosis D-induced pain. *Nutrition Reviews*. 2004;62:354-9.
15. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018;21(11):2022-37.
16. Sarıfakıoğlu B, Yalbuздаğ SA, Güzelant AY, Afsa SI, Ustaömer K. Vitamin D related musculoskeletal system findings. *Turk J Osteoporos*. 2015;21:113-7.
17. Hollick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;20:239-42.
18. Akkuş S, Tamer MN, Yorgancıgil H. A case of osteomalacia mimicking ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2001;20:239-42.
19. Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*. 2003;42:1202-6.
20. Tandeter H, Grynbaum M, Zuili I, Shany S, Shvartzman P. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. *Isr Med Assoc J*. 2009;11:339-42.
21. Doğru A, Balkarlı A, Çobankara V, Tunç SE, Şahin M. Effects of Vitamin D Therapy on Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Eurasian J Med*. 2017;49(2):113-7.
22. Yılmaz R, Sallı A, Cingöz HT, Küçükşen S, Uğurlu H. Efficacy of D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum*. 2016;19(12):1255-62.
23. Matthana MH. The relation between vitamin d deficiency and fibromyalgia syndrome in women. *Saudi Med J*. 2011;32:925-9.
24. Huisman AM, White KP, Algra A, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2001;28:2535-39.
25. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1463-70.
26. Zuberi LM, Haque N, Jabbar A, Habib A. Vitamin D Deficiency in Ambulatory patients. *J Pac Med Assoc*. 2008;58:482-4.

# İNTİHAR GİRİŞİMİ OLAN ERGENLERDE PERİFERİK İNFLAMASYON PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF PERIPHERAL INFLAMMATION PARAMETERS IN ADOLESCENTS WITH SUICIDE ATTEMPTS

Aziz KARA<sup>1</sup>, Zafer BAĞCI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Ana Bilim Dalı  
<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Hematolojik parametreler, psikopatoloji ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi göstermek için kullanılabilen periferik inflamasyon belirteçleridir. Bu çalışmada intihar girişiminde bulunan ergenleri sağlıklı ergenlerle hematolojik parametreler açısından karşılaştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Ekim 2018 - Mart 2020 tarihleri arasında Çocuk Acil Servisine başvuran 765 ergenin hemogram kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Kontrol grubu, benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip, yukarıda belirtilen dönemde çocuk hastalıkları polikliniğinde muayene edilen, organik veya psikopatolojik herhangi bir tanısı olmayan ergenlerin hemogram kayıtlarından oluşturuldu. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra intihar girişimi olan 95 vaka ve 95 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Vaka ve kontrol grupları istatistiksel olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit/lenfosit oranı (MLR), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) parametreleri açısından karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** İntihar girişimi olan ergenlerde NLR ve MLR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Diğer parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. NLR ve MLR parametreleri açısından ek psikiyatrik tanılara göre ayrılan olgu grubunun üç alt grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Ancak NLR, bu üç alt grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

**SONUÇ:** İntihar girişiminde bulunan ergenlerin NLR ve MLR parametreleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. İntihar girişimi olan ergenlerde inflamatuvar parametrelerin değerlendirilmesi ile ilgili daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Ergen, İntihar girişimi, NLR.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Haematological parameters are peripheral inflammation markers that can be used to demonstrate the relationship between psychopathology and inflammation. In this study, we aimed to compare adolescents who attempted suicide with healthy adolescents in terms of haematological parameters.

**MATERIAL AND METHODS:** The haemogram records of 765 adolescents admitted to the Paediatric Emergency Service between October 2018 and March 2020 were retrospectively evaluated. The control group was created from the haemogram records of adolescents who had similar age and sex characteristics, who had been examined in paediatric outpatient clinics during the above-mentioned period and who did not have any organic or psychopathological disorder. After implementation of the exclusion criteria, 95 adolescents with suicide attempts and 95 healthy adolescents were included in the study. The case and control groups were statistically compared in terms of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), mean platelet volume (MPV) and red cell distribution width (RDW) parameters.

**RESULTS:** It was found that in adolescents with suicide attempts, NLR and MLR values were significantly higher than in the control group. There was no significant difference between the groups in terms of other parameters. In terms of NLR and MLR parameters, there was no statistical difference among the three subgroups of the case group separated according to the psychiatric diagnoses. However, NLR was found to be significantly higher in comparison with the control group of these three subgroups.

**CONCLUSIONS:** The NLR and MLR parameters of adolescents who attempted suicide were higher than those of the control group. There is a need for more comprehensive studies on the evaluation of inflammatory parameters in adolescents who have attempted suicide.

**KEYWORDS:** Adolescent, Suicide attempt, NLR.

**Geliş Tarihi / Received:** 24.05.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 12.10.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Aziz KARA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Ana Bilim Dalı

**E-mail:** aziz.kara@afsu.edu.tr

**Orcid No (Sırasıyla):**0000-0003-0925-5723, 0000-0003-4776-7236

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Konya Training and Research Hospital Medical Specialization Board (08.05.2020/38-18).

## INTRODUCTION

Presently, suicide is an important public health issue. Every year approximately 800.000 individuals in the world die because of suicide. Suicidal deaths are the third most common cause of deaths in those aged 15-19 years (1). Suicidal mortality rates have declined in the recent years, considering all age groups in the Western countries. However, there is no similar decrease in suicidal mortality rates in adolescents and young adults (2, 3). Suicide attempts may be 20 times higher than suicidal mortality rates (4, 5). The presence of psychopathologies such as depression and substance use disorder are the causes for most suicide attempts resulting in death; thus, the relationship between suicide and psychiatric disorders is important (6). In addition, common impulsiveness and aggressive behaviour in adolescents and young adults contribute to this situation (7).

Suicidal thoughts and suicide attempts are one of the most common psychopathologies among adolescents (8). Both suicidal attempts and deaths pose an emotional burden for patients and their families. Therefore, it is important to identify the risk factors associated with suicide in a timely and reliable manner. Neuro-inflammatory processes associated with psychiatric disorders are of interest to researchers. Variables such as infections, autoimmune diseases, vitamin deficiencies, traumatic brain injury and stress can cause suicidal behaviour via inflammatory mediators. One of the biological causes of suicide is neuroinflammation (9).

Haemogram is a simple, inexpensive and easy-to-apply laboratory test that is used worldwide. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), mean platelet volume (MPV) and red cell distribution width (RDW) are haematological parameters that can be used as peripheral inflammation markers (10, 11). NLR, MLR, PLR, MPV parameters are especially investigated in psychiatric disorders. While the differences in terms of NLR have been stated in the studies performed, there is not enough evidence in terms of other parameters. In a study conducted in patients with major depressive disorders, NLR levels in the case group were higher

than the control group, indicating neuroinflammation as the aetiology of the disorder (12). In addition, high NLR values have been reported in patients diagnosed with bipolar affective disorder and schizophrenia (11, 13, 14). The NLR value is a valuable, repeatable and cost-effective strategy to determine the risk of suicide (15, 16). Thrombocytosis and/or increase in platelet volume indicates platelet reactivity. Reactive platelets also play a role in inflammation (17). Increased RDW levels indicate ineffective erythrocyte production. This can also be a consequence of systemic inflammation (18). Current studies on peripheral inflammation parameters and psychopathologies in children and adolescents are also related to other psychopathologies such as autism, obsessive-compulsive disorder, attention deficit / hyperactivity disorder, early-onset schizophrenia and depression (10, 19 - 24).

Literature review of studies on haemogram parameters in individuals who attempted suicide showed that these studies included mostly adult age groups. Suicide attempts as a common psychopathology in adolescents may vary than that in adults in terms of causes and clinical appearance. The aim of this study was to compare the haematological parameters of adolescents who attempted suicide with those in the control group.

## MATERIALS AND METHODS

Patients who were brought to the paediatric emergency room of Konya Training and Research Hospital for suicide attempts between October 2018 and March 2020 based on the hospital registration system were screened. In total, there were 765 patients, and 659 of these patients who were not evaluated by a child psychiatrist after a suicide attempt were excluded from the study. Further, 11 of the remaining 106 patients were excluded because they received medical treatment for their existing psychiatric disorder. Finally, 95 adolescents with suicide attempts were included in the study, and they were divided into three main groups. These groups were those with an additional diagnosis of depression [33 individuals (34.7%)], non-depressed psychiatric disorders (anxiety disorders, attention deficit hyperactivity disorder, conduct disorder

etc.) [32 individuals (33.7%)] and those who had no psychopathology detected [30 individuals (31.6%)]. Depression and other psychopathologies were diagnosed by the child psychiatrist according to DSM-V diagnostic criteria after consultation with the patient and his family.

The control group comprised 95 adolescents who were paired with the case group according to the age, gender and those who applied for routine control to the children's health and diseases outpatient clinic on similar dates. Those with known haematological, rheumatological, psychiatric, neurological and infectious diseases were excluded from the study.

The haematological parameters of the patient and control groups were recorded in the SPSS programme. NLR, PLR and MLR were calculated using the programme. First, the case and control groups were compared; then, the case group was divided into three subgroups according to concomitant psychopathologies, and the control subgroups matched one-to-one were compared. Finally, the case subgroups and the entire control group were compared.

#### Ethical Committee

This retrospective case-control study was conducted after the study approval was obtained from the Konya Training and Research Hospital Medical Specialization Board (date:08.05.2020, number:38-18).

#### Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using The SPSS 19 (IBM Inc., USA) software. Descriptive statistics of the categorical variables included in the study were presented as frequencies and percentages, while numerical data was shown as means and standard deviations. The normal distribution of the data was checked using the Kolmogorov-Smirnov Test between two main groups and Shapiro Wilk test between subgroups. These differences were compared between two groups with abnormal distribution using Mann-Whitney-U test. All statistical analyzes were performed formulating two-way hypotheses with a 5% significance threshold and a 95% confidence interval.

## RESULTS

A total of 190 adolescents aged 12–18 [42 (22.1%) boys and 148 (77.9%) girls] were included in the study (95 in the case group and 95 in the control group). Case and control groups were individually matched in terms of the number, age and gender. The mean age of the total sample was  $15.45 \pm 1.29$  years. The mean ages of the boys and girls were  $15.71 \pm 1.13$  and  $15.37 \pm 1.33$  years, respectively; with no statistically significant difference between them ( $p = 0.14$ ). Sociodemographic characteristics of the groups were shown in **Table 1**.

**Table 1:** Sociodemographic characteristics of the participants

		Patient group (Mean±SD)	Control group (Mean±SD)
Age	Male	15.71±1.13	15.71±1.13
	Female	15.37±1.33	15.37±1.33
		n (%)	n (%)
Gender	Male	42 (22.1)	42 (22.1)
	Female	148 (77.9)	148 (77.9)

When examining the suicide attempt process, eight (8.4%) cases were planned and 87 (91.6%) were impulsive. Further, 25 (26.3%) were identified as recurring cases of suicide attempts, whereas 70 (73.7%) were identified as the first case of a suicide attempt. Approximately all cases (98.9%) attempted suicide by taking medication. Only one patient (1.1%) had a suicide attempt by hanging. The characteristics of suicide attempts were given in **Table 2**.

**Table 2:** Characteristics of suicide attempts

Features of suicide attempt	Patient group (n=95), n (%)
Number of suicides	
First suicide attempt	70 (73.7)
Repeated suicide attempts	25 (26.3)
Suicide process	
Planned suicide attempt	8 (8.4)
An impulsive suicide attempt	87 (91.6)
Suicide method	
Taking medication	94 (98.9)
Hanging	1 (1.1)

In the case group, the NLR and MLR values were significantly higher than in the control group ( $p < 0.001$  and  $p = 0.044$ , respectively). There was no significant difference between the groups in terms of other parameters. The data was shown in **Table 3**. In comparison to the subgroups of case and control groups, the NLR value was significantly higher in case subgroups than in the control subgroups ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference in terms of other parameters.

**Table 3:** Laboratory findings for the patient and control group participants

Variables	Patient group (n=95)		Control group (n=95)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
NLR	3.60	3.79	1.71	0.83	<i>p</i> <0.001
MLR	0.28	0.18	0.24	0.09	<i>p</i> =0.044
PLR	148.23	100.10	118.16	31.90	<i>p</i> =0.188
MPV	10.10	0.77	10.23	1.09	<i>p</i> =0.736
RDW-CV	13.30	1.38	13.45	1.40	<i>p</i> =0.135

Mann-Whitney-U test

NLR: neutrophil/lymphocyte ratio MLR: monocytes/lymphocyte ratio PLR: platelet-to-lymphocyte ratio MPV: mean platelet volume RDW-CV: red cell distribution width-coefficient of variation

## DISCUSSION

In this retrospective case-control study, NLR, MLR, PLR, MPV and RDW parameters that are peripheral inflammation markers were examined in adolescents who attempted suicide. According to the study result, NLR and MLR values were significantly higher than in the control group in terms of suicides in adolescents. In addition, there was no difference in NLR value when divided into subgroups according to case group psychopathology, but subgroups had higher NLR values than the control group.

Currently, research on psychiatric disorders and their inflammatory causes are increasing. In a study by Ozdin et al., NLR, PLR and MLR were evaluated in patients with bipolar affective disorder and schizophrenia (25). According to the study, the levels of inflammatory parameters in schizophrenia and bipolar disorder were found to be higher than in the control group. Moreover, in a study by Inanlı et al., NLR, MLR and MPV values were higher than in the control group during the bipolar disorder manic period (11). In depressive patients, MPV values were significantly higher than in the control group. As a result, it was noted that bipolar disorder is associated with low-grade inflammation, NLR and MLR can be used as a biomarker in patients in manic period and MPV can be used in all bipolar patients. Arabska et al. studied patients with depression and reported that the severity of depression is associated with NLR (26). When comparing patients with initial episode and recurrent depressive attacks, NLR values were higher in the first episode patients. In addition, Rodriguez et al. concluded that inflammatory processes play a role in patients with psychotic disorders (27). NLR is the best marker to assess these disorders. In the study of patients with depression in the childhood age group, NLR and MPV levels were higher than in the control

group, and their high scores on the depression scale was associated with these parameters (22). Similarly, in a study conducted with children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder, NLR and PLR levels were found to be higher in the case group than in the control group. The study also stated that NLR elevation was not affected by age, gender and treatment (24). Similar to adult studies, high NLR levels were also found in a child study examining early-onset schizophrenia cases. As a result of the study, it was concluded that high NLR level may be an inflammation biomarker in schizophrenia (23). In a recent study evaluating adolescents with a suicide attempt, higher NLR, MLR, and PLR values were found in the case group compared to the control group (28).

In the present study, NLR and MLR values were higher in the case group than in the control group. These findings are consistent with the conclusion that inflammatory processes are effective in the formation of psychiatric disorders, both in adults and in the childhood age group. Thus, inflammation might be important among the biological causes of suicidal behaviour.

In studies and reviews that investigated inflammatory changes in suicide, most often the presence of suicide attempts or thoughts in patients were associated with changes in inflammatory cytokines (29-31). In a study by Ayhan et al., NLR values were higher in patients with suicidal behaviour regardless of depression than in the control group (32). However, when the cases were separated according to the presence of depression, no significant difference was observed. They attributed this to the fact that the suicide attempt was associated with low-grade inflammation. Ekinçi et al. found that NLR values in patients with depression and previous a suicide attempt were significantly related to the recent suicide attempt (16). In addition, another marker of inflammation, i.e., CRP, was not associated with suicide attempts. Thus, it was reported that inflammation plays a role in the pathogenesis of suicidal behaviour in patients with depression. However, in a study by Meydaneri et al. in which patients with depression were divided into two groups according to whether they had any suicide attempts, there was no significant difference between the groups in terms of NLR and PLR values (33).

Orum et al. compared patients with violent and non-violent suicide attempts with healthy controls and found that NLR and MPV values were significantly higher in the group with violent suicide attempts (34).

In our study, NLR and MLR values, which are haematological parameters that can be used as inflammation marker, in adolescent age group were higher in the case group than in the control group. In addition, when the case group was classified in terms of psychopathologies, NLR levels were higher than in the control groups. The increase of the NLR level supports the role of inflammatory processes in patients with suicidal attempt in the adolescent age group. However, no difference among the diagnostic subgroups in terms of NLR values suggests a relationship between NLR values and a suicide attempt independent of the underlying diagnosis.

Peng et. al. found no significant difference between adult patients with depression and control groups in terms of PLR value (35). In addition, PLR values vary in suicidal studies. In a study conducted by Velesco et al. (15), PLR values were higher in the case group, whereas in a study by Orum et al. (34), there was no significant difference between the groups. In our study, there was also no significant difference between PLR values. This is due to the fact that NLR levels are more significant than PLR levels in showing subclinical inflammation, as emphasised by some researchers (36). Therefore, it may be more significant to consider NLR levels instead of PLR values in adolescents who have attempted suicide.

In adult studies, MPV levels were found to increase in some psychopathologies (11, 37). Similarly, in a study of depression and inflammation parameters in children, MPV levels were found to be high (22). In addition, there are studies that were conducted in patients with neurodevelopmental disorders such as attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder; no difference was observed between the groups in terms of MPV levels (38). In Orum et al.'s suicide study, MPV levels were high in a group of violent suicide attempts (34). In our study, there was no significant difference in MPV levels between the groups.

The fact that most suicide attempts in the case group occurred by taking medication or on impulse could explain the lack of difference between the groups.

In terms of RDW levels, there was no difference between the case and control groups in suicidal studies and studies related to childhood depression (22, 34). RDW shows inflammation in organic pathologies rather than psychiatric disorders in the childhood age group (22). In our study, there was no difference between the case and control groups in terms of RDW values in accordance with these findings.

The present study has some limitations. First, this is a retrospective study. There is another drawback that variables such as smoking and body mass index, which can affect inflammatory processes, were not evaluated. The fact that patients with depression were not classified according to the severity of the disorder that can be considered as another limitation; these patients were not classified according to the severity of the disorder due to the lack of a sufficient number of patients diagnosed with depression in our study. Non-depression psychopathologies were evaluated as an inhomogeneous group because they did not reach sufficient numbers. Despite all these limitations, we also showed that inflammatory processes play a role in suicidal aetiology. Other strengths of the study are that individuals with suicidal attempts were evaluated and diagnosed by a child psychiatrist and there were many exclusion criteria.

In conclusion, in the present study, NLR and MLR values were higher in patients with a suicide attempt in the adolescent age group compared to the control group. Therefore, in patients with suicidal attempts, inflammatory processes are important. The clinician can also use the high NLR level as a risk factor to predict a suicide attempt in individuals with suicidal ideation or in patients with a diagnosis of depression. However, to determine which parameters play a role, large-scale studies are needed.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. 2018.
2. World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative. 2014.



3. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *The Lancet*. 2016;387:1227-39.
4. World Health Organization. Public health action for the prevention of suicide: a framework. 2012.
5. Bertolote JM, Fleischmann A, Leo DD, et al. Repetition of suicide attempts. *Crisis*. 2015;31:194-201.
6. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4:37.
7. McGirr A, Renaud J, Bureau A, et al. Impulsive-aggressive behaviours and completed suicide across the life cycle: a predisposition for younger age of suicide. *Psychol Med*. 2008;38:407-17.
8. King CA, O'Mara RM, Hayward CN, et al. Adolescent suicide risk screening in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2009;16:1234-41.
9. Brundin L, Bryleva EY, Rajamani KT. Role of inflammation in suicide: from mechanisms to treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:271-83.
10. Uçar HN, Murat D, Eray Ş. Simple Peripheral Markers For Inflammation In Drug- Naive, Comorbidity-Free Adolescents With Obsessive-Compulsive Disorder. *East J Med*. 2019;24:23-9.
11. Inanlı I, Aydın M, Çalışkan AM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*. 2019;73:372-79.
12. Demir S, Atli A, Bulut M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2253-8.
13. Çakır U, Tuman TC, Yıldırım O. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Psychiatr Danub*. 2015;27:180-4.
14. Semiz M, Yıldırım O, Canan F, et al. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2014;26:220-5.
15. Velasco Á, Rodríguez-Revuelta J, Olié E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential new peripheral biomarker of suicidal behavior. *Eur Psychiatry*. 2020;63:14.
16. Ekinci O, Ekinci A. The connections among suicidal behavior, lipid profile and low- grade inflammation in patients with major depressive disorder: a specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Nord J Psychiatry*. 2017;71:574-80.
17. Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mikhailidis DP, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17:47-58.
18. Föhréc Z, Gombos T, Borgulya G, et al. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;158:659-66.
19. Kutlu A, Binici NC. Does increased neutrophil-lymphocyte ratio predict autism spectrum disorder? *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2018;19:607-14.
20. Uzun AD, Sapmaz ŞY, Çakır B, et al. Could neutrophil-to-lymphocyte ratio be an important parameter in children and adolescents with obsessive compulsive disorder? *Turkish J Clinical Psychiatry*. 2020;23:101-5.
21. Binici NC, Kutlu A. Is ADHD an inflammation-related disorder? *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2019;20:313-321.
22. Uçar HN, Eray Ş, Murat D. Simple peripheral markers for inflammation in adolescents with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2018;28:254-60.
23. Önder A, Süre Adanır A, Gizli Çoban Ö, et al. Elevated Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Adolescents with Early-onset Schizophrenia. *Neurochemical Journal*. 2020;14(4):444-8.
24. Önder A, Gizli Çoban Ö, Süre Adanır A. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2020;25(1):1-6.
25. Özdin S, Sarısoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet- lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients—a retrospective file review. *Nord J Psychiatry*. 2017;71:509-12.
26. Arabska J, Lucka A, Magierski R, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is increased in elderly patients with first episode depression, but not in recurrent depression. *Psychiatry Res*. 2018;263:35-40.
27. Rodríguez RFO, Fernández JD, Mira NO, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio: Can a non-specific marker of inflammation help to confirm the inflammatory hypothesis of the serious mental diseases? A case-control study. *Med Hypotheses*. 2019;130:109279.
28. Ucuz İ, Tetik BK. Can suicide behavior and seasonality of suicide be predicted from inflammatory parameters in adolescents? *Med Hypotheses*. 2020;143:110061.
29. Serafini G, Pompili M, Serretti ME, et al. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:1672-86.
30. Miná VAL, Lacerda Pinheiro SF, Maia LC, et al. The influence of inflammatory cytokines in physiopathology of suicidal behavior. *J Affect Disord*. 2015;172:219-30.

- 31.** Le-Niculescu H, Levey DF, Ayalew M, et al. Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Mol Psychiatry*. 2013;18:1249-64.
- 32.** Ayhan MG, Dağistan AA, Tanrıkulu CŞ, et al. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in suicide attempters. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2019;20:305-13.
- 33.** Meydaneri GG, Meydaneri S. Can Neutrophil Lymphocyte Ratio Predict the Likelihood of Suicide in Patients with Major Depression? *Cureus*. 2018;10:2510.
- 34.** Orum MH, Kara MZ, Egilmez OB. Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as parameters to indicate the severity of suicide attempt. *J Immunoassay Immunochem*. 2018;39:647-59.
- 35.** Peng YF, Zhong SM, Luo B, et al. Evaluation of red blood cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:3242-6.
- 36.** Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit*. 2015;21:298-303.
- 37.** Canan F, Dikici S, Kutlucan A, et al. Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in a large community-based population: the MELEN study. *J Psychiatr Res*. 2012;46:298-302.
- 38.** Garipardic M, Doğan M, Bala KA, et al. Association of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders with mean platelet volume and vitamin D. *Med Sci Monit*. 2017;23:1378-84.

# ERİŞKİN HASTALARDA TONSİLLEKTOMİ SONRASI GÖRÜLEN KANAMALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF POSTOPERATIVE TONSILLECTOMY BLEEDING IN ADULT PATIENTS

Fatih YÜCEDAĞ<sup>1</sup>, İsmail ÇEVİK<sup>2</sup>, Ergün SEVİL<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği

<sup>2</sup> Balıkesir Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği

<sup>3</sup> Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmada tonsillektomi sonrası kanayan hastaların özelliklerini belirlemek ve bu hastalara yaklaşımlarımızı araştırmak amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmamızda tonsillektomi sonrası kanama ile kliniğimize başvuran 29 hastanın kayıtları geriye dönük incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, ameliyattan sonra kaçınıcı gün kanadığı, laboratuvar parametreleri, kanama sebepleri, uygulanan cerrahi teknik ve kanama müdahale yöntemleri araştırıldı.

**BULGULAR:** Hastaların 11 (%37,9)'i kadın, 18 (%62,06)'i erkek olup yaş ortalaması 26,8 (18-45) yıl idi. 25 hastaya soğuk bıçak yöntemi ile, 4 hastaya ise bipolar koter yardımı ile tonsillektomi yapıldı. Ameliyattan sonra kanama nedeni ile ortalama başvuru süresi 7,3 (1-19) gün idi. Altı (%20,6) hastada kanama nedeni tespit edilebildi. İki hastaya konservatif tedavi yöntemleri uygulandı, hastaların 14'üne (%48,2) lokal, 13'üne (%44,8) ise genel anestezi altında kanama müdahalesi yapıldı.

**SONUÇ:** Tonsillektomi sonrası kanamalara erişkin hastalarda sık rastlanmakta ve bu durum hayatı tehdit edici sonuçlar doğurmaktadır. Yeni tedavi yöntemleri ve kanama sonrası erken müdahale ile olası komplikasyonların önüne geçilebilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Tonsillektomi, Kanama, Komplikasyonlar, Risk faktörleri.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In this study, it is aimed to determine the features of patients who bleed after tonsillectomy and to investigate our approaches to these patients.

**MATERIAL AND METHODS:** The records of 29 patients admitted to our clinic with post-tonsillectomy hemorrhage were retrospectively evaluated. The patients' age, gender, the bleeding day after the operation, laboratory parameters, causes of bleeding, surgical technique and approaching methods for bleeding were investigated.

**RESULTS:** 11 (37.9%) of the patients were female and 18 (62.06%) were male, with a mean age of 26.8 (18-45) years. Tonsillectomy was performed with the cold knife method in 25 patients and with the help of bipolar cautery in 4 patients. The mean time for admission due to bleeding after surgery was 7.3 (1-19) days. The cause of bleeding could be detected in six (20.6%) patients. Conservative treatment methods were applied to two patients, hemorrhage intervention was performed under local anesthesia in 14 (48.2%) and general anesthesia in 13 patients (44.8%).

**CONCLUSIONS:** Bleeding after tonsillectomy is frequently seen in adult patients and this situation results in life-threatening consequences. Possible complications can be prevented with new treatment methods and early intervention after bleeding.

**KEYWORDS:** Tonsillectomy, Bleeding, Complications, Risk factors.

**Geliş Tarihi / Received:** 25.06.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 19.10.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm. Dr. İsmail ÇEVİK

Balıkesir Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği

**E-mail:** i\_cevik20@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000 0002 0658 978X, 0000 0003 1270 3144, 0000 0003 4740 7214

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Karamanoğlu Mehmet Bey Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (25.05.2021/ 06).

## GİRİŞ

Tonsillektomi, kulak burun boğaz hastalıkları uzmanları tarafından yaygın olarak yapılan cerrahi bir işlemdir (1). Tonsillektomiye bağlı olarak diş hasarı, kulak ağrısı, boğaz enfeksiyonu, bulantı ve kusma gibi komplikasyonlar izlenebilmektedir (2). Tonsillektomi sonrası görülen kanama, tonsillektomi sonrası komplikasyonların en yaygını ve en korkutanıdır. Yapılan farklı çalışmalarda tonsillektomi sonrası kanama sıklığı %0,8 ile %18 arasında olduğu gösterilmiştir (3, 4). Ameliyattan sonra ilk 24 saat içinde olan kanamaya primer kanama, 24 saatten sonra olan kanamaya ise sekonder kanama denilmektedir (1, 2). Primer kanamanın ameliyat sırasında oluşan damar yaralanmalarına bağlı olduğu, sekonder kanamanın ise yara iyileşmesi esnasında katı gıda ile beslenme, tonsil lojunda enfeksiyon, hematolojik parametreler gibi faktörlerden dolayı ortaya çıktığı düşünülmektedir (1, 5 - 7). Ameliyat sonrası kanamayla başvuran hastalar, sadece hastaneye yatırılarak yakın klinik gözlem ile takip edilebilecekleri gibi, daha ciddi kanamalarda lokal anestezi veya genel anestezi altında müdahale gerekebilir (1, 5). Ayrıca bu kanamalar nadir de olsa mortalite ile sonuçlanabilir (1, 8, 9). Tüm bu sebeplerden dolayı, tonsillektomi sonrası görülen kanamalar kulak burun boğaz uygulamaları içinde oldukça önemlidir.

Bu çalışmada Ocak 2010 ve Haziran 2019 tarihleri arasında kliniğimizde yapılmış toplam 172 yetişkin tonsillektomi vakasından sonra kanama ile başvuran 29 hastanın klinik özellikleri, kanamaya sebep olabilecek risk faktörleri araştırılarak, konu ile ilgili öneri ve yaklaşımlar doğrultusunda tartışılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Ocak 2010 - Haziran 2019 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan tonsillektomi ameliyatlari sonrası kanama ile başvuran hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastane otomasyon sisteminden 18 yaşından büyük 29 hastanın verilerine eksiksiz olarak ulaşıldı ve bu hastalar çalışmaya dâhil edildi. Eksik bilgileri olan, dış merkezde tonsillektomi yapılan hastalar ve kendilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara başvuru anında kanama müdahalesi için gerçekleştirilen uygulamalar; konservatif yöntemler, genel anestezi altında gerçekleştirilen müdahaleler ve lokal anestezi altında gerçekleştirilen müdahaleler olmak üzere üçe ayrılmıştır. Hastaların öykülerinde kanamaya neden olabilecek bulgular kaydedilmiştir. Hastanemize kanama şikâyeti ile başvuran hastalarda laboratuvar tetkiki olarak protrombin zamanı (PTZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ve tam kan sayımı yapıldı. Ayrıca, hastaların başvuru anında ameliyattan sonra kaçınıcı gün kanama olduğu, hangi mevsimde başvurduğu ve hastanede kalış süresi not edildi.

## Etik Kurul

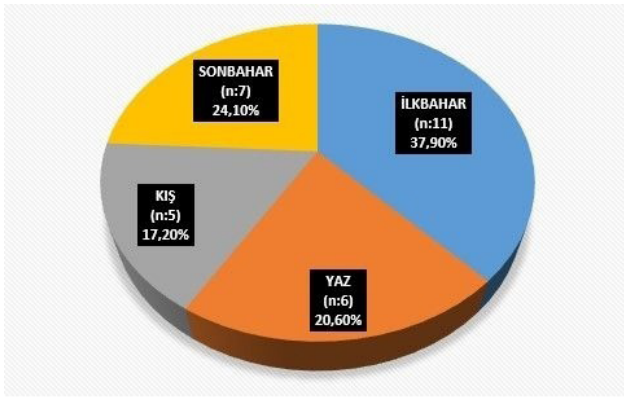
Çalışmamız Karamanoğlu Mehmet Bey Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan izin alınarak yapılmıştır (25.05.2021 tarihli ve 06 nolu karar). Çalışmamız Helsinki ilkeleri Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmış olup çalışmaya katılan hastalardan 'Bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## BULGULAR

Hastaların 18 (%62,06)'i erkek, 11 (%37,9)'i kadın olup, yaş ortalaması 26,8 yıl olarak saptandı (18-45 yaş). Hastaların 25 (%86,2)'ine soğuk bıçak tekniği, 4 (13,7)'üne ise bipolar koter tekniği uygulandı. Başvuru sırasında 27 (%93,1) hastada aktif kanama var iken, 2 (%6,8)'sinde başvuru sırasında aktif kanama gözlenmedi. Hastaların 2 (%6,8)'sinde primer kanama varken, 27 (%93,1)'sinde sekonder kanama gözlemlendi.

Kanama ile kliniğimize müracaat eden hastaların tonsillektomi ameliyatı endikasyonları incelendiğinde; hastaların 25 (%86,2)'inde tekrarlayan tonsillit nedeni ile, 4 (%13,7)'ünde ise tıkaçıcı uyku apnesi nedeniyle ameliyat olduğu ortaya konuldu. Ortalama başvuru süresi ameliyattan sonra 7,3 gün olarak belirlendi (1-19 gün).

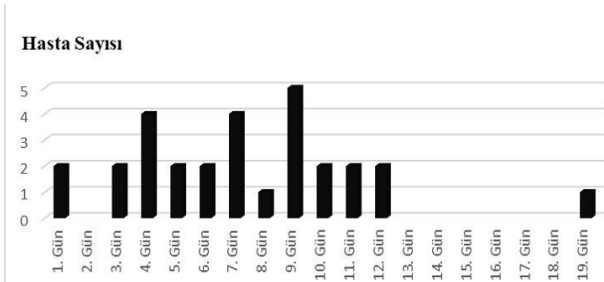
Kanama ile gelen hastaların mevsimlere göre dağılımına bakıldığında, en çok başvuru 11 (%37,9) hasta ile ilkbahar aylarında oldu. Bunu 7 (%24,1) hasta ile sonbahar ayları takip ederken, 6 (%20,6) hastanın yaz ve 5 (%17,2) hastanın ise kış aylarında başvurduğu belirlendi (**Şekil 1**).



**Şekil 1:** Kanama ile başvuran hastaların mevsimlere göre dağılımı

Altı hastada (%20,6) olası kanama sebebi tespit edildi. Bunlardan 1 (%3,4) hastada rezidü tonsil dokusu, 4 (%13,7) hastada sert gıdalarla beslenme sonrası ve 1 (%3,4) hastada ise ameliyattan bir gün önce başlayan üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü belirlendi.

Ameliyattan sonra en erken kanama ilk 24 saatte, en geç kanama ise 19. günde görüldü. Ameliyattan sonra ortalama kanama süresi 7,3 gün olarak tespit edildi (**Şekil 2**).



**Şekil 2:** Hastalarda ameliyat sonrası kanama zamanı

Kanamayla başvuran 29 hastanın 14 (%48,2)'sinde kanama kulak burun boğaz servisinde lokal anestezi ile kontrol altına alındı. Bu hastaların 6 (20,6)'sı pıhtıların temizlenmesi sonrası kimyasal koterizasyon (gümüş nitrat) ve soğuk uygulaması, 8 (27,5)'ine ise lokal basınç sonrası topikal hemostatik ajan uygulaması yapıldı. 29 hastanın 13 (%44,8)'ünde ameliyathanede genel anestezi altında bipolar koter ile işlem yapıldı.

Hastaneye başvurusunda aktif kanama izlenmeyen 2 (%6,8) hasta ise hastaneye yatırılarak konservatif yaklaşım ile tedavi edildi. Bu hastalara intravenöz sıvı desteği, antibiyotik tedavisi verildi ve diyetleri "tonsillektomi sonrası diyet" şeklinde düzenlendi. Hastanede ortalama kalış süresi 3,2 (1-6 gün) gün olarak tespit edildi. Kanama komplikasyonu ile başvuran tüm hastaların yapılan Protrombin Zamanı (PT), Parsiyel

Tromboplastin Zamanı (aPTT) değerlerinde patoloji saptanmadı. Hastaların kan transfüzyonu ihtiyacı olmadı. Hastaların başvuru sonrası yapılan tam kan sayımında ortalama hemoglobin değeri 11,6 olarak izlendi (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Erişkin hastalarda tonsillektomi sonrası kanamaların özellikleri

	Sayı	%
<b>CİNSİYET</b>		
Kadın	11	%37,90
Erkek	18	%62,06
<b>TONSİLLEKTOMİ TEKNİĞİ</b>		
Bipolar koter	4	%13,8
Soğuk bıçak tekniği	25	%86,2
<b>BAŞVURU YAKINMASI</b>		
Aktif kanama var	27	%93,10
Aktif kanama yok	2	%6,80
<b>ETİYOLOJİ</b>		
Enfeksiyon	1	%3,40
Rezidü tonsil dokusu	1	%3,40
Sert gıda ile beslenme	4	%13,70
<b>TONSİLLEKTOMİ ENDİKASYONLARI</b>		
Tekrarlayan tonsillit	25	%86,20
Uyku apnesi	4	%13,8

Primer kanama gözlenen iki hastaya ameliyathane şartlarında genel anestezi altında bipolar koterizasyon uygulandı. Genel anestezi verilen hastaların hiçbirinde genel anesteziye bağlı komplikasyon görülmedi. Primer kanamaların hiçbirinde tekrarlayan kanama izlenmedi.

Tonsillektomi sonrası sekonder kanama görülen iki hastada ikinci kez kanama oldu. Bir hasta konservatif yöntemlerle, diğer hasta ise genel anestezi altında ameliyathane şartlarında bipolar koterizasyon uygulanarak tedavi edildi. Hiçbir hastamızda exitus görülmedi.

## TARTIŞMA

Tonsillektomi ameliyatı kulak burun boğaz uzmanları tarafından çok sık yapılan bir işlemdir. Ameliyat sırasında ve sonrasında görülebilecek kanama, laringospazm, dolaşım kollapsı gibi riskler endişe vericidir (10).

Tonsillektomi sonrası kanamalar ameliyatın en önemli ve en sık karşılaşılan komplikasyonudur ve sıklığı %0,8-%18 arasında değişmektedir (11). Kliniğimizde ameliyatı gerçekleştirilen 172 hastanın 29 (%16,8)'unda kanama meydana gelmiştir. Hastalarımızın hiçbirinde mortalite gelişmemiştir. Tonsillektomi sonrası kanamaların cinsiyete göre dağılımı ile ilgili kesin veriler bulunmamakla birlikte, erkek cinsiyetin risk faktörü olduğuna yönelik birtakım çalışmalar vardır (12). Çalışmamızda hastaların 18 (%62,06)'ini erkek hastalar oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda, ikincil kanamaların daha çok 5-12. günler-

de geliştiği ve 60. güne kadar olabileceği vurgulanmaktadır (13). Literatürde tonsillektomi ameliyatından 39 gün sonra sekonder kanamaya bağlı ölüm vakası bildirilmiştir (10). Çalışmamızda ise ortalama kanama zamanı 7,3 gün ve en geç kanama 19. günde görüldü. Birincil kanamalar sıklıkla cerrahi tekniğe bağlı olarak ortaya çıkarken, ikincil kanamalar daha çok rezidü tonsil dokusu, tonsillektomi yatağında görülen enfeksiyonlar sonucunda olmaktadır (14). Yaptığımız çalışmada sadece bir olguda rezidü tonsil dokusu izlendi ve kanama kontrolü sırasında rezidü doku disseke edildi. Bir olguda operasyondan önceki gün başlayan üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü tespit edildi. Dört olguda kanama öncesinde sert gıdalarla beslenme öyküsü vardı. Bu olgularda kanama gıdaların neden olduğu doku hasarı olduğu düşünülüyor.

Kanamaların mevsimsel dağılımı ve çevre ısısı ile arasında bir bağlantı olup olmadığı diğer bir tartışmalı konudur. Roberts ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada Mayıs ve Temmuz ayları arasında kanamanın arttığı bildirilmiştir. Collision ve Mattler (4) yaptıkları çalışmada ilkbahar ve yaz aylarında kanamanın daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, Lee ve ark. (11) yaptıkları çalışmada ise kanamaların kış aylarında daha çok görüldüğünü tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise en sık kanama ilkbahar aylarında görüldü (% 37,9).

Tonsil kanamalarında ilk yapılması gereken tonsil lojunun temizlenip ve yapılabılırsa kanamanın lokal müdahale ile durdurulmasıdır. Çalışmamızda olguların 14 (%20,6)'ünde lokal anestezi altında pıhtıların temizlenmesi sonrası gümüş nitrat ile koterizasyon, soğuk suyla gargara, topikal % 0.01'lik adrenaline bası uygulaması, sıvı desteği ve medikal tedavi ile kanama durduruldu. Aktif kanama izlenmeyen 2 (%6,8) hasta ise hastaneye yatırılarak oral alım 24 saat süreyle kesilmesi, intravenöz sıvı verilmesi, medikal tedavi desteği ve tonsillektomi sonrası diyet uygulaması ile tedavi edildi. Konservatif veya lokal müdahaleye rağmen devam eden kanamalarda ve başlangıçta çok yoğun kanama olması halinde genel anestezi altında müdahale gerekir. Kliniğimize başvuran olguların 13 (%44,8) üne genel anestezi altında müdahale edilmiştir. Bu müdahalelerde bipolar koter ile koagülasyon yöntemleri tercih edilmiştir. Wei ve ark. (16) yaptıkları çalışmada ise amaliyathane

koşullarında kanama müdahalesi %47 olarak bulunmuştur. Lokal ve genel anestezi altında uygulanan tüm bu yöntemlerin başarısızlığı ve kanamanın durdurulamaması durumunda ise karotis arterin tonsilleri besleyen dallarının ligasyonu ve endovasküler embolizasyon seçenekleri olarak dikkati çekmektedir. Bu çalışmada, hastaların tamamı lokal/genel anestezi altında müdahale ve konservatif tedavi yaklaşımları ile tedavi edilmiş ve ek bir girişim gereksinimi olmamıştır.

Tonsillektomi sonrası kanamalarda ilk kanamayı takip eden ardışık kanamalar da izlenebilmektedir. Wei ve ark. (16) çalışmasında, tonsillektomi sonrası ikinci kez kanama sıklığı %12 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise iki (%6,8) hastada ikinci kez kanama gerçekleşmiştir. Bir hastaya genel anestezi altın bipolar koter ile müdahale edilmiştir. Diğer hastaya ise lokal müdahale yapılarak kanama durdurulmuştur. Literatürde ameliyat teknikleri ile ilgili farklı görüşler yer almakla birlikte, soğuk bıçak yöntemi en güvenilir ve en düşük riskine sahip yöntem olarak bildirilmiştir (12). Elektrikli aletlerle gerçekleştirilen sıcak yöntemlerde ise tonsil lojunda ortaya çıkan enerji ve doku hasarının, ameliyat sonrası inflamasyona, oral enfeksiyonlara ve ağrıya yol açarak kanama riskini artırabileceği ifade edilmektedir (17). Çalışmamızda ise hastaların yalnızca %13,7'sinde bipolar koterizasyon tekniği uygulanmıştır.

Tonsillektomi sonrası kanamalar hem hasta hem de hekim için zor bir durumdur ve erişkin hastalarda sık görülmektedir. Komplikasyonların önlenmesi için çeşitli tedavi şekillerinin uygulanması ve kanama müdahalelerinin yapılması büyük önem taşımaktadır. Kanama nedenlerinin bilinmesi bu komplikasyonun en aza indirilmesini sağlayabilir. Tonsillektomi sonrası kanama ile başvuran olgular yakından takip edilmeli ve gerekli görüldüğünde cerrahi müdahale ile kanama kontrolü yapılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Østvo E, Sunnergren O, Ericsson E, et al. Mortality after tonsil surgery, a population study, covering eight years and 82,527 operations in Sweden. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(3): 737-43.
2. Leong SC, Karkos PD, Papouliakos SM, Apostolidou MT. Unusual complications of tonsillectomy: a systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2007; 28: 419-22.

- 3.** Krishna P, Lee D. Post-tonsillectomy bleeding: A meta analysis. *Laryngoscope*. 2001;111(8):1358-61.
- 4.** Collison PJ, Mettler B. Factors associated with post-tonsillectomy hemorrhage. *Ear Nose Throat J*. 2000;79(8):640-2.
- 5.** Arora R, Saraiya S, Niu X, Thomas RL, Kannikeswaran N. Post tonsillectomy hemorrhage: who needs intervention? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(2):165-9.
- 6.** Sarny S, Ossimitz G, Habermann W, Stammberger H. Hemorrhage following tonsil surgery: a multicenter prospective study. *Laryngoscope*. 2011;121(12):2553-60.
- 7.** Bajaj Y, Atkinson H, Sagoo R, Bhatti I, Newbegin C. Paediatric day-case tonsillectomy: a three-year prospective audit spiral in a district hospital. *J Laryngol Otol*. 2012;126:159-62.
- 8.** Tuchtan L, Torrents J, Lebreton-Chakour C, et al. Liability under post-tonsillectomy lethal bleeding of the tonsillar artery: a report of two cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:83-7.
- 9.** Goldman JL, Baugh RF, Davies L, et al. Mortality and major morbidity after tonsillectomy: etiologic factors and strategies for prevention. *Laryngoscope*. 2013;123(10):2544-53.
- 10.** Ali RB, Smyth D, Kane R, Donnelly M. Post-tonsillectomy bleeding: a regional hospital experience. *Ir J Med Sci*. 2008; 177(8):297-301.
- 11.** Lee MS, Montague ML, Hussain SS. Posttonsillectomy hemorrhage: cold versus hot dissection. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(6):833-6.
- 12.** Lowe D, van der Meulen J, Cromwell D, et al. Key messages from the National Prospective Tonsillectomy Audit. *Laryngoscope*. 2007;117(4): 717-24.
- 13.** Cakır A, Boran C, Olgun Y, Erdag T. Posttonsillectomy bleeding: our 10-year experience. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*. 2017;27 (1):1-9.
- 14.** Randa DA, Hoffer ME. Complications of tonsillectomy and adenoidectomy *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118(1): 61-8.
- 15.** Roberts C, Jayaramachandran S, Raine CH. A prospective study of factors which may predispose to post-operative tonsillar fossae haemorrhage. *Clin Otolaryngol*. 1992;17:13-7.
- 16.** Wei JL, Beatty CW, Gustafon RO. Evaluation of post-tonsillectomy hemorrhage and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123 (3):229-35.
- 17.** Ozkırış M. Comparison of three techniques in pediatric tonsillectomy. *Eur Arch Otorhino Laryngol*. 2012;269(5):1497-501.

# ÇOCUKLUK ÇAĞI YAŞ GRUBUNDA KOKSİKS MORFOLOJİSİNİN MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF COCCYX MORPHOLOGY WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN CHILDHOOD AGE

Dilek SAĞLAM

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Koksiks, vertebral kolonun distalinde yer alan, sakrum alt ucu ile eklem yapan ve sıklıkla 3 veya 4 vertebral segmentten oluşan üçgen şeklinde bir kemiktir. Bu çalışmanın amacı çocukluk çağı yaş grubunda koksiks morfolojisinin ve morfometrisinin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmesidir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında hastanemizde lumbosakral veya pelvik MRG ile tetkik edilmiş olan çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. Sakral ve koksigeal vertebraların en iyi şekilde görüntülediği mid-sagittal, T1 ağırlıklı MRG kesitlerinde vertebraların dizilimleri, listezis varlığı/yokluğu ve koksiks vertebra sayısı kaydedildi. Ayrıca aynı kesitte morfometrik değerlendirmede doğrusal koksiks uzunluğu, sakrokoksigeal açı, sakrokoksigeal eklem açısı ve interkoksigeal açı ölçüldü.

**BULGULAR:** Toplam 47 hasta (36 kız, 11 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $13.7 \pm 2.1$  idi. Kız ve erkek hastalar arasında ve farklı yaş grupları arasında (grup 1: 7-10 yaş, grup 2: 11-13 yaş, grup 3: 14-16 yaş); koksiks uzunluğu, sakrokoksigeal açı, sakrokoksigeal eklem açısı, interkoksigeal açı arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0.728$ ,  $p=0.262$ ,  $p=0.105$  ve  $p=0.191$ ,  $p=0.684$ ,  $p=0.927$ ).

**SONUÇ:** Bu çalışmaya göre çocukluk çağı yaş grubunda sakrokoksigeal açı, sakrokoksigeal eklem açısı ve interkoksigeal açıları değerlendirildiğinde kız ve erkek hastalar arasında ve farklı yaş grupları arasında farklılık saptanmamıştır. Çocukluk çağı yaş grubunda koksiks ait morfolojik özelliklerin bilinmesi, hastalıkların değerlendirilmesinde kolaylık sağlayacaktır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Koksiks, Çocuk, Manyetik Rezonans Görüntüleme.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The coccyx is a triangular bone located in distal of the vertebral column, articulating with the lower end of the sacrum, and often consisting of 3 or 4 vertebral segments. The aim of this study is to evaluate coccyx morphology and morphometry in the childhood age group with magnetic resonance imaging (MRI).

**MATERIAL AND METHODS:** In this retrospective study, children who had lumbosacral or pelvic MRI in our hospital between January 2020 and January 2021 were included. In mid-sagittal, T1-weighted MRI sections, where the sacral and coccygeal vertebrae are best visualized, the alignment of the vertebrae, the presence/absence of listezis, and the number of coccyx vertebrae were recorded. In addition, linear coccyx length, sacrococcygeal angle, sacrococcygeal joint angle and intercoccygeal angle were measured in the same section in the morphometric evaluation.

**RESULTS:** A total of 47 patients (36 girls, 11 boys) were included in the study. The mean age of the patients was  $13.7 \pm 2.1$ . Among female and male patients and between different age groups (group 1: 7-10 years, group 2: 11-13 years, group 3: 14-16 years); There was no significant difference between coccyx length, sacrococcygeal angle, sacrococcygeal joint angle, and intercoccygeal angle ( $p=0.728$ ,  $p=0.262$ ,  $p=0.105$  and  $p=0.191$ ,  $p=0.684$ ,  $p=0.927$ , respectively).

**CONCLUSIONS:** According to this study, when the sacrococcygeal angle, sacrococcygeal joint angle and intercoccygeal angles were evaluated in the childhood age group, no difference was found between male and female patients and between different age groups. Knowing the morphological features of the coccyx in the childhood age group will facilitate the evaluation of diseases.

**KEYWORDS:** Coccyx, Child, Magnetic Resonance Imaging.

**Geliş Tarihi / Received:** 15.04.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 26.10.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Doç. Dr. Dilek SAĞLAM  
Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

**E-mail:** dilekuzman@hotmail.com

**Orcid No :** 0000-0002-5778-6847

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Turgut Özal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (09.04.2021/5)



## GİRİŞ

Koksiks, vertebral kolonun distalinde yer alan, sakrum alt ucu ile eklem yapan ve sıklıkla 3 veya 4 vertebral segmentten oluşan üçgen şeklinde bir kemiktir (1). Tümör, inflamasyon, travma gibi patolojilerin yanında koksiks morfolojisindeki farklılıklar da koksiks ile ilgili şikayetlere sebep olabilmektedir (2 - 4). Bu nedenle normal koksiks morfolojisinin bilinmesi, patolojilerin değerlendirilmesine faydalı olabilir. Erişkin hastalarda normal koksiks morfolojisini ve morfometrisini radyolojik olarak değerlendiren çalışmalar mevcuttur (5 - 7). Ancak çocukluk çağı yaş grubunda bu konu ile ilgili literatürde az sayıda çalışma vardır (8). Çocuk hastaların değerlendirilmesinde erişkinlerin koksiks morfolojisine ait veriler yetersiz olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı çocukluk çağı yaş grubunda koksiks morfolojisinin ve morfometrisinin MRG ile değerlendirilmesidir.

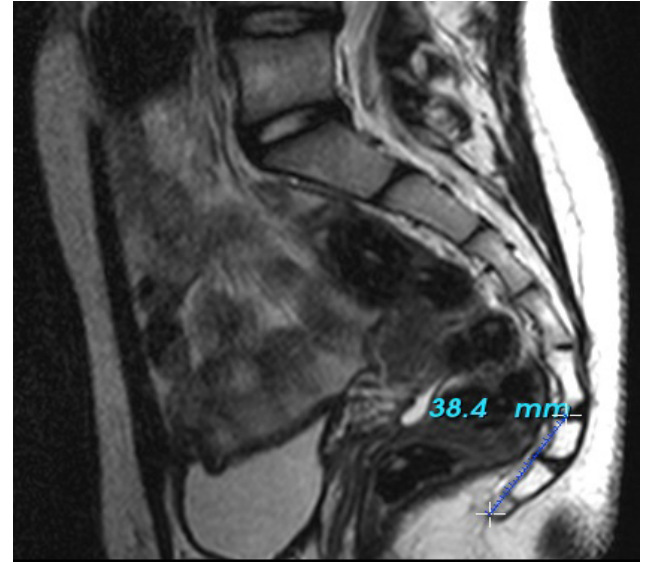
## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2020 - Ocak 2021 tarihleri arasında hastanemizde lumbosakral veya pelvik MRG ile tetkik edilmiş olan çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. Tetkik istem nedeni koksiks ve sakrumda ağrı olarak belirtilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca lumbosakral -pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde herhangi bir patolojik görüntüleme bulgusu (disk hernisi, skolyoz vs.) olması da dışlama kriterleri arasındaydı.

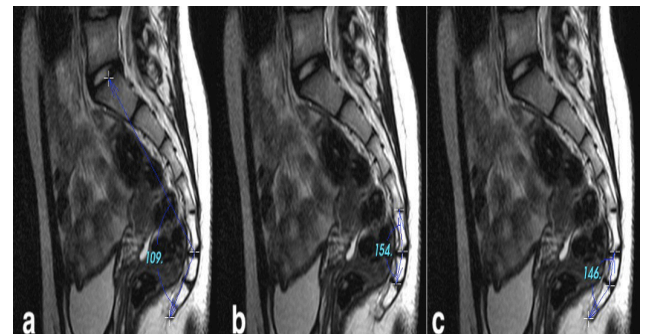
MRG tetkikleri 1,5 Tesla MR (Siemens) cihazında elde edildi. Lumbosakral ve pelvik MRG görüntüleri hasta supin pozisyonda iken elde edildi. Lumbosakral ve pelvik MRG tetkiklerinde; sagittal T1 ağırlıklı spin eko (TR/TE = 545/100 ms, kesit kalınlığı = 3 mm, FOV = 240, matriks = 230 x 256, NEX = 2, kesitler arası boşluk = 0.4 mm, tarama süresi = 1.06 dk), sagittal ve aksiyel T2 ağırlıklı spin eko (TR/TE = 3200/90 ms, kesit kalınlığı = 3 mm, FOV = 240, matriks = 243 x 304, NEX = 2, kesitler arası boşluk = 0.3 mm, tarama süresi = 1.09 dk), sekansları ile değerlendirildi.

Sakral ve koksigeal vertebraların en iyi şekilde görüntülediği mid-sagittal, T1 ağırlıklı MRG kesitlerinde vertebraların dizimleri, listezis varlığı/yokluğu ve koksiks vertebra sayısı kaydedildi. Koksiks tipleri Postacchini ve Massobrio'nun tanımladığı şekilde 5 grupta değerlendirildi (9).

Tip 1 koksikte; hafif anteriora eğimli, tip 2 anterioru gösteren, tip 3 anteriora keskin açılanma, tip 4 sakrokoksigeal veya interkoksigeal açıdan sublukse ve tip 5 retrovert olarak sınıflandırıldı. Ayrıca aynı kesitte morfometrik değerlendirmede doğrusal koksiks uzunluğu (**Şekil 1**), sakrokoksigeal açı, antevvert veya retrovert sakrokoksigeal eklem açısı ve interkoksigeal açı ölçüldü. Sakrokoksigeal açı, S1 vertebra üst endplatosunda orta hatta bir noktadan, S5 vertebra alt platosuna uzanan çizgi ile bu noktadan koksiks distal uca çizilen çizgiler arasındaki açı (**Şekil 2a**), antevvert sakrokoksigeal açı; 5. Sakral vertebra ile 1.koksigeal vertebra arasında kalan açı (**Şekil 2b**), interkoksigeal açı ise birinci koksigeal segmenti kesen çizgi ile geri kalan koksigeal segmentleri kesen çizgi arasında kalan açı (**Şekil 2c**) ölçüldü. Ayrıca T2 ağırlıklı sekanslarda interkoksigeal veya sakrokoksigeal eklem içi sıvı varlığı/yokluğu değerlendirildi.



**Şekil 1:** Sagittal T1 ağırlıklı MRG kesitinde doğrusal koksiks uzunluğunun ölçümü.



**Şekil 2:** Sagittal T1 ağırlıklı MRG kesitinde koksigeal açı ölçümleri. (**2a**) Sakrokoksigeal açı, S1 vertebra üst endplatosunda orta hatta bir noktadan, S5 vertebra alt platosuna uzanan çizgi ile bu noktadan koksiks distal uca çizilen çizgiler arasındaki açıdır. (**2b**) Sakrokoksigeal eklem açısı; 5. Sakral vertebra ile 1.koksigeal vertebra arasında kalan açıdır. (**2c**) İnterkoksigeal açı: birinci koksigeal segmenti kesen çizgi ile geri kalan koksigeal segmentleri kesen çizgi arasında kalan açıdır.

## Etik Kurul

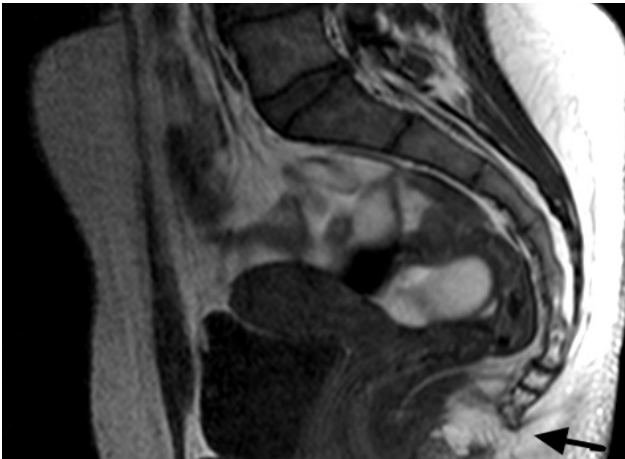
Bu çalışma için Turgut Özal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay almıştır (09.04.2021/5).

## İstatistik Analiz

İstatistik analiz SPSS (versiyon 21.0, IBM) programı ile yapıldı. Veriler ortalama± standart sapma ve median ve aralık (minimum-maksimum) olarak rapor edildi. Kantitatif datanın normal dağılımının değerlendirilmesinde Saphiro-Wilk testi kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veri için T-Testi, normal dağılım göstermeyen veri için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grup karşılaştırmaları için One-way Anova testi kullanıldı. Korelasyon analizinde normal dağılım gösteren veri için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen veri için Spearman korelasyon testi kullanıldı. "p" değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Toplam 47 hasta (36 kız, 11 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $13.7 \pm 2.1$  (median /minimum-maksimum= 14 /6-17) idi. Hastaların 24'ünde tip 1, 15'inde tip 2, 7'sinde tip 3 ve 1 hastada tip 5 koksiks saptandı. Sakrokoksigeal füzyon 3 hastada mevcuttu. Sakrokoksigeal açı ortalama  $109.4 \pm 12^\circ$  (minimum-maksimum=  $78^\circ$ - $135^\circ$ ) ölçüldü. Sakrokoksigeal eklem açısı ortalama  $156.2 \pm 12^\circ$  (minimum-maksimum=  $115^\circ$ - $177^\circ$ ) olarak ölçüldü. İnterkoksigeal açı  $144.7 \pm 14.7^\circ$  (minimum-maksimum=  $118^\circ$ - $171^\circ$ ) olarak saptandı. Hastaların koksisteki vertebra sayıları; 2 hastada 2 adet, 3 hastada 16 adet, 26 hastada 4 adet ve 1 hastada 5 adetti. 4 hastada koksiks distal uçta spikül saptandı (**Şekil 3**).



**Şekil 3:** 14 yaşında kız hastanın sagittal T1 ağırlıklı MRG kesitinde koksiks distal uçta spikül izlenmekte (ok).

Kız ve erkek hastalar arasında, koksiks uzunluğu, sakrokoksigeal açı, sakrokoksigeal eklem açısı, interkoksigeal açı arasında anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Kız ve erkek çocukların koksigeal ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Kız	Erkek	p
<b>Koksiks uzunluğu</b>			
Ortalama+ standart deviasyon	36.8+8.2	37.00+9.07	0,946
(Minimum-maksimum)	(15-53)	(27-55)	
<b>Sakrokoksigeal açı</b>			
Ortalama+ standart deviasyon	110,20+12.5	108,73+10,5	0,728
(Minimum-maksimum)	(78-135)	(94-124)	
<b>Sakrokoksigeal eklem açısı</b>			
Ortalama+ standart deviasyon	156.1 +11.4	160.2+5.9	0,262
(Minimum-maksimum)	(132-177)	(149-169)	
<b>İnterkoksigeal açı</b>			
Ortalama+ standart deviasyon	146.2+14.6	139+12.6	0,105
(Minimum-maksimum)	(118-171)	(120-156)	

Hastalar koksiks tiplerine göre sınıflandırıldığında, sakrokoksigeal eklem açıları arasında anlamlı fark saptanmadı. Sakrokoksigeal açı ve interkoksigeal açı değerleri tip1 koksiks ile tip 2 ve tip 3 koksiks arasında anlamlı olarak farklıydı (sakrokoksigeal açı: tip 1 vs tip 2; p=0.015, tip1 vs tip 3; p= 0.002) (interkoksigeal açı: tip 1 vs tip 2; p= 0.026, tip1 vs tip 3; p= 0.011) (**Tablo 2**).

**Tablo 2 :** Koksiks tiplerine göre koksiks morfometrik ölçümleri.

Koksiks Tipi	Tip 1	Tip 2	Tip 3	p
<b>Sakrokoksigeal açı</b>	114,92+9,886 (94-135)	105,73+9,177 (91-122)	99,71+17,182 (78-132)	,003
<b>Sakrokoksigeal eklem açısı</b>	158,38+9,445 (141-177)	155,60+9,280 (143-174)	148,57+21,3 (115-177)	,165
<b>İnterkoksigeal açı</b>	150,88+10,743 (128-177)	140,67+14,816 (120-171)	135,43+18,725 (118-167)	,013

Hastaların yaşı ile sakrokoksigeal açı, sakrokoksigeal eklem açısı ve interkoksigeal açı arasında korelasyon saptanmadı. Yaş ile lineer koksiks uzunluğu arasında zayıf pozitif korelasyon mevcuttu (Spearman's correlation coefficient:0.385, p=0.008). Hastalar yaşlarına göre gruplandırıldığında (grup 1: 7-10 yaş, grup 2: 11-13 yaş, grup 3: 14-16 yaş), gruplar arasında sakrokoksigeal açı, sakrokoksigeal eklem açısı, interkoksigeal açı arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; p=0.191, p= 0.684, p=0.927).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada çocukluk çağı yaş grubunda en sık görülen tip 1 koksiks (%51) idi. Bu bulgu literatürde yayınlanan çalışmalar ile uyumluydu.

Literatürde tip 1 koksiks %50 ile en sık görülen tip iken, bunu %8-32 ile tip 2 ve %4-16 ile tip 3 takip etmekteydi (10). Kerimoğlu ve ark. ülkemizde asemptomatik erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada en sık tip 1 koksiks saptandığını belirtmişlerdir (5). Indiran ve ark. da erişkin Hint popülasyonunda yaptıkları çalışmada en sık tip 1 koksiks rapor etmişlerdir (11). Ancak Yoon ve ark. erişkin Kore popülasyonunda en sık tip 2 koksiks görüldüğünü belirtmişlerdir (7). Literatürde farklı çalışmalarda koksiks tipleri sıklığı arasındaki farklılık çalışma popülasyonlarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Koksiksteki vertebra sayısı bu çalışmada en sık 4 adet, ikinci sıklıkta 3 adet olarak tespit edildi. Koksiksin anatomik olarak 4 vertebradan oluştuğu (%76) ancak 3 veya 5 vertebra görülebileceği bildirilmiştir (12). Özkal ve ark. erişkin hastalarda en sık 4 koksigeal vertebra saptamışlardır (13). Benzer şekilde Tetiker ve ark. erişkin hastalarda koksiks morfolojisini MRG ile değerlendirdikleri çalışmalarında koksikte en sık 4 vertebra tespit ettiklerini belirtmişlerdir (14). Ayrıca Tetiker ve ark. çalışmasında kadın ve erkek hastalar arasında koksiks vertebra sayısı açısından fark belirtilmemiştir.

Bu çalışmada 4 hastada (%8.5) koksiks distal uçta spikül tespit edildi. Indiran ve ark. kadınlarda daha fazla olmak üzere spikül görülme oranını %3.7 olarak belirtmişlerdir (11). Woon ve ark. bu oranı %23-44 arasında tespit etmişlerdir (12, 15). Bu çalışmada sakrokoksigeal füzyon sadece 3 hastada tespit edildi. Yoon ve arkadaşlarının çalışmasında sakrokoksigeal füzyon oranının 8,9 ve 10. dekadlarda arttığı rapor edilmiştir (7). Yaş ile birlikte sakrokoksigeal ossifikasyon ve birleşmenin gerçekleştiği ve koksiks mobilitesini sınırlandırdığı da bildirilmiştir (16). Woon ve ark. 112 erişkin hastanın %57'sinde sakrokoksigeal füzyon tespit etmişlerdir ancak bu oranın yaş veya cinsiyetle ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (12). Bizim çalışmamızdaki sakrokoksigeal füzyon oranının az olması çalışma popülasyonunu çocuk hastaların oluşturmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda kız ve erkek çocukların koksiks uzunlukları arasında anlamlı fark saptanmadı. Tetiker ve ark. koksiks uzunluğunu erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla buldular (14). Lee ve ark. erişkin hastalardaki çalışmalarda

koksiks uzunluğunun erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğunu saptamışlardır (6). Bu bilgiler ışığında erişkin yaş grubunda erkek ve kadınlar arasındaki yapısal farklılığın daha belirgin hale geldiği düşünülebilir, ancak Woon ve ark. bizim çalışmamızda olduğu gibi, erişkin hastalarda da koksiks uzunluğu ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptamamışlardır (12).

Bu çalışmada yaş ile sakrokoksigeal açı, sakrokoksigeal eklem açısı ve interkoksigeal açılar arasında korelasyon saptanmadı. Ancak, Yoon ve ark. erişkin hastalarda, sakrokoksigeal açı ile yaş arasında zayıf pozitif korelasyon; interkoksigeal açı ile yaş arasında zayıf negatif korelasyon tespit etmişlerdir (7). Lee ve ark. sakrokoksigeal açının kadın hastalarda yaş ile arttığını belirtmişlerdir (6). Bu sonuçlar ışığında çocukluk çağı yaş grubu içinde koksiks morfolojisi, lineer koksiks uzunluğu dışında, yaşa bağlı olarak anlamlı değişiklik göstermemektedir. Bizim çalışmamızda sakrokoksigeal açı, sakrokoksigeal eklem açısı ve interkoksigeal açılarda kız ve erkek hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Lee ve ark. çalışmasında erişkin kadın ve erkek hastaların ortalama interkoksigeal ve sakrokoksigeal açıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştı (6). Bu çalışmaya benzer şekilde Tetiker ve ark. erişkin hastalarda interkoksigeal açıda kadın ve erkekler arasında anlamlı fark belirtmemiş, sakrokoksigeal açının erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır (14). Yoon ve ark. kadın ve erkek hastalar arasında sakrokoksigeal açıda anlamlı fark saptamazken, interkoksigeal açının erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı yüksek olduğunu belirtmişlerdir (7). Woon ve ark. çalışmasında interkoksigeal açıda cinsiyete göre farklılık saptanmamıştır (12).

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından birisi hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca hastane görüntüleme arşivi üzerinden görüntü taraması yapıldığı için, hastalar klinik şikayetler açısından sorgulanmamıştır. Çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle aynı hastaya ait koksiks morfolojisinin yaş ile olağan süreçteki gelişim ve değişimini göstermek mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak; bu çalışmaya göre çocukluk çağı yaş grubunda sakrokoksigeal açı, sakrokoksigeal eklem açısı ve interkoksigeal açı değerlendirildiğinde; kız ve erkek hastalar arasında ve yaş

gruplarına göre ortalama değerler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ortaya konulan çocukluk çağı yaş grubunda koksikse ait morfolojik özelliklerin hastalıkların değerlendirilmesinde kolaylık sağlayacağını düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Drake R, Vogl A, Mitchell A. Gray's anatomy for students 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2009;348-381.
2. Lirette LS, Chaiban G, Tolba R, Eissa H. Coccydynia: an overview of the anatomy, etiology, and treatment of coccyx pain. *Ochsner Journal*. 2014;14(1):84-87.
3. Mouhsine E, Garofalo R, Chevalley F, et al. Posttraumatic coccygeal instability. *The Spine Journal*. 2006;6(5):544-549.
4. Nathan S, Fisher B, Roberts C. Coccydynia: a review of pathoanatomy, aetiology, treatment and outcome. *Journal Bone Joint Surg Br*. 2010;92(12):1622-7.
5. Kerimoglu U, Dagoglu MG, Ergen FB. Intercoccygeal angle and type of coccyx in asymptomatic patients. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2007;29(8):683-687.
6. Lee JY, Gil YC, Shin KJ, et al. An Anatomical and Morphometric Study of the Coccyx Using Three-Dimensional Reconstruction. *The Anatomical Record*. 2016;299(3):307-312.
7. Yoon MG, Moon M-S, Park BK, et al. Analysis of sacrococcygeal morphology in Koreans using computed tomography. *Clinics in Orthopedic Surgery*. 2016;8(4):412.
8. Maigne J, Pigeau I, Aguer N, Doursounian L, Chatellier G. Chronic coccydynia in adolescents. A series of 53 patients. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2011;47(2):245-251.
9. Postacchini F, Massobrio M. Idiopathic coccygodynia. Analysis of fifty-one operative cases and a radiographic study of the normal coccyx. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;65(8):1116-1124.
10. Skalski MR, Matcuk GR, Patel DB, Tomasian A, White EA, Gross JS. Imaging coccygeal trauma and coccydynia. *RadioGraphics*. 2020;40(4):1090-1106.
11. Indiran V, Sivakumar V, Maduraimuthu P. Coccygeal Morphology on Multislice Computed Tomography in a Tertiary Hospital in India. *Asian Spine Journal*. 2017;11(5):694.
12. Woon JT, Perumal V, Maigne J-Y, Stringer MD. CT morphology and morphometry of the normal adult coccyx. *European Spine Journal*. 2013;22(4):863-870.
13. Özkal B, Avnioğlu S, Candan B. Morphometric evaluation of coccyx in patients with coccydynia and classification. *Acta Medica Alanya*. 2020;4(1):61-67.
14. Tetiker H, Koşar Mİ, Çullu N, Canbek U, Otağ I, Taştur Y. MRI-based detailed evaluation of the anatomy of the human coccyx among Turkish adults. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2017;20(2):136-142.
15. Woon JT, Maigne J-Y, Perumal V, Stringer MD. Magnetic resonance imaging morphology and morphometry of the coccyx in coccydynia. *Spine*. 2013;38(23):E1437-E1445.
16. Saluja P. The incidence of ossification of the sacrococcygeal joint. *Journal of Anatomy*. 1988;156:11-5.

# MİTOKONDRIYAL HASTALIK NEDENİYLE TETKİK EDİLEN HASTALARDA M.16189T>C DEĞİŞİKLİĞİNİN METABOLİK SENDROM AÇISINDAN İNCELENMESİ

## INVESTIGATION OF M.16189T> C VARIANT IN TERMS OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS EXAMINED FOR MITOCHONDRIAL DISEASE

Aslı İNCİ, Filiz Başak CENGİZ ERGİN, İlyas OKUR, Gürsel BİBEROĞLU, Leyla TÜMER, Fatih Süheyl EZGÜ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,  
Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Metabolik sendrom, obezite, yüksek düzeyde düşük yoğunluklu kolesterol düzeyi (LDL), trigliserit düzeyi (TG) ve insuline duyarlılık ile karakterize olan günümüzde sıklığı giderek artan bir bozukluktur. Metabolik sendromun etiopatogenezinde hem genetik hem de çevresel nedenlerin rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle mitokondriyal DNA'da oluşan m.16189T>C değişikliğinin bu hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada mitokondriyal hastalık şüphesi ile başvuran hastalarda saptanan m.16189T>C değişikliğinin klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Kliniğimize 2019 - 2020 yılları arasında mitokondriyal hastalık şüphesi ile gelen hastalardan m.16189T>C değişikliği olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları mitokondriyal hastalık şüphesi taşıması nedeniyle periferik kandan mitokondriyal DNA izolasyonu yapılmıştır. Yeni nesil DNA dizileme ile tüm mitokondriyal genom DNA dizi analizi yapılarak m.16189T>C değişikliği olan hastalar saptanarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların klinik ve laboratuvar bulguları metabolik sendrom açısından incelenmiştir.

**BULGULAR:** 1 yıllık süre içinde 55 hastanın 11'inde mitokondriyal genom analizinde m.16189T>C değişikliği saptanmıştır (%20). Fizik muayene bulgularında, hiçbir hastada fazla tartı ve obezite saptanmamıştır. Hastaların glukoz, LDL ve trigliserit düzeyleri normal aralıkta bulunmuştur.

**SONUÇ:** Hasta grubumuzda oldukça yüksek oranda saptanan bu değişikliğin metabolik sendrom ile ilişkisi gösterilememiş ve polimorfizm olarak değerlendirilmiştir. Ancak mitokondriyal hastalık şüphesi ile gelen bu hastaların kullandığı ilaçların, beslenme şekillerinin ve hastalığın patofizyolojisinin bu metabolik sendromu etkileyen çevresel faktörler olabileceği ön görülebilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Metabolik sendrom, Mitokondriyal hastalık, Mitokondriyal genom analizi, M.16189T>C.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Metabolic syndrome is an increasingly common disorder, characterized by obesity, high low-density cholesterol level (LDL), triglyceride level (TG), and insulin sensitivity. It is known that both genetic and environmental factors play a role in the etiopathogenesis of metabolic syndrome. It has shown that the m.16189T>C variant that occurs mainly in mitochondrial DNA is associated with this disease. In this study, it was aimed to examine the clinical and laboratory findings of m.16189T>C change detected in patients who applied with suspected mitochondrial disease.

**MATERIAL AND METHODS:** Patients with a change in m.16189T>C among the patients who came to our clinic with the suspicion of mitochondrial disease between 2019-2020 were included in the study. Mitochondrial DNA was isolated from peripheral blood because the clinical and laboratory findings of the patients were suspicious of mitochondrial disease. New generation DNA sequencing and whole mitochondrial genome DNA sequence analysis were performed and patients with m.16189T>C changes were determined and included in the study. Clinical and laboratory findings of these patients were examined in terms of metabolic syndrome.

**RESULTS:** M.16189T>C variant was found in mitochondrial genome analysis in 11 of 55 patients (20%). In the physical examination findings, excessive weight and obesity were not detected in any of the patients. The glucose, LDL, and triglyceride levels of the patients were within the normal range.

**CONCLUSIONS:** This change, which was detected at a high rate in our patient group, could not be associated with metabolic syndrome and was evaluated as a polymorphism. However, it can be predicted that the drugs used by these patients who had a suspicion of mitochondrial disease, their diet, and the pathophysiology of the disease may be the environmental factors affecting the metabolic syndrome.

**KEYWORDS:** Metabolic syndrome, Mitochondrial disease, Mitochondrial genome analysis, M.16189T>C.

**Geliş Tarihi / Received:** 26.04.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 26.10.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Öğr. Gör. Dr. Aslı İNCİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı

**E-mail:** aslid.inci@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla) :** 0000-0001-5446-4140, 0000-0002-1374-5939, 0000-0002-8772-0689, 0000-0001-5948-188X, 0000-0002-7831-3184, 0000-0001-9497-3118

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (13.11.2017/545).

## GİRİŞ

Metabolik sendrom, santral obezite, artmış yüksek yoğunluklu kolesterol (LDL) ve trigliserit (TG) düzeyleri, yüksek kan basıncı ve tip II diyabete yatkınlık ile karakterize sistemik bir bozukluktur. Yaşla birlikte sıklığı artmakta olup ülkemizde metabolik sendrom, erişkin erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 sıklıkla görülmektedir (1). Çocuk ve adolesanlarda erişkinlere kıyasla daha düşük oranda görülmesine rağmen sıklığının giderek arttığı düşünülmektedir.

İlk defa Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1998 yılında (2) metabolik sendrom tanısında insulin direncinin en önemli biyobelirteç olduğu belirtilmiş ancak sonraki yıllarda kriterlerde birtakım değişiklikler yapılarak en son santral obezitenin eşlik ettiği hiperglisemi/insulin direnci, aterojenik dislipidemi ve hipertansiyon kriterleri eklenerek son halini almıştır (3). Metabolik sendromun etiopatogenezinde nedeni açıklayabilecek tek bir faktörden bahsetmek mümkün olmamaktadır. Genetik nedenlerin ve çevresel nedenlerin (sedanter yaşam, yüksek kalorili ve karbonhidrattan zengin beslenme) birlikte rol oynadığı üzerinde durulmaktadır (4). Genetik nedenler arasında mitokondrinin kendi DNA'sı üzerinde oluşan mutasyonlar ve nükleer genlerden kaynaklanan mitokondriyal hastalıklar metabolik sendrom oluşmasında rol oynayabilmektedir.

Mitokondri kendi DNA'sı olan bu nedenle diğer organelerden ayrılan hücrenin oksidatif fosforilasyon ile adenosin trifosfat (ATP) üretiminden sorumlu ana organelidir (5). Mitokondriyal DNA'da meydana gelen bozukluklar sonucu hücre metabolizması etkilenmekte, serbest radikallerin üretimi artmakta, oksidatif fosforilasyonun bozulması ile ATP üretimi azalmaktadır.

Mitokondriyal işlev bozukluğunun diyabet ve metabolik sendrom ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, mitokondriyal DNA'da meydana gelen bozukluklarda mitokondriyal işlevin bozukluğuna bağlı olarak metabolik sendrom ve insulin direncine yatkınlığın geliştiği bilinmektedir (6, 7). Mitokondrinin enerji metabolizmasındaki önemi ve bu mekanizmaların metabolik sendrom gelişimindeki rolü göz önüne alınarak bu çalışmada mitokondriyal hastalık nedeniyle tetkik edilen 55 hasta m.16189T>C değişikliği açısından taranmış ve metabolik sendrom ile ilişkisi araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastalar

Çalışma retrospektif-olgu kontrol bir çalışma olarak planlanmıştır. On sekiz yaş altı ve mental etkilenmesi olan her hastanın vasisinden ve mental durumu iyi olan 18 yaş üstü hastalardan genetik analiz sırasında onam formu alınmıştır.

Çalışmaya, bölümümüze metabolik hastalık nedeniyle başvuran ve mitokondriyal hastalık şüphesi nedeniyle 2019 - 2020 yılları arasında tetkik edilen 55 hasta dahil edilmiştir.

### Yöntem

Onam formunu takiben periferik kandan DNA izolasyonu İprep™ PureLink® gDNA Blood Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA) ile üreticinin protokolüne göre yapılmıştır.

### DNA Dizilenmesi

Tüm mitokondriyal genomu, iki büyük fragment olacak şekilde Long PCR Enzyme Mix (Thermo-Fischer) kullanılarak amplifiye edilmiştir. Ardından, Ion Xpress™ Plus Fragment Library Kit (Life Technologies, Guilford, CT, South San Francisco, CA) kullanılarak DNA kütüphanesi oluşturulmuştur. Bu ürünler, ready-to-go analysis kit ile the Ion PGM™ or Ion S5 platform (Life Technologies, Guilford, CT, South San Francisco, CA) cihazlarına Ion Torrent 314 ya da 316 chip (Life Technologies, Guilford, CT, South San Francisco, CA) aracılığı ile yüklenmiştir. Sonuçlar Integrative Genomics Viewer (8) programı yardımıyla incelenmiştir ve 'The Revised Cambridge Reference Sequence' referans dizi olarak kullanılmıştır. MITOMAP veri tabanı, varyantların yorumlanması ve popülasyon sıklıklarının incelenmesi için kullanılmıştır (9).

### Etik Kurul

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (13.11.2017/545).

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) ve MedCalc 15.8 (Franz Faul, Universitat Kiel, Germany) istatistik paket programları kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum-maksimum) kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın 11'inde m.16189T>C değişikliği saptanmıştır. Bu değişiklik için, hastaların periferik kanında %90 ve üzerindeki heteroplazmi oranı tespit edilenler çalışmaya dahil edilmiştir.

Mitokondriyal hastalık şüphesi ile gelen 55 hastadan 11 olguda m.16189T>C değişikliği saptandı. Bu olguların 6'sı erkek, 5'i de kadın hasta idi. Erkek olguların yaş ortalaması 16.5 (2- 36 yaş), kadın olguların yaş ortalaması ise 15.7 idi (1.5- 41 yaş). Olguların %36'sının aile hikayesinde anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. En sık başvuru nedenleri kas güçsüzlüğü (%72), nöromotor gelişim geriliği (%36), nöbet (%27.7) ve hipotonydi (%27.7). Hastaların hiçbirinde obezite ve fazla tartı saptanmadı (%0). Bir hastada nöromotor gelişim geriliğine ek olarak kilo alım azlığı mevcuttu (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Akrabalık	Başvuru şikayeti	BMI (Kg/cm <sup>2</sup> )	Tansiyon mm/Hg	Fizik Baka
H1	13,5	K	Var	Kas güçsüzlüğü, göz kapağında düşüklük	13,7	100/65	Kaslarda güçsüzlük, DTR'lerde hafif artış, bilateral pitozis
H2	41,0	K	Yok	Kas güçsüzlüğü	22,2	110/60	Kas güçsüzlüğü, tüm kaslarda hafif atrofi
H3	2,0	E	Var	Kaslarda gevşeklik, baş tutamama	19,3	90/70	Aksiyel hipotoni, DTR'lerde azalma, tüm gelişim basamaklarında gerilik, iştirme kaybı
H4	3,5	E	Yok	Gelişim geriliği, nöbet	16,7	95/60	Aksiyel hipotoni, ekstremitelerde hipertoni, DTR'lerde artış, konuşma yok
H5	36,0	E	Yok	Kas güçsüzlüğü	22,5	110/65	Kaslarda güçsüzlük, DTR'lerde hafif artış
H6	21,0	E	Yok	Gürmede ilerleyici bozukluk	22,1	100/60	Görme keskinliğinde azalma
H7	1,5	K	Var	Nöbet	20,1	95/60	Aksiyel hipotoni, ekstremitelerde hipertoni, DTR'lerde artış, hepatomegali
H8	5,0	E	Yok	Kas güçsüzlüğü, nöbet, kilo alamama	13,7	100/60	Aksiyel hipotoni, ekstremitelerde hipertoni, DTR'lerde hafif artış, konuşma yok
H9	1,5	K	Var	Nöbet	14,7	95/60	Aksiyel hafif hipotoni
H10	32,0	E	Yok	Kas güçsüzlüğü	22,3	115/65	Kas güçsüzlüğü
H11	33,0	K	Yok	Kas güçsüzlüğü, nöbet	22,4	110/65	Kas güçsüzlüğü

H: Hasta, K: Kadın, E: Erkek, DTR: Derin tendon refleksi

H1 mt.13135G>A değişikliği. MITOMAP veri tabanında sağlıklı bireylerde de rastlanabilen bir değişiklik olarak tanımlanmasına karşın hipertrofik kardiyomiopatiye yakınlığı arttırdığına dair veriler de bulunmaktadır (Wei Y, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 36 (9): 933-939, 2009).

H4 baha wes normal

H7 450 ecrin c.718G>A p.Asp240Asn Porphyria, acute, intermittent

H8 cfc tekkaya POLG (Progressif eksternal oftalmopleji-Mitokondriyal DNA depleksiyon sendromu, OD-OR) geninde p.Ser36Ala (c.105\_107delCA)GinsAGC) (Heterozigot)

H9 450 normal

Hastaların fizik muayenelerinde en belirgin bulgu tüm ekstremitelerde olmak üzere kas gücünde 3/5-4/5 azalma (%45), aksiyel hipotoni (%45), ve derin tendon reflekslerinde artışı (%45). Bir hastada bilateral pitozis [Hasta (H) 1] belirgindi. Bir hastada nörogelişimsel geriliğe ek olarak iştirme kaybı (H3) mevcuttu. Bir hastanın görme keskinliğinde azalma dikkati çekmekteydi (H6). Bir hastada aksiyel hipotonisiteye ek olarak (karaciğer kot altı 3 cm) hepatomegali saptandı.

Olguların laboratuvar incelemelerinde hemogram ve periferik yayma değerlendirmesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Hastaların glukoz değerleri 78-100 mg/dL (ortalama±standart sapma 88,36±8,00), LDL kolesterol düzeyleri 78-116 mg/dL (ortalama±standart sapma 98,27±13,30), trigliserit düzeyleri 79-137 mg/dL (ortalama±standart sapma 110,00±20,60) arasında değişmekteydi. (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** Hastaların metabolik sendrom açısından değerlendirilen biyokimyasal parametreleri

Hasta	Glukoz (mg/dL)	LDL (mg/dL)	TG (mg/dL)
H1	91	78	85
H2	87	89	79
H3	79	101	93
H4	98	99	125
H5	89	111	129
H6	96	110	101
H7	100	87	95
H8	79	98	132
H9	82	80	126
H10	78	116	137
H11	93	112	108

H: Hasta, LDL: Düşük yoğunluklu kolesterol, TG: Trigliserit

Bir hastanın (H3) karaciğer işlev testlerinden alanin aminotransferaz düzeyi (88 U/L, normal: 0-35 U/L), aspartate aminotransferaz düzeyinde (67 U/L, normal: 0-35 U/L) artış dışında kanama parametrelerinde ve diğer biyokimyasal analizlerde artış saptanmadı. Görme keskinliğinde azalma (H6) olan hasta dışında, tüm hastaların kan laktat düzeyleri 2 mmol/L'nin üstünde bulundu (%91). Kantitatif amino asit analizlerinde alanin düzeyleri (%91 hastada) yüksek saptandı. İdrar organik asit analizinde (%91 hastada) hafif laktik asit ile birlikte, suberik asit, sebasik asit atılımı mevcuttu.

## TARTIŞMA

Mitokondriyal DNA'daki bozukluklar, mitokondrinin enerji üretiminde azalma, reaktif oksijen radikallerinin artmasına ve pankreatik beta hücrelerinde değişikliğe neden olarak metabolik sendrom gelişiminde rol oynamaktadır. Metabolik sendrom, pek çok genetik ve çevresel etmenden etkilenen multifaktöriyel bir bozukluktur. Metabolik sendromun genetik etiolojisinde mitokondri ile en fazla ilişkilendirilen m.16189T>C değişikliği olup insulin direnci ve obeziteye neden olabildiği üzerinde uzun zamandır durulmaktadır (10, 11). Ancak çalışmamızda hiçbir hastada m.16189T>C değişikliğinin metabolik sendrom ile ilişkisi gös-

terilememiştir. Metabolik sendromlu bireylerde yapılan çalışmalarda m.16189T>C değişikliğinin gösterilememesi bu değişikliğin daha çok polimorfizm olduğunu ve hastalıkla ilişkisinin zayıf olduğunu göstermektedir (12 - 14). Çalışmamızda da gösterdiğimiz üzere m.16189T>C değişikliğinin metabolik sendrom ile ilişkisinin olmaması, Asya toplumunda sıklığının fazla olması ile ilişkilendirilebilir (15). Bizim çalışmamızda da bu değişikliğin yalnızca 1 yıllık süre içerisinde mitokondriyel hastalık şüphesi ile incelenen hastalardan çalışıldığı düşünülürse sıklığın oldukça fazla olduğu düşünülebilir (%20). Aynı zamanda mitokondriyel hastalıklar oldukça karmaşık bir patofizyolojiye sahip olup bu hastaların beslenmesi, aldıkları ilaçlar ve hastalığa bağlı katabolizmada metabolik sendromu destekleyen klinik ve laboratuvar bulguların oluşumunu engellemiş olabilmektedir. Metabolik sendromun daha çok adolesan ve erişkin dönemi etkilediği göz önüne alınırsa hastalarımızın 6'sının çocuk, 5'inin erişkin dönemde olması nedeniyle m.16189T>C değişikliğinin hasta grubunda metabolik sendroma neden olmadığı ancak periyodik aralıklarla metabolik sendrom açısından yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Hasta bireylerde saptanan bu değişikliğin, metabolik sendrom ile ilişkisinin gösterilebilmesi için sağlıklı ve metabolik sendromu olan bireyleri içerecek şekilde geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sendromun kalıtsal temelini daha iyi anlaşılabilmesi için prospektif genetik ve fonksiyonel çalışmalarla m.16189T>C değişikliğinin araştırılması gerekmektedir.

### TEŞEKKÜR

Tüm hasta ve hasta yakınlarına, hastaları takip eden tüm doktor ve sağlık çalışanlarına, genetik ve biyokimyasal analizlerin çalışılmasında görev alan tüm biyolog arkadaşlarımıza teşekkür ediyoruz.

### KAYNAKLAR

1. Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61(4): 548-53.
2. Alberti KG and Zimmet, PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;(15):539-53.
3. Paul L, Huang A. comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms.* 2009;(2):231-7.
4. Ordovas JM. Genetic links between diabetes mellitus and coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;(9):204-10.
5. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet.* 2005; (6): 389-402.
6. Palmieri VO, De Rasmio D, Signorile A, et al. T16189C mitochondrial DNA variant is associated with metabolic syndrome in Caucasian subjects *Nutrition.* 2011;27(7-8):773-7.
7. Saldana-Rivera, E, Careaga-Castilla MJ, Olvera-Cardenas GD, et al. Mitochondrial T16189C polymorphism is associated with metabolic syndrome in the Mexican population *Disease Markers.* 2018;(25):2018:3981315.
8. Robinson JT, Thorvaldsdóttir H, Winckler W, et al. Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol.* 2011;(29):24-6.
9. Lott MT, Leipzig JN, Derbeneva O, et al. mtDNA variation and analysis using MITOMAP and MITOMASTER. *Current Protocols in Bioinformatics.* 2013;1(123): 1-26.
10. Liou CW, Lin TK, Huei Weng H, et al. A common mitochondrial DNA variant and increased body mass index as associated factors for development of type 2 diabetes: Additive effects of genetic and environmental factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):235-9.
11. Ji L, Gao L, Han X. Association of 16189 variant (T->C transition) of mitochondrial DNA with genetic predisposition to type 2 diabetes in Chinese populations. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2001;(81): 711-4.
12. Chinnery PF, Elliott HR, Patel S, et al. Role of the mitochondrial DNA 16184-16193 poly-C tract in type 2 diabetes. *Lancet.* 2005;(366):1650-1.
13. Gill-Randall R, Sherratt EJ, Thomas AW, et al. Analysis of a polycytosine tract and heteroplasmic length variation in the mitochondrial DNA D-loop of patients with diabetes, MELAS syndrome and race-matched controls. *Diabet Med.* 2001;(18):413-16.
14. Das S, Bennett AJ, Sovio U, et al. Detailed analysis of variation at and around mitochondrial position 16189 in a large Finnish cohort reveals no significant associations with early growth or metabolic phenotypes at age 31 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;(92): 3219-23.
15. Wang PW, Lin TK, Weng SW, et al. Mitochondrial DNA variants in the pathogenesis of type 2 diabetes - relevance of asian population studies. *Rev Diabet Stud.* 2009;(6): 237-46.



## KONTRASTLA İNDÜKLENEN NEFROPATİNİN TAVŞAN MODELİNDE CURCUMİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF CURCUMIN IN A RABBIT MODEL OF CONTRAST - INDUCED NEPHROPATHY

Zülfükar Kadir SARITAŞ<sup>1</sup>, Hazen SARITAŞ<sup>2</sup>, Musa KORKMAZ<sup>1</sup>, H.Hüseyin DEMİREL<sup>1</sup>, Aziz BÜLBÜL<sup>3</sup>, Tuba Berra SARITAŞ<sup>4</sup>, Fatma GÖRÜCÜ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

<sup>3</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Milas Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Bölümü

<sup>4</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Tavşanlarda curcuminin kontrast nefropatisi üzerine etkilerinin araştırılması.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmada 14 yetişkin, 2,5-3 kg beyaz erkek Yeni Zelanda tavşanı rastgele 3 gruba ayrıldı. Gruplar kontrol grubu (n=2), kontrastla indüklenen nefropati grubu (n=6) ve Curcumin grubundan (n=6) oluşturuldu. Curcumin grubunda kontrast madde verilmesinden bir gün önce ve kontrast maddenin verildiği gün 500 mg/kg Curcumin gastrik gavaj ile uygulandı. İopromid kontrast nefropatisini oluşturmak için 30 dakikalık süre boyunca Vena auricularis marginalise bir kateter yerleştirilerek 8 g/kg dozda intravenöz olarak enjekte edildi.

**BULGULAR:** Kontrastla indüklenen nefropati grubunda Miyeloperoksidaz düzeyi 0. Saatte 4,899±0,424ng/ml bulunurken 48 saat sonra anlamlı bir artış (7,467±0.353 ng/ml) gözlemlendi (p=0,002). Kontrastla indüklenen nefropati grubunda glomerüllerin vakuolizasyonu, tübüler epitel hücrelerinin vakuoler dejenerasyonu, hyalin silindirleri ve tübül lümeninde tübüler nekroz Curcumin grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (P=0,000).

**SONUÇ:** Bu sonuçlara dayanarak, güçlü bir antioksidan olan Curcuminin 24 ve 48 saat sonra kontrastla indüklenen nefropatiye karşı önemli bir koruyucu etkiye sahip olduğu sonucuna varıldı. Bu nedenle kontrast maddelerin kullanılmasından önce Curcumin uygulanması, seçilmiş vakalarda kontrastla indüklenen nefropatiyi önlemek için yararlı olabilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Kontrast nefropatisi, Curcumin, Iopromid, Tavşan.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate the effects of curcumin on contrast nephropathy in rabbits.

**MATERIAL AND METHODS:** In this study, 14 adult, 2.5-3 kg white male New Zealand rabbits were randomly divided into 3 groups. Groups consisted of the control group (n=2) consisted of the contrast-induced nephropathy group (n=6) and the Curcumin group (n=6). In the curcumin group, curcumin was administered via gastric gavage at a dose of 500 mg/kg one day before and on the day of contrast agent administration. Iopromide was injected intravenously at a dose of 8 g/kg via a catheter in the V. auricularis marginalis over a period of 30 minutes at a slow rate to induce contrast nephropathy.

**RESULTS:** Myeloperoxidase was 4,899 ± 0,424 ng/ml at hour 0 in the contrast-induced nephropathy group and a significant increase was observed after 48 hours (7.467 ± 0.353 ng/mL) (p=0.002). In the contrast-induced nephropathy group, vacuolization of the glomeruli, vacuolar degeneration of the tubular epithelial cells, hyaline casts, necrotic tubular epithelial cells in the tubules was statistically higher compared to the curcumin groups (P=0.000).

**CONCLUSIONS:** Based upon these results, it was concluded that curcumin, which is a strong antioxidant, had a significant protective effect against contrast-induced nephropathy after 24 and 48 hours. Therefore, the administration of curcumin before the contrast material administration may be beneficial to prevent nephropathy in selected cases.

**KEYWORDS:** Contrast induced nephropathy, Curcumin, Iopromid, Rabbit.

**Geliş Tarihi / Received:** 19.01.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 04.11.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Hazen SARITAŞ

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

**E-mail:** hazensaritas@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla) :** 0000-0002-7659-6635, 0000-0001-9929-0930, 0000-0002-7646-0009, 0000-0002-4795-2266, 0000-0003-0995-3986, 0000-0002-3206-6851, 0000-0001-7630-0788

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Ethics Committee for Animal Experiments at Afyon Kocatepe University (24.10.2017/283-17).

## INTRODUCTION

With the development of modern medicine, imaging methods have been widely used for diagnostic and therapeutic purposes. To enhance imaging quality, contrast materials are utilized. In addition to the positive properties of iodinated contrast materials, allergic hypersensitivity reactions and side effects related to cardiac (hypertension, tachycardia, arrhythmia), circulatory (platelet aggregation, vascular wall contraction, thrombosis) and renal issues have been reported in relation to their use. The contrast material is filtered freely from the kidney glomeruli without release or absorption by the tubules. Renal clearance of contrast material in humans is similar to creatinine clearance with a half-life of 30 to 60 minutes. Because of the increase in the number of elderly patients and patients with comorbidities in the last 30 years, contrast materials have rapidly increased to the top among toxic substances causing kidney damage. Contrast materials are reported to be responsible for 5 % to 30 % of acute kidney injury cases in hospitalized patients (1).

The morphologic changes in the kidney during contrast-induced nephropathy (CIN) have not been adequately investigated. While biopsy results showed that 20 % of patients had vacuoles in the cytoplasm of the proximal tubules, it has been reported that renal tissue does not show significant morphologic changes (2).

The mechanisms leading to CIN are not fully known. Studies have shown that renal medullary hypoxia and direct cellular toxicity are two important mechanisms that become prominent in the development of nephrotoxicity. Contrast material initially causes vasodilatation in the kidney; thereafter, vasoconstriction causes a decrease in renal blood flow and glomerular filtration. The levels of endothelin, angiotensin, and vasopressin, which are vasoconstrictor-effective hormones, were found to be high after contrast intake; and inhibition was found in the synthesis of the vasodilators prostaglandin and nitric oxide. It is known that as a result of contrast media intake, increased blood viscosity and osmotic load in the distal tubules, and an impaired tubuloglomerular "feedback" mechanism, contribute to the development of hypoxia (3, 4).

In recent years, antioxidant agents have become prominent in the prevention of CIN. Due to its antioxidant effect, N-acetylcysteine can prevent CIN by inhibiting renal hemodynamics and direct oxidative damage (5). This effect is considered to be generated through the prevention of renal vasoconstriction by increasing nitric oxide production (6). Ascorbic acid, an antioxidant agent, has been reported to have a protective effect against CIN (7, 8). Studies performed with theophylline and aminophylline, which belong to the adenosine antagonist group, also showed promising results (9, 10).

Curcuma longa, a plant belonging to the Zingiberaceae family, is commonly found in India and China. CUR (diferuloylmethane), the active substance of turmeric obtained from the roots of this plant, is the main component of curry spice. In addition to the antioxidant properties of CUR, its anti-inflammatory, immunomodulatory, anti-tumoral, and anti-psoriatic efficacy has also been demonstrated (11). CUR exhibits antioxidant activity by inhibiting the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase, as well as lipid peroxidation, and aggregating the reactive oxygen species in the ischemic environment (12, 13). By increasing the activity of enzymes catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GPX), CUR reduces peroxidation of lipids found in the cell membrane (14). Studies have shown that curcumin inhibits nitric oxide synthesis (12, 15). This study aimed to determine whether single dose curcumin had a positive effect in a rabbit model of CIN or not. For this purpose, biochemical, electrolyte, and antioxidant parameters were measured, and histopathologic examination of serum and tissue samples was performed.

## MATERIAL AND METHODS

### Animals

All animals were given human care in accordance with the criteria of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, published by the US National Institutes of Health. In this study, 14 adult male white New Zealand rabbits weighing 2.5 kg to 3 kg were used. The rabbits were individually housed with standard rabbit feed and water ad libitum in standard climate conditions for the species. After 5 days of acclimatiza-

tion to the laboratory environment, the rabbits were randomly divided into 3 groups, identified as the control (n=2), contrast-induced nephropathy (n=6), and the curcumin (n=6) groups.

#### **Experimental Design**

**Control Group n=2:** Rabbits in this group were not given curcumin and contrast material throughout the study.

**CIN Group, n=6:** On day 0, rabbits in this group were sedated by intramuscular injection of Xylazine HCl (Rompun, 23.32 mg/ml, Bayer, Germany) at a dose of 3 to 5 mg/kg. Iopromide (Ultravist®, Bayer, Berlin, Germany) was injected intravenously at a dose of 8 g/kg via a catheter in the V. auricularis marginalis over a period of 30 minutes at a slow rate. Rabbits were euthanized after 48 hours with a high dose of thiopental sodium.

**CUR Group, n=6:** The rabbits in this group were treated with curcumin (Sigma Life Science, Lot: SLBN7214V, MO, USA) (dissolved in ethanol by gastric gavage at a dose of 500 mg/kg which is covered with 2 ml physiological saline solution, once on the day before CIN (-1 day) and on day 0. Iopromide also given to this group at day 0. After 48 hours, rabbits in all group were euthanized with a high dose of thiopental sodium.

Right and left kidneys were excised at necropsy for histopathologic examination.

#### **Evaluation Of Renal Function**

Serum urea and creatinine values were measured in venous blood samples as a marker of the glomerular functions at hour 0 (just before contrast material administration) and after 2, 12, 24 and 48 hours using an autoanalyzer (Human Humastar-180).

Ischemia Modified Albumin (IMA) levels in rabbits were measured by using an ELISA kit (Rabbit IMA ELISA Kit Cat No. YLA0164RB- Shanghai YL Biotech Co. Ltd., China).

Malondialdehyde (MDA) in blood samples, as well as the oxidative stress parameters Nitric Oxide (NO), Superoxide Dismutase (SOD), and Antioxidant Activity (AOA), were measured in tissue and blood samples. Antioxidant activity were measured by commercial Elisa kits with an MVGt Lambda Scan 200 (Bio-Tek Instrument, Winooski, VT, USA).

Myeloperoxidase (MPO) activity, used as an indicator of neutrophil accumulation in the tissue, was measured using a Rabbit MPO Elisa Kit (Sunred Rabbit MPO ELISA Kit Cat. No. YLA0057RB-Shanghai YL Biotech Co. Ltd., China), (16, 17).

#### **Biochemical Measurements**

Serum MPO (Sunred Rabbit MPO ELISA Kit Cat. No. YLA0057RB-Shanghai YL Biotech Co. Ltd., China), AOA (Cayman chemical company, ELISA Kit Cat. No. 709001), and MDA levels in the samples were measured by the Elisa method (18). SOD efficacy was determined according to the method reported by (19). For the measurement of nitric oxide in serum samples, the modified method reported by (20) was used where nitrite + nitrate level was used as an indicator of nitric oxide. Blood gases and potassium, calcium, sodium, chloride levels in venous blood samples taken from all groups at hours 0, 2, 12, 24, and 48 were measured on a blood gas analyzer (Radiometer, ABL 9, Copenhagen, Denmark). Hemogram measurement was performed on the blood samples from all groups using a Cell Counter (Huma Cell Count 80 TS).

#### **Histopathologic Examination**

The kidneys of the necropsied animals were fixed in 10% buffered neutral formalin solution. After 48 hours, the specimens were trimmed and placed into cassettes for follow-up tissue evaluation. Tissues were run through an alcohol and xylene series and then were blocked in paraffin. Blocks were cut at a thickness of 4-5 microns with a microtome and transferred to microscope slides. Sections stained with hematoxylin-eosin (HE) were examined under a light microscope.

#### **Statistical Analysis**

Data were presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Non-parametric ANOVA was used to determine the alterations in biochemical, electrolyte and oxidative stress parameters. In addition, a Tukey test was used for significant data. The histopathological data evaluations were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Duncan post-hoc tests. Data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences software (SPSS, 18.0, USA).  $p < 0.05$  was considered significant.

### Ethical Committee:

The study started with the approval given by the Local Ethics Committee for Animal Experiments at Afyon Kocatepe University (approved on 24/10/2017 and number of AKÜ HAD-YEK-283-17).

### RESULTS

There was a no statistically significant increase in serum creatinine (sCr) levels at 24 and 48 hours in the CIN Group ( $p>0.05$ ). However, a statistically insignificant increase in sCr levels was observed at 24 and 48 hours in the CUR group. There was no statistically significant change in serum urea value in both groups and at all times. **Table 1** shows the findings regarding serum urea and creatinine values.

**Table 1:** Serum Urea and creatinine values in the CIN and CUR groups

Parameter/Group	Hour 0	Hour 2	Hour 12	Hour 24	Hour 48	p	
Urea (mg/dl)	CIN	33.300±1.811	33.883±3.365	38.150±1.980	37.533±1.488	36.046±1.001	0.411
	CUR	40.333±9.732	43.766±9.261	46.800±9.426	39.617±11.771	36.233±6.984	0.947
P	0.472	0.342	0.462	0.853	0.876		
Creatinine (mg/dl)	CIN	0.4135±0.171	1.216±0.145	0.860±0.206	1.218±0.166	1.075±0.127	0.460
	CUR	0.933±0.077	0.805±0.120	0.9150±0.061	0.9133±0.045	0.948±0.060	0.712
P	0.206	0.793	0.238	0.402	0.9915		

Values with  $p<0.05$  were considered significant. Values having different letters (a, b, ab and c) ( $p<0.05$ ) on the same row at in-group measurement times were considered to be significantly different.

While there was a statistically significant decrease in serum ionized calcium level at 48th hour in the CIN group ( $p<0.05$ ), no statistically significant change was observed in the CUR group at all measurement times. A statistically significant increase was observed in the serum Chlorine level in the CIN group at the 12th hour. A statistically significant decrease was observed at the 24th hour compared to the 12th hour. In the 48th hour, it decreased to the baseline level. Chlorine value in the CUR group remained within the reference range at all times. A statistically significant increase was observed in the sodium level in the CIN group at the 12th, 24th and 48th hours ( $p<0.001$ ). Although a statistically significant increase was observed in the sodium level in the CUR group compared to the baseline value at all measurement times, the change in the measurement values was within the reference range. The findings regarding serum electrolyte values are shown in **Table 2**.

**Table 2:** Serum electrolyte levels in groups

K <sup>+</sup> (mmol/L)	P	0.632	0.326	0.531	0.435	0.128	
		CIN	4.933±0.547	4.080±0.110	4.195±0.198		4.615±0.257
CUR		4.692±0.143	4.143±0.064	4.378±0.227	4.413±0.132	0.472	
	P	0.582	0.651	0.495	0.477	0.034	
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	CIN	135.166±0.600b	135.500±0.763b	138.500±0.500ba	136.333±0.494b	139.000±1.032	0.001
	CUR	135.333±3.565b	141.666±1.382a	143.000±1.125a	143.666±1.145a	141.333±1.054a	0.038
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	P	0.966	0.003	0.008	0.006	0.122	
	CIN	1.465±0.0628a	1.548±0.0164a	1.576±0.0226a	1.485±0.0256a	1.230±0.0089b	0.001
CUR		1.637±0.030	1.603±0.053	1.555±0.102	1.533±0.056	1.415±0.068	0.269
	P	0.083	0.396	0.859	0.395	0.160	
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	CIN	97.500±1.335b	99.000±1.483b	103.166±0.703a	100.833±1.492ab	97.000±0.856b	0.009
	CUR	107.000±1.632	108.833±1.558	109.666±1.498	109.000±1.143	107.166±1.222	0.677
P	0.000	0.003	0.009		0.000		

Values with  $p<0.05$  were considered significant. Values having different letters (a, b, ab and c) ( $p<0.05$ ) on the same row at in-group measurement times were considered to be significantly different.

A statistically significant increase in White blood cell (WBC) value was observed in the CIN group 24 hours after contrast agent administration ( $p<0.05$ ). Although there was a slight increase in the CUR group, it was not statistically significant. Similarly, there was a statistically significant decrease in Hemoglobin (Hb) after 24 hours in the CIN group ( $P<0.05$ ), while the decrease in the CUR group was not statistically significant ( $P>0.05$ ). Whole blood results from the study are shown in **Table 3**.

**Table 3:** Blood gas analysis results from the CIN and CUR groups

Parameter/Group	Hour 0	Hour 2	Hour 12	Hour 24	Hour 48	p	
pH [-log <sub>10</sub> H <sup>+</sup> ]	CIN	7.461±0.026	7.450±0.017	7.436±0.013	7.470±0.022	7.448±0.030	0.865
	CUR	7.223±0.089b	7.426±0.015a	7.398±0.040a	7.406±0.021a	7.403±0.015a	0.026
p	0.019	0.407	0.491	0.046	0.349		
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	CIN	30.850±2.497b	31.966±0.863b	29.266±1.139b	28.716±1.425b	44.556±3.018a	0.000
	CUR	32.950±3.243a	26.283±1.242b	27.683±1.494ab	28.366±0.605ab	34.150±2.769a	0.056
p	0.508	0.012	0.538	0.837	0.078		
PO <sub>2</sub> (mmHg)	CIN	80.833±4.742	70.666±1.605	80.666±6.765	80.333±12.459	63.500±7.776	0.392
	CUR	96.666±11.259	69.833±5.850	77.666±6.146	79.666±4.572	56.166±4.430	0.007
p	0.171	0.912	0.805	0.962	0.472		
Hct	CIN	34.333±1.429a	34.500±1.821a	32.333±1.563ab	27.833±1.740bc	24.500±2.446c	0.002
	CUR	39.333±3.179	40.000±1.632	39.666±1.837	37.166±2.773	37.666±1.909	0.880
p	0.267	0.009	0.002	0.003	0.016		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	CIN	21.783±1.383b	22.266±0.946b	19.666±0.661b	20.966±1.386b	30.666±1.072a	0.000
	CUR	13.883±1.865b	17.333±1.125ab	17.166±1.251ab	17.966±1.045ab	21.300±1.490a	0.018
p	0.001	0.025	0.213	0.141	0.001		
AGAP (mmol/L)	CIN	15.933±1.533	14.250±0.625	15.316±0.555	14.633±0.760	11.466±1.697	0.090
	CUR	14.500±2.315	15.766±1.003	16.266±1.115	19.300±0.000	12.816±1.342	0.388

Values with  $p<0.05$  were considered significant. Values having different letters (a, b, ab and c) ( $p<0.05$ ) on the same row at in-group and same column at inter-groups measurement times were considered to be significantly different.

In our study, no statistically significant difference was observed in the venous blood gas parameters in both groups at the 24th and 48th hours ( $P>0.05$ ). The results regarding the venous blood gas parameters are shown in **Table 4**. In this study, while the MDA level in the kidney tissue in the CIN group showed a statistically significant ( $p<0.05$ ) increase at the 24th and 48th hours, no change was observed in the MDA level in the CUR group at all measurement times compared to the baseline value. The decrease in NO level at the second hour in the CUR group was statistically significant compared to the CIN group ( $P<0.032$ ). An increase in SOD en-

zyme levels was observed in both CIN and CUR groups. However, the increase in SOD enzyme activity in the CUR group at 24 and 48 hours was statistically significant ( $p < 0.05$ ). In our study, a statistically insignificant mathematical increase in IMA level was recorded in the CUR group at the 48th hour measurement ( $P = 0.052$ ). MPO at 0 hour was  $4.899 \pm 0.424$  in the CIN group; A significant increase was observed after 48 hours ( $7.467 \pm 0.353$ ) ( $p = 0.002$ ). Antioxidant activity (AOA) was found to be significantly higher in the CUR group after 48 hours compared to the CIN group ( $4.700 \pm 0.446, 6.611 \pm 0.391$ , respectively) ( $p = 0.682$ ), **Table 5** shows the oxidant/antioxidant parameters measured from serum samples of the CIN and CUR groups.

**Table 4:** Complete blood analysis results from the CIN and CUR groups

Parameter/Group	Hour 0	Hour 2	Hour 12	Hour 24	Hour 48	P	
WBC $10^3/\mu\text{l}$	CIN	7.700±0.666b	7.9500±0.717b	7.5167±0.611b	10.1333±1.196	13.3667±2.30	0.014
	CUR	10.433±0.972	13.283±1.438	11.066±2.056	13.500±1.074	13.266±1.102	0.385
P	0.094	0.007	0.186	0.053	0.971		
LYM	CIN	4.816±0.514	4.783±0.397	3.750±0.323	4.366±0.437	7.8000±2.328	0.125
	CUR	5.433±1.166b	4.116±0.876ab	2.416±0.436a	6.400±0.725b	5.933±1.334b	0.047
P	0.683	0.420	0.049	0.078	0.575		
Mon	CIN	0.400±0.103b	0.316±0.047b	0.350±0.131b	0.883±0.245a	0.766±0.125a	0.029
	CUR	0.366±0.098	0.433±0.088	0.483±0.094	0.533±0.196	0.916±0.212	0.108
P	0.851	0.201	0.337	0.419	0.670		
Gran	CIN	2.483±0.340	2.933±0.470	3.416±0.637	4.883±1.132	4.800±0.575	0.066
	CUR	4.633±1.354	3.405±0.748	8.166±1.908	6.566±1.361	6.416±1.256	0.382
P	0.228	0.014	0.074	0.352	0.393		
Len <sup>+</sup>	CIN	62.600±4.215	60.016±3.523	51.183±5.396	47.016±8.370	54.133±7.171	0.370
	CUR	53.500±11.715	34.050±8.290	25.117±5.925	49.350±7.060	44.933±8.973	0.156
P	0.566	0.009	0.020	0.852	0.573		
Mon <sup>+</sup>	CIN	5.566±1.228	4.200±0.808	6.500±1.114	7.833±1.693	6.500±1.499	0.295
	CUR	3.350±0.537	3.516±0.531	4.716±1.056	4.133±1.503	7.000±1.512	0.171
P	0.187	0.336	0.880	0.261	0.868		
Gran <sup>+</sup>	CIN	31.833±3.177	35.783±3.300	44.316±4.407	45.150±6.805	39.366±5.727	0.285
	CUR	43.150±11.537	62.433±8.110	70.166±5.853	46.516±6.756	48.066±7.532	0.123
P	0.454	0.011	0.017	0.897	0.515		
RBC $10^6/\mu\text{l}$	CIN	5.705±0.283a	5.531±0.171ab	5.541±0.220ab	4.710±0.425b	3.573±0.249c	0.000
	CUR	6.675±0.407	6.295±0.331	5.766±0.627	6.060±0.330	5.101±0.280	0.118
P	0.079	0.040	0.757	0.002	0.002		
Hb g/dl	CIN	13.550±0.478a	12.733±0.560ab	13.166±0.531ab	11.466±0.998b	8.800±0.427c	0.000
	CUR	15.816±0.745	15.500±0.569	13.783±1.388	14.350±0.633	12.316±0.521	0.068
P	0.023	0.03	0.707	0.017	0.002		
HCT %	CIN	40.383±1.587a	37.850±1.639ab	39.166±1.803ab	33.433±3.102b	25.400±1.681c	0.000
	CUR	46.650±2.007a	43.783±1.555a	40.116±0.42ab	42.350±1.873a	35.666±1.406	0.037
P	0.026	0.003	0.847	0.018	0.002		
MCV fl	CIN	71.066±0.823	70.683±0.925	70.733±0.912	71.033±0.494	71.383±0.974	0.977
	CUR	70.316±1.284	69.916±1.364	69.916±1.298	70.216±1.337	70.300±1.263	0.999
P	0.675	0.685	0.649	0.631	0.544		
PLT $10^3/\mu\text{l}$	CIN	616.00±46.81	668.83±94.29	618.00±75.58	494.16±52.09	434.66±56.93	0.111
	CUR	552.000±83.503	664.833±56.047	689.833±130.303	518.666±13.232	650.000±44.192	0.444
P	0.602	0.978	0.689	0.705	0.058		

Values with  $p < 0.05$  were considered significant. Values having different letters (a, b, ab and c) ( $p < 0.05$ ) on the same row at in-group measurement times were considered to be significantly different.

**Table 5:** Blood oxidant/antioxidant results of the CIN and CUR groups

Parameter/Group	Hour 0	Hour 2	Hour 12	Hour 24	Hour 48	p	
MPO ng/ml	CIN	4.899±0.424b	5.133±0.365b	5.645±0.434b	5.898±0.542b	7.467±0.353a	0.002
	CUR	5.441±0.324	5.938±0.879	8.047±0.691	6.722±1.079	8.009±1.040	0.134
P	0.116	0.516	0.188	0.602	0.701		
IMA ng/ml	CIN	1.669±0.156	1.624±0.161	1.443±0.170	1.507±0.157	1.907±0.137	0.314
	CUR	1.429±0.115	1.768±0.154	1.531±0.186	1.408±0.115	1.748±0.145	0.266
P	0.290	0.573	0.809	0.628	0.521		
NO mmol/L	CIN	3.982±0.446	3.561±0.417	3.248±0.929	2.769±0.308	2.157±0.329	0.072
	CUR	2.428±0.273	1.979±0.229	2.180±0.338	2.816±0.177	2.806±0.203	0.098
P	0.067	0.033	0.434	0.833	0.180		
MDA nmol/L	CIN	1.860±0.116c	2.056±0.064bc	2.195±0.146bc	2.386±0.151a	2.721±0.115a	0.000
	CUR	1.901±0.079	1.925±0.085	2.081±0.081	2.060±0.152	2.306±0.146	0.124
P	0.574	0.298	0.751	0.190	0.019		
SOD U/ml	CIN	1.060±0.078b	1.086±0.041b	1.067±0.093b	1.135±0.035b	1.578±0.113a	0.000
	CUR	1.011±0.026b	1.165±0.105b	1.223±0.077b	1.690±0.098a	1.741±0.148a	0.000
P	0.636	0.598	0.580	0.007	0.529		
AOA mmol/L	CIN	6.792±0.346a	6.556±0.218a	6.972±0.577a	5.760±0.373a	4.700±0.446b	0.002
	CUR	6.676±0.130	6.655±0.273	7.133±0.219	6.660±0.338	6.611±0.391	0.682
P	0.757	0.713	0.963	0.015	0.000		

MPO: Myeloperoxidase, IMA: Ischemic modified albumin, NO: Nitric oxide, MDA: Malondialdehyde, SOD: Superoxide dismutase, AOA: Antioxidant activity. Values with  $P < 0.05$  were considered significant. Values having different letters (a, b, ab and c) ( $p < 0.05$ ) on the same row at in-group measurement times were considered to be significantly different.

In the histopathological evaluation, vacuolization in glomeruli, vacuolar degeneration in tubular epithelial cells, hyaline cylinder formation and tubular necrosis were statistically higher in the CIN group than in the CUR group ( $P = 0.000$ ). Histopathological results are detailed in **Tables 6a and 6b**. Finally, **Figures 1, 2, 3, 4, 5, 6** also show representative histopathological results of tissue samples.

**Table 6a:** Histopathologic result in groups

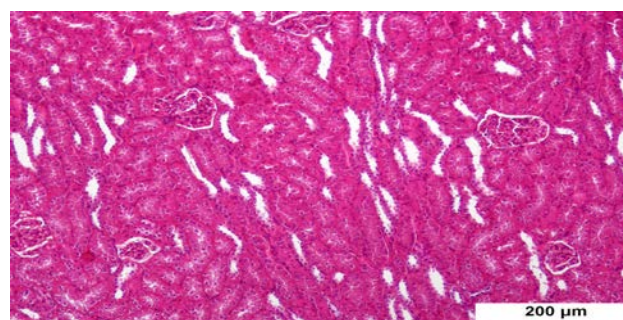
Tissue	Histopathologic findings	CONTROL		POSITIVE CONTROL		CURCUMIN	
		Left Kidney	Right Kidney	Left Kidney	Right Kidney	Left Kidney	Right Kidney
Kidney	Vacuolization in glomeruli	-(6/6)	-(6/6)	+(2/6) ++(3/6) +++ (1/6)	+(1/6) ++(5/6)	-(4/6) +(2/6)	-(5/6) +(1/6)
	Vacuolar degeneration areas in tubular epithelial cells	-(6/6)	-(6/6)	+(5/6) ++(1/6)	+(2/6) ++(4/6)	-(5/6) +(1/6)	-(4/6) +(2/6)
	Formations of hyaline cylinders in tubular lumens	-(6/6)	-(6/6)	+(3/6) ++(3/6)	-(3/6) +(3/6)	-(5/6) +(1/6)	-(5/6) ++(1/6)
	Tubular Necrosis	-(6/6)	-(6/6)	+(3/6) ++(3/6)	++(3/6)	-(4/6) ++(2/6)	-(5/6) +(1/6)

-:absent, +:light, ++:moderate, +++:severe

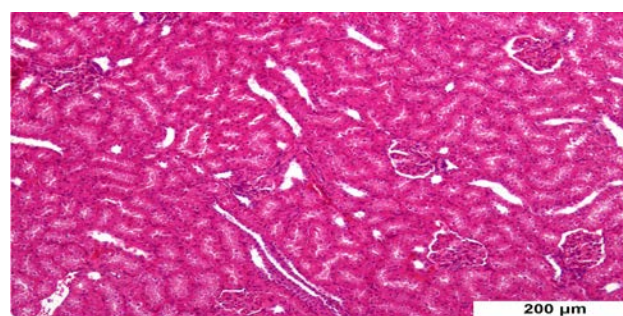
**Table 6b:** Histopathologic results in groups

GROUPS	Vacuolization in glomeruli	Vacuolar degeneration areas in tubular epithelial cells	Formations of hyaline cylinders in tubular lumens	Tubular Necrosis
CONTROL	0.00±0.00 <sup>a</sup>	0.00±0.00 <sup>a</sup>	0.00±0.00 <sup>a</sup>	0.00±0.00 <sup>a</sup>
LEFT KIDNEY				
POZİTİF CONTROL LEFT KIDNEY	1.83±0.75 <sup>a</sup>	1.17±0.41 <sup>a</sup>	0.67±0.52 <sup>a</sup>	1.51±0.55 <sup>a</sup>
CURCUMIN LEFT KIDNEY	0.00±0.00 <sup>a</sup>	0.00±0.00 <sup>a</sup>	0.17±0.41 <sup>a</sup>	0.67±1.03 <sup>a</sup>
LEFT KIDNEY "P" Value	0.000	0.000	0.022	0.006
CONTROL RIGHT KIDNEY	0.00±0.00 <sup>a</sup>	0.00±0.00 <sup>a</sup>	0.00±0.00 <sup>a</sup>	0.00±0.00 <sup>a</sup>
POZİTİF CONTROL RIGHT KIDNEY	2.67±0.82 <sup>a</sup>	1.17±0.52 <sup>a</sup>	1.51±0.55 <sup>a</sup>	2.51±0.55 <sup>a</sup>
CURCUMIN RIGHT KIDNEY	0.17±0.41 <sup>b</sup>	0.33±0.52 <sup>b</sup>	0.33±0.52 <sup>b</sup>	0.17±0.41 <sup>b</sup>
RIGHT KIDNEY				
RIGHT KIDNEY "P" Value	0.000	0.000	0.001	0.000

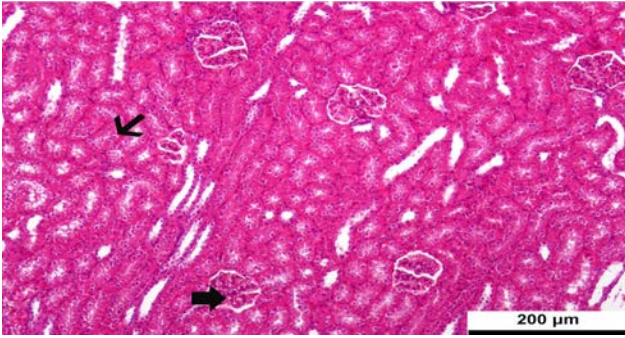
Values with  $p < 0.05$  were considered significant. Values having different letters (a, b) ( $p < 0.05$ ) on the same row at in-group measurement times were considered to be significantly different.



**Figure 1:** Left Kidney in Control Group



**Figure 2:** Right Kidney in Control Group

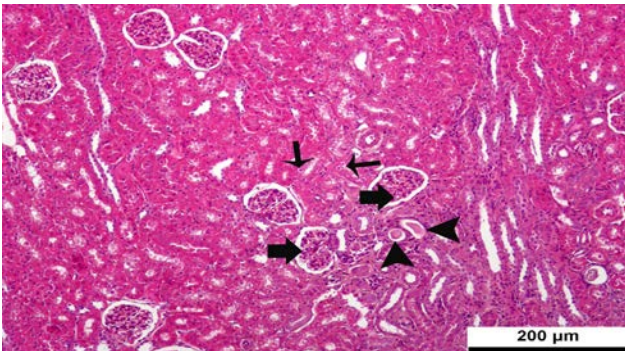


**Figure 3:** Left Kidney in CIN Group

THICK ARROW: Vacuolization formations in the glomerulus ball of capillaries

THIN ARROW: Vacuolar degeneration areas in tubular epithelial cells

ARROWHEAD: Formations of hyaline cylinders in tubular lumens

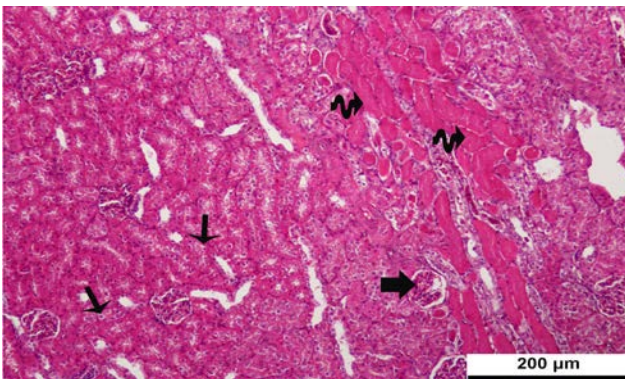


**Figure 4:** Right Kidney in CIN Group

THICK ARROW: Vacuolization formations in the glomerulus ball of capillaries

THIN ARROW: Vacuolar degeneration areas in tubular epithelial cells

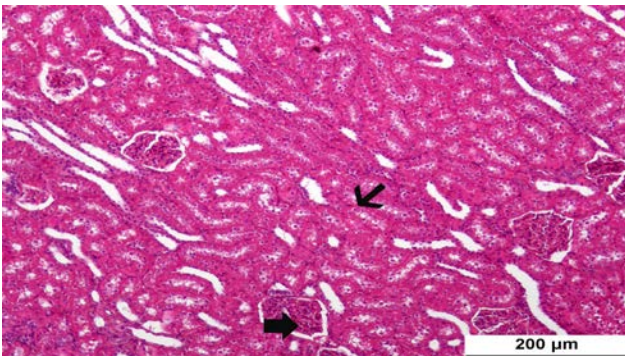
CURVED ARROW: Tubular necrosis



**Figure 5:** Left Kidney in CUR Group

THICK ARROW: Vacuolization formations in the glomerulus ball of capillaries

THIN ARROW: Vacuolar degeneration areas in tubular epithelial cells



**Figure 6:** Right Kidney in CUR Group

THICK ARROW: Vacuolization formations in the glomerulus ball of capillaries

THIN ARROW: Vacuolar degeneration areas in tubular epithelial cells

## DISCUSSION

The increased use of iodinated contrast agents in imaging and interventional procedures for diagnosis and treatment, and the increasing number of elderly and comorbid patients undergoing these procedures increase the incidence of CIN (21, 22). The increasing number of cases has resulted in many studies aiming to prevent CIN (23 - 26).

The pathophysiology of CIN is still unclear. However, some studies have shown that the administration of iodinated contrast materials increases the production of oxygen free radicals and causes toxic effects directly on renal tubular and glomerular cells (21, 27, 28). Substances with antioxidant properties may provide treatment options to prevent damage to kidney cells by these oxygen free radicals.

Curcumin is an herbal agent with anti-inflammatory, anticancer, and antioxidant properties. It has been shown to be protective against nephrotoxicity resulting from cisplatin (29), cyclosporin-A (30) and contrast materials (26).

Acute Kidney Network consensus group criteria (absolute serum creatinine (sCr) increase  $\geq 0,3$  mg/dL and a 50 % increase in sCr or 1.5 times the basal level within 48 hours after exposure to the contrast agent) were used for the diagnosis of acute kidney injury, which is an important indicator of CIN in clinical practice. There was a significant increase in sCr levels in the CIN Group at hours 24 and 48 ( $p=0.460$ ). An increase was observed in the sCr levels of the CUR group at hours 24 and 48, but this increase was insignificant. These results were similar to those obtained in previous studies (22, 24 - 26, 31).

On the other hand, there was a statistically insignificant increase in serum urea levels of both groups after 12 hours, and all measurements were in the reference range.

Serum ionized calcium levels of the CIN group significantly decreased after 48 hours ( $p=0.001$ ), but no significant change was observed in any measurements for the CUR group.

No significant difference was observed in the groups' venous blood gas parameters at hours 24 and 48. A significant increase was observed in the CIN group's serum chlorine level at hour

12; however, it significantly decreased at hour 24 compared to the values at hour 12 and declined to the initial level at hour 48. In the CUR group, no significant change was observed at any time. The chloride value was within the reference range. There was a significant increase in the CIN group's sodium level at hours 12, 24, and 48 ( $p=0.001$ ). In the CUR group, a significant increase in sodium levels was observed at all hours compared to the initial level, but the changes in measurement values were within the reference range.

An elevated MDA level in renal tissue is an indicator of an increase in lipid peroxidation due to nephrotoxicity. Similar to previous studies (24, 25, 32), in the present study, the MDA level of kidney tissue significantly increased in the CIN group ( $p=0.000$ ) at hours 24 and 48, validating CIN, whereas there was no change in MDA at any time compared to the initial value in the CUR group.

The stable MDA levels in the CUR group suggest that curcumin protects the kidney against CIN due to its antioxidant properties.

Chronic inflammation and cytokines induce nitric oxide synthesis leading to DNA damage and cancer-causing peroxynitrite and nitrite formation. Curcumin has been shown to inhibit nitric oxide synthesis (33). In the present study, the comparison of the nitric oxide levels in the CIN and CUR groups at hour 2 indicated a significant decrease in the CUR group, corroborating previous study results.

Curcumin decreases the peroxidation of lipids in the cell membrane by increasing SOD enzyme activity (14). In the present study, SOD enzyme levels increased in both the CIN and the CUR groups. However, the increase in SOD enzyme activity in the CUR group was significant at hours 24 and 48 ( $p=0.000$ ). This result supports the idea that CUR has a protective effect against CIN.

Curcumin has been reported to reduce oxidative stress and tissue destruction in the heart and brain as well as ischemia/reperfusion damage in the liver thanks to its antioxidant properties (13). It acts as an antioxidant by inhibiting the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase, lipid peroxidation, and reactive

oxygen species in the ischemic environment. In addition, it reduces lipid peroxidation by increasing the activity of enzymes such as CAT, SOD, and GPX (14, 16, 17).

The decrease in the CIN group's AOA levels was significant at hours 24 and 48 ( $p=0.002$ ); however, the CUR group's AOA levels were found to be significantly higher than those of the CIN group at hours 24 and 48 ( $p=0.682$ ). These results are also considered evidence that curcumin has a positive effect in preventing CIN.

The activity of IMA, which is a marker of inflammatory diseases, increases due to oxidative stress and in most inflammatory diseases (34). The IMA level rises within minutes after ischemia, remains high for 6 to 12 hours, and declines to normal values within 24 hours (35). In the present study, despite being insignificant, an increase was recorded in the CUR group's IMA level at hour 48. Measurement of IMA levels is an important marker of renal ischemia-reperfusion injury (16, 17), but it may not be significant as a CIN marker.

In the present study, serum levels of MPO, which is an indicator of tissue neutrophil activity, increased in the CIN group and decreased in the CUR group. This finding may be an indication of the protective properties of curcumin against CIN.

A statistically significant increase was observed in the CIN group's WBC numbers 24 hours after contrast material administration ( $p=0.014$ ). There was a slight but insignificant increase in the CUR group. Similarly, there was a significant decrease in the CIN group's Hb values after 24 hours, whereas the decrease in the CUR group was insignificant. These changes in the WBC and Hb values may be associated with the increased antioxidant capacity.

In the Vacuolization of the glomeruli, vacuolar degeneration of the tubular epithelial cells, hyaline cylinders, and tubular necrosis in the lumen of the tubules were examined during the pathologic evaluation of the kidney tissue. In the CIN group, vacuolization of the glomeruli, vacuolar degeneration of the tubular epithelial cells, hyaline cylinders, and tubular necrosis in the lumen of the tubules were statistically higher compared to the control and curcumin

groups. The statistical significance in favor of the CIN group compared to the control group is an expected result. These results showed that contrast material caused nephropathy in the CIN and the CUR Group. Histopathologic degeneration was statistically lower in the CUR group than in the CIN group especially in left kidney. Biochemical results also support the histopathological results.

In the present study, the lower creatinine value in the CUR group compared to the CIN group, the oxidant/antioxidant measurement results, and the pathologic findings of significantly higher tubular necrosis, tubular hyaline cylinder, and glomerular vacuolization formations in the CIN group compared to the CUR group support the study hypothesis.

In conclusion, in light of these findings, it was observed that the administration of curcumin before the iodinated contrast material significantly reduced the histopathologic renal findings related to CIN. This result can be attributed to the antioxidant properties of curcumin, which is therefore recommended in addition to the classical medication used to prevent CIN.

#### ACKNOWLEDGMENTS

Would like to thank the Afyon Kocatepe University Scientific Research Projects Coordination Committee (This study was supported by AKU BAPK 17.Kariyer.238 numbered Project).

#### REFERENCES

1. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 1998;53(1):230–42.
2. Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN. Current concepts in contrast media-induced nephropathy. *Am J Roentgenol.* 1998;171 (4):933–39.
3. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol.* 2003;76(908):513–18.
4. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68(1):14–22.
5. Merten GJ, Burgess WP, Gray L, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2004;291(19):2328–34.
6. Efrati S, Dishy V, Averbukh M, et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int.* 2003;64(6):2182–87.
7. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int.* 1994;45(5):1425–31.
8. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation.* 2004;110(18):2837–42.
9. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol.* 1998;11(3):151–56.
10. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 2000;57(4):1675–80.
11. Pandya U, Saini MK, Jin GF, et al. Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats. *Toxicol Lett.* 2000;115(3):195–204.
12. Wright JS. Predicting the antioxidant activity of curcumin and curcuminoids. *J Mol Struct Theochem.* 2002;591(1–3):207–17.
13. Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci.* 2004;74(8):969–85.
14. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, et al. The curcuma antioxidants: Pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2002;34(1):37–46.
15. Antunes LMG, Darin JDAC, Bianchi MDLP. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res.* 2001;43(2):145–50.
16. Saritas Z, Saritas H, Korkmaz M, et al. (2018) Ratlarda Renal İskemi/Reperfüzyon Hasarında Curcumin'in Etkileiri. *Kocatepe Veterinary Journal.* 2018;11(3):215–22.
17. Saritas TB, Saritas H, Korkmaz M, et al. Investigation of the effects of boron on a renal ischemia / reperfusion injury in rats. *Int J Clin Exp Med.* 2019;12(1):899–906.
18. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods. Enzymol.* 1990;186(1990):421–31.
19. Sun Y, Oberley LW, Li YA. Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 1988;34(3):497–500.
20. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide-Biol Ch.* 2001;5(1):62–71.
21. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: Pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005;172(11):1461–71.



- 22.** Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. *Pharmacol Ther.* 2017;180(2017):99-112.
- 23.** Alessandri N, Lanzi L, Garante CM, et al. Prevention of acute renal failure post-contrast imaging in cardiology: a randomized study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(1):13-21.
- 24.** Kongkham S, Sriwong S, Tasanarong A. Protective effect of alpha tocopherol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nefrologia.* 2013;33(1):116-23.
- 25.** Boyacioglu M, Turgut H, Akgullu C, et al. The effect of L-carnitine on oxidative stress responses of experimental contrast-induced nephropathy in rats. *J Vet Med Sci.* 2014;76(1):1-8.
- 26.** Buyuklu M, Kandemir FM, Ozkaraca M, et al. Protective effect of curcumin against contrast induced nephropathy in rat kidney: What is happening to oxidative stress, inflammation, autophagy and apoptosis? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(4):461-70.
- 27.** Tervahartiala P, Kivisaari L, Kivisaari R, et al. Structural changes in the renal proximal tubular cells induced by iodinated contrast media. *Nephron.* 1997;76(1):96-102.
- 28.** Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: Hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol.* 2002;37(8):428-34.
- 29.** Waseem M, Parvezi S. Mitochondrial dysfunction mediated cisplatin induced toxicity: Modulatory role of curcumin. *Food Chem Toxicol.* 2013;53(1):334-42.
- 30.** Sagiroglu T, Kanter M, Yagci MA, et al. Protective effect of curcumin on cyclosporin A-induced endothelial dysfunction, antioxidant capacity, and oxidative damage. *Toxicol Ind Health.* 2014;30(4):316-27.
- 31.** Gazi S, Altun A, Erdogan O. Contrast-induced nephropathy: Preventive and protective effects of melatonin. *J Pineal Res.* 2006;41(1):53-7.
- 32.** Toprak O, Cirit M, Tanrisev M, et al. Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(3):853-59.
- 33.** Greggi Antunes LM, Darin JDAC, Bianchi MDLP. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res.* 2001; 43(2):145-50.
- 34.** Ellidag HY, Eren E, Yilmaz N, et al. Ischemia modified albumin levels and increased oxidative stress in patients with multiple myeloma. *J Med Biochem.* 2013;33(2):175-80.
- 35.** Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart.* 2006;92(1):113-14.

# ADJUVANT KEMOTERAPİ ALMIŞ EVRE I YÜKSEK DERECELİ SERÖZ OVER KANSERİ OLAN 38 HASTANIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF 38 PATIENTS WITH  
STAGE I HIGH-GRADE SEROUS OVARIAN CANCER WHO RECEIVED ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Caner ÇAKIR<sup>1</sup>, Rıza DUR<sup>2</sup>, Betül TOKGÖZ<sup>1</sup>, Doğukan ÖZKAN<sup>1</sup>,  
Çağatayhan ÖZTÜRK<sup>3</sup>, Fulya KAYIKÇIOĞLU<sup>1</sup>, Vakkas KORKMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Etlik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

## ÖZET

**AMAÇ:** Epitelyal over kanseri kadın kanserleri arasında en mortal olan olup çoğunlukla ileri evrede tanı almaktadır. Evre I high-grade seröz over kanseri tanısı alan ve cerrahi sonrasında adjuvant kemoterapi alan hastaların klinikopatolojik özellikleri ve nüks paternlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Kliniğimizde tedavi görmüş olan 38 high-grade seröz over kanseri nedeniyle total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi+pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyon +/- omentektomi yapılan evre I hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

**BULGULAR:** Hastaların evre dağılımına bakıldığında Evre IA 10 hasta (%26,3), IB 7 hasta (18,4), IC1 5 hasta (%13,2), IC2 11 hasta (%28,9), IC3 5 hasta (% 13,2) idi. 38 hastanın 11'inde (%28,9) rekürrens gelişti. Rekürrens gelişen hastaların nüks gelişen bölgelere bakıldığında sadece pelvik 1 (%2,6), sadece abdomen 8 (%21,1) iken abdominal + pelvik nüks 1 (2,6) hastada gelişti.

**SONUÇ:** Epitelyal over kanserleri arasında en sık görülen alt grup seröz histolojidir ve genelde ileri evrede tanı alırlar. Erken evrede tanı alan alan hastalarda da nüks oranı yüksektir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Seröz overyan kanser, Erken evre, Rekürrens.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Epithelial ovarian cancer is the most mortal among female cancers and is mostly diagnosed at an advanced stage. It was aimed to investigate the clinicopathological features and recurrence patterns of patients who were diagnosed with stage I high-grade serous ovarian cancer and received adjuvant chemotherapy after surgery.

**MATERIAL AND METHODS:** Thirty-eight high-grade serous ovarian cancer patients treated in our clinic, stage I patient who underwent total abdominal hysterectomy + bilateral salpingooferectomy + pelvic-paraaortic lymph node dissection +/- omentectomy were included in the study.

**RESULTS:** Regarding the stage distribution of the patients, Stage IA 10 patients (26.3%), IB 7 patients (18.4), IC1 5 patients (13.2%), IC2 11 patients (28.9%), IC3 5 patients (13%) , 2). Recurrence developed in 11 (28.9%) of 38 patients. Regarding the recurring regions of the patients with recurrence, only pelvic 1 (2.6%), only the abdomen 8 (21.1%), while abdominal + pelvic recurrence developed in 1 (2.6) patient.

**CONCLUSIONS:** Serous histology is the most common subgroup of epithelial ovarian cancers and usually diagnosed at an advanced stage. The relapse rate is also high in patients diagnosed at an early stage.

**KEYWORDS:** Serous ovarian cancer, Early stage, Recurrence.

**Geliş Tarihi / Received:** 27.05.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 04.11.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm. Dr. Caner ÇAKIR

Etlik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**E-mail:** caner4084@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla) :** 0000-0003-2559-9104, 0000-0002-9225-9030, 0000-0003-0202-4981, 0000-0002-4202-1681

0000-0003-2190-9718, 0000-0002-1078-0982, 0000-0001-8895-6864

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulu (2019/22).

## GİRİŞ

Evre I ovarian kanser gonadlara sınırlı olan hastalık olarak tanımlanmaktadır. Revize FIGO 2014 cerrahi sınıflamasına göre Evre IA = tek overe sınırlı, Evre IB = iki overe sınırlı, Evre IC1 = cerrahi sırasında kapsül rüptürü, Evre IC2 = cerrahi öncesi kapsül rüptürü, Evre IC3 = asit sıvısında malign hücre varlığı olarak sınıflandırılmıştır (1). Tüm histolojik tipler ele alındığında erken evre over kanseri tüm evreler içinde %20-25 oranında görülmektedir (2). Histolojik subtiplere bakıldığında erken evrede seröz overyan kanserler % 9'u oluşturmakta ve diğer subtiplere göre daha az görülmektedir (3). Hastalığın standart tedavisi kapsamlı cerrahi evreleme ve daha sonrasında taksan-platin bazlı kemoterapidir (4). 5 yıllık sağkalım High-grade serözlerde ileri evrede kötü iken evre I'de kısmen daha iyidir ve oran %80 civarındadır (5).

Bu çalışmada Evre I High-grade seröz overyan kanser nedeniyle en az total abdominal histerektomi + bilateral ooferektomi + lenf nodu diseksiyonu +/- omentektomi yapılan ve adjuvan tedavi olarak taxan+platin bazlı kemoterapi alan hastaların klinikopatolojik özellikleri ve rekürrens paternleri değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 1993 ile 2019 yılları arasında Evre I High-grade seröz kanser nedeniyle tedavi edilen 38 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma için yerel etik kuruldan izin alındı. Non-seröz tip epitelyal over kanserli, non-epitelyal over kanserli, mikst tip epitelyal over kanserli, sekonder maligniteli ve verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların verileri patolojik raporlardan, tıbbi kayıtlardan, ameliyat notlarından, hasta dosyalarından ve jinekolojik onkoloji kliniği elektronik veri tabanından elde edildi. Tüm cerrahi işlemler jinekolojik onkologlar tarafından yapıldı. Kliniğimizde standart evreleme cerrahisi peritoneal sitoloji için abdominal değerlendirme ve örnekleme nin ardından ekstrasfasiyal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, omentektomi ve pelvik-paraaortik lenfadenektomi işlemlerini içermektedir. Derin sirkumfleks iliak ven ile sol renal ven arasındaki bölgeleri içeren pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapıldı. Makrosko-

pik tümör varlığında rezidüel tümör bırakmamak için evreleme cerrahisine sitoredüktif cerrahi teknikleri dahil edildi. Ameliyat sonunda sıfır rezidüel tümör maksimal sitoredüksiyon, rezidüel tümör eşit ve ( $\leq$ ) 1 cm'den küçük optimal sitoredüksiyon ve rezidüel tümör ( $>$ ) 1 cm'den fazla suboptimal sitoredüksiyon olarak tanımlandı. 2014 Evreleme için FIGO kriterleri kullanıldı. 2014 öncesi tedavi gören hastaların evreleri patolojik verilerin değerlendirilmesiyle FIGO 2014 sistemine göre yeniden evrelendirildi (6). Tüm patolojik incelemeler jinekopatologlar tarafından yapıldı. Adjuvan tedavi kararı jinekolojik onkoloji konseyi tarafından verildi. Kemoterapiye yanıt WHO kriterleri dikkate alınarak değerlendirildi (7). Ölçülebilir lezyonları olan hastalarda kemoterapiye yanıt, adjuvan kemoterapinin bitiminden bir ay sonra klinik, biyokimyasal (kanseri antijeni 125(CA-125)) ve görüntüleme yöntemleriyle (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans) değerlendirildi. Tam klinik yanıt, görünür makroskopik tümör olmaması ve kısmi klinik yanıt, makroskopik tümörde  $>$ % 50 azalma olarak tanımlandı. Stabil hastalık, makroskopik tümör boyutunda  $<$ % 50 azalma veya  $<$ % 25 artış olarak tanımlandı ve progresif hastalık, makroskopik tümör boyutunda  $>$ % 25 artış ve / veya yeni bir makroskopik tümör odağının saptanması olarak tanımlandı. Birinci basamak adjuvan kemoterapi sırasında hastalığın ilerlemesi refrakter hastalık olarak tanımlandı. Kısmi ve stabil hastalığı olan olgularda aynı adjuvan kemoterapi protokolüne devam edildi. Bu adjuvan kemoterapinin sonunda hastalar yeniden değerlendirildi ve nihayetinde hastalar tam yanıt veya refrakter hastalık olarak sınıflandırıldı. Tam yanıt veren hastalarda radyolojik parametrelerde ve / veya CA-125 düzeylerinde artış, rekürren hastalık olarak kabul edildi. Dirençli ve tekrarlayan hastalıklar toplu olarak hastalık başarısızlığı olarak tanımlandı.

## Etik Kurul

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurul onayı alınmıştır. (Onay numarası: 22-2019)

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 21, Inc, USA) prog-

ramı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SD) ve parantez içinde en düşük ile en yüksek değer olarak belirtilmiştir.

## BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 50 idi (40-51). Preoperatif CA-125 ve CA 19-9 değeri sırasıyla ortalama 73 (9-3991) ve 20 (1-72) idi. Hastaların takip süresi ortalama 43 (5-51) aydı. 11 hastada rekürrens gelişti ve ortalama nüks süresi 20 aydı. Tamamı cerrahi olarak evrelenen hastaların ortalama çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı 43 (5-51) iken, paraaortik lenf nodu ortalama sayısı 17 (4-37) idi.

Hastaların FIGO 2014 Over kanseri cerrahi evreleme sistemine göre dağılımına bakıldığında, Evre IA 10 hasta (%26,3), IB 7 hasta (18,4), IC1 5 hasta (%13,2), IC2 11 hasta (%28,9), IC3 5 hasta (%13,2) idi. Hastaların sadece 4'ünde (%10,4) asit vardı. Ovaryan tümör yönüne bakıldığında sağ 5 (%13,2), sol 15 (%39,5) iken bilateral olan tümör sayısı 18 (%47,3) idi. Hastaların hiçbirine neoadjuvant tedavi verilmedi. Adjuvant tedavi alan hastaların 26 (%78,4) tanesine taxan++platin bazlı kemoterapi verilirken, 12 (31,6) tanesine taxan+platin+epirubisin verildi. 38 hastanın 11'inde (%28,9) rekürrens gelişti. Rekürrens gelişen hastaların nüks gelişen bölgelere bakıldığında sadece pelvik 1 (%2,6), sadece abdomen 8 (%21,1) iken abdominal + pelvik nüks 1 (2,6) hastada gelişti (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Hastaların Özellikleri

Özellikler	Ortanca	Ortalama(Aralık)
Yaş	47	50 (40-51)
Ca 125 (IU/ml)	306	73 (9-3991)
Ca 19-9 (IU/ml)	28	20 (1-72)
Takip Süresi (ay)	54	43 (6-150)
Rekürrens süresi (ay)	28	20 (8-73)
Çıkarılan lenf nodu sayısı	36	43 (5-51)
	18	17 (4-37)
		%
FIGO 2014 Evre		
Evre IA	10	26,3
Evre IB	7	18,4
Evre IC1	5	13,2
Evre IC2	11	28,9
Evre IC3	5	13,2
Var	4	10,5
Asit	Yok	34
	Pozitif	5
Peritoneal Sitoloji	Negatif	33
	Bilateral	18
Ovarian tumor lateralitesi	Unilateral	15
	Sol	5
	Sağ	5
Omentectomi	Yapılmamış	2
	Yapılmış	36
Neoadjuvant kemoterapi	Almamış	38
	Almamış	-
Adjuvant terapi	Almamış	38
	Taxane <sup>1</sup> + platin <sup>2</sup>	26
	Taxane+platin+epirubisin	12
	Yok	27
Rekürrens	Var	11
	Sadece Pelvik	1
Rekürrens Bölgesi	Sadece Abdominal	8
	Abdominal+Pelvik	1

<sup>1</sup> : Paclitaxel yada dozetaxel; <sup>2</sup> : Carboplatin yada cisplatin

Nüks gelişen hastaların özelliklerine bakıldığında, 1 hasta evre IA (%9), 2 hasta evre IB (%18), 6 hasta evre IC2 (%55), 2 hasta evre IC3 (%18) idi. Hastaların nüks tedavisinde hepsine kemoterapi

verilirken 1 hastaya sekonder sitoredüksiyon uygulandı. Toplamda 3 hastada hastalığa bağlı ölüm gerçekleşti (**Tablo 2**).

**Tablo 2:** Rekürrens Gelişen Hastaların Özellikleri

Hasta No:	Evre	Ortalama Takip (Ay)	Rekürrens süresi (Ay)	Rekürrens Yeri (Ay)	Rekürrens Sonrası Tedavi	Ölüm
1	1A	26	20	batın	KT	yok
2	1B	33	27	batın	KT	yok
3	1B	24	8	pelvis	KT	yok
4	1C2	32	20	batın	KT	var
5	1C2	41	21	batın	KT	yok
6	1C2	40	18	batın	KT	yok
7	1C2	71	23	batın	KT	var
8	1C2	88	73	batın	KT	yok
9	1C2	23	18	batın	KT	yok
10	1C3	43	14	batın+pelvis	Cerrahi+kt	var
11	1C3	83	59	batın	KT	yok

KT:Kemoterapi

## TARTIŞMA

Over tümörlerinin %90'ı epitelyal orijindir ve Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) sınıflamasına göre 8 ayrı histolojik tipe sahiptir (8). Tüm histolojik alt tiplerin tedavi stratejileri şu anda benzerdir ve adjuvan kemoterapi, tümör alt tipinden ziyade tümör evresi ve derecesi ile belirlenir. Bununla birlikte, EOC alt tiplerinin her biri farklı klinik ve moleküler özelliklere sahiptir ve onkolojik sonuçları farklıdır (9).

Subtipler arasında en sık görüleni seröz histolojidir ve bu grubun özelliği ileri evrede karşımıza çıkmaktır. Buna rağmen az bir grup (%7-10) seröz overyan kanserler erken evrede yakalanmaktadır (3). Kliniğimizde 1170 seröz over kanseri nedeniyle opere edilen olguların sadece 78 tanesi (%7) evre 1'de yakalanmıştır ve bunların sadece 38 tanesi yüksek gradeli olup literatürle benzerdir.

Epitelyal over kanserleri için iyi bir belirteç olan CA-125'in erken evre tümörlerde etkinliği tartışmalıdır. Saatlı ve ark. yaptığı adeneksial patolojiler ile serum CA-125'in değerlendirildiği çalışmada yüksek CA-125 düzeylerinin daha çok malign patolojiler ile korele seyrettiği düşük düzeylerin ise benign patolojiler için daha korele olduğu vurgulanmıştır (10, 11). Bununla birlikte çalışmamızda ortalama CA-125 düzeyi 73 U/ml'dir ve erken evre tümörlerin benign patoloji olarak düşünülmesine yol açmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar farklı belirteçlere yönelmişlerdir. Durmuşoğlu ve ark. over tümörlerinde bir belirteç olarak nötrofil/lenfosit oranı çalışmışlar ve erken evrede anlamlı olmadığını vurgulamışlardır (12). Hastalık erken evre de olsa bu histolojik grupta rekürrens riski azımsanmayacak kadar yüksektir. Literatürde yapılan çalışmalar-

da erken evre overyan kanserlerde nüks oranının %10-30 arasında değiştiği vurgulanmaktadır. Bu oran çalışmamızla benzer olup kohortumuzda rekürrens oranı %28,9'dur (13, 14). Nüks yerine bakıldığında hastalığın doğal yayılma yolu implantasyon olduğu için yüksek oranda batında görülmektedir. Amate ve ark. yaptığı çalışmada hastalığın nüksünün %75 oranında batında geliştiğini vurgulamışlardır (15). Çalışmamızda bu oran %90 olup literatürden yüksektir. Bunun nedeni kohortumuzun tamamen erken evreden oluşmuş olması olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları kohortumuzun az sayıda ve retrospektif olmasıdır. Güçlü yanları ise hastaların tersiyer merkezde tedavi ve takiplerinin yapılması ve bilgilerinin veri sisteminde tam olmasıdır.

Over kanserleri kadın kanserleri arasında en mortal olan grup olarak öne çıkmakla birlikte bunlar içerisinde epitelyal over kanserleri en büyük gruptur. Genelde ileri evre tanı olan bu hastalıkta erken evrede dahi nüks ve mortalite oranı yüksektir.

#### KAYNAKLAR

1. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(1):1-5.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;115(12):2893-917.
3. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-296.
4. Jang JYA, Yanaihara N, Pujade-Lauraine E, et al. Update on rare epithelial ovarian cancers: based on the Rare Ovarian Tumors Young Investigator Conference. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(4):e54.
5. Ye S, Yang J, You Y, et al. Comparison of Clinical Characteristic and Prognosis between Ovarian Clear Cell Carcinoma and Serous Carcinoma: A 10-Year Cohort Study of Chinese Patients. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133498.
6. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 133: 401-4.
7. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979.
8. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(4):259.
9. Anglesio MS, Carey MS, Kobel M, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th, 2010. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):407-15.
10. Bahadır Saatli, Turab Janbakhisov, Özlen Emekçi ve ark. Peritoneal karsinomatoza bulgusu olmayan çok yüksek serum CA 125 değeri olan adneksiyal kitlelerin klinikopatolojik değerlendirilmesi, Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Dergisi. 2013;27(1):33-38.
11. Duygu Güzel, Nuri Yıldırım, Ayşegül Dikmen ve ark. Over kanserinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi.* 2019;58: 44-49.
12. Serap Erben Durmuşoğlu, Fatih Kılıç, Mehmet Ünsal ve ark. Preoperatif Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Trombosit/Lenfosit Oranlarının Seröz Over Kanseri Sağ Kalımındaki Yeri. *Balıkesir Medical Journal.* 2021;5(1): 43-53.
13. I. Vergote, J. De Brabanter, A. Fyles, et al. , Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet.* 2001;357(9251):176-82 176-82.
14. J.K.Chan, C.Tian, B.J.Monk, et al. Prognostic factors for high-risk earlystage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2008;112(10):2202-10.
15. Amate P, Huchon C, Dessapt AL, et al. Ovarian cancer: sites of recurrence. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(9):1590-6.

# KRONİK OTOİMMÜN TİROİDİT VE NESFATİN-1 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

## ASSOCIATION BETWEEN CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND NESFATİN-1 LEVELS

Fatma Dilek DELAL<sup>1</sup>, Mutlu NİYAZOĞLU<sup>2</sup>, Esra HATİPOĞLU<sup>3</sup>, Esranur ADEMOĞLU<sup>1</sup>,  
Fatma Gül AKSOY<sup>4</sup>, Halime ÜNVER<sup>4</sup>, Yalçın ARAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Ana Bilim Dalı

<sup>3</sup>Edirne Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

<sup>4</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı kronik tiroiditli hastalarda nesfatin-1 düzeyi ile tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Hashimoto tiroiditli 49 premenopozal kadın ve yaş ve vücut kitle indeksi (VKI) uyumlu 23 sağlıklı kadın, bu kesitsel karşılaştırmalı çalışmaya dahil edildi. Plazma nesfatin-1, açlık ve tokluk glukoz, hemoglobin A1c (HbA1c), açlık insülin, kolesterol parametreleri, serbest tiroksin (ST4), serbest T3 (ST3), tirotropin (TSH), anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) and anti-tiroglobin (anti-TG) antikor değerleri için kan örnekleri alındı. Ek olarak tüm vakalarda, insülin direnci için homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-İR) ve vücut kitle indeksi (VKI) hesaplandı ve bel/kalça oranı ölçüldü.

**BULGULAR:** Hashimoto tiroiditli hastaların ortalama yaşı 35,5±8,1, kontrol grubunun ise 33,2±7,1 idi (p=0.324). VKI ve bel/kalça oranı, gruplar arasında benzerdi (p=0.239 ve p=0.317). TSH, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti (p=0.023, p<0.001 ve p<0.001). Hastalarda trigliserid düzeyleri istatistiksel anlamlılık sınırında daha yüksekti(p=0.05). Her iki grup arasında nesfatin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu [0,4 (0,39-0,43) , 0,39 (0,39-0,39) ng/ml;p=0.329].

**SONUÇ:** Kronik otoimmün tiroiditte tiroid hormon değişiklikleri ya da otoimmünite, nesfatin-1 düzeylerinde değişikliğe yol açmayabilir. Hashimoto tiroiditli hastalardaki tokluk ve enerji tüketiminden nesfatin-1 dışındaki mekanizmalar sorumlu olabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Hashimoto tiroiditi, Kronik otoimmün tiroidit, Nesfatin, Tiroid stimulan hormon, Tiroid otoantikor.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate relationship between nesfatin-1 levels and thyroid autoimmunity in cases with chronic thyroiditis.

**MATERIAL AND METHODS:** A total of 49 consecutive premenopausal women with Hashimoto's thyroiditis and, age and body mass index (BMI)-matched 23 healthy female subjects were included in this cross-sectional comparative study. Levels of nesfatin-1, fasting and postprandial blood glucose, hemoglobin A1c (HbA1c), fasting insulin, cholesterol, free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), thyrotropin (TSH), anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) and anti-thyroglobulin antibody (anti-TG) were obtained for all cases. Additionally homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) and BMI was calculated and waist-to-hip ratio (WHR) was measured for each case.

**RESULTS:** The mean age of the group with Hashimoto's thyroiditis was 35.5±8.1 years and of the healthy controls was 33.2±7.1 years old (p=0.324). BMI and WHR were similar between the groups (p=0.239 and p=0.317). TSH, anti-TPO and anti-TG levels were significantly higher in cases with Hashimoto's thyroiditis (p=0.023, p<0.001 and p<0.001). Triglyceride levels were higher in the patients with Hashimoto's thyroiditis at the limit of statistical significance (p=0.05). Nesfatin levels were not different statistically in between two groups [0.4 (0.39-0.43) , 0.39 (0.39-0.39) ng/ml;p=0.329].

**CONCLUSIONS:** Alterations in thyroid hormones or autoimmunity in chronic autoimmune thyroiditis may not alter nesfatin-1 levels. Different mechanisms, other than nesfatin-1, may be responsible for changes in satiety and energy expenditure in Hashimoto's thyroiditis.

**KEYWORDS:** Hashimoto's thyroiditis, Chronic autoimmune thyroiditis, Nesfatin, Thyroid stimulating hormone, Thyroid autoantibody.

**Geliş Tarihi / Received:** 24.02.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 15.11.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm. Dr. Fatma Dilek DELAL

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Ana Bilim Dalı

**E-mail:** drdellal@yahoo.com

**Orcid No (Sırasıyla) :** 0000-0003-0755-4543, 0000-0003-4796-8425, 0000-0001-8361-8866, 0000-0002-9618-8727, 0000-0001-7588-710X, 0000-0002-7737-8496, 0000-0003-3962-266X

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Ankara Training and Research Hospital Ethics Committee (26.01.2011/0402).

## INTRODUCTION

Nesfatin-1 is a neuropeptide involved in satiety, metabolism and energy expenditure and identified in paraventricular nucleus of the hypothalamus and pancreatic tissue (1 - 3). It is associated with decreased food intake, reduced body weight and increase in arterial blood pressure (4). Its levels vary in various diseases which are also associated with alterations in metabolism (5 - 8).

Thyroid disorders have been also connected with certain changes in satiety, metabolism and energy homeostasis. Moreover nesfatin-1 affects the membran potential of thyroid releasing hormone (TRH) neurons as its neurons are located near the TRH neurons in the paraventricular nucleus (2). Previous studies have shown conflicting results on the changes in nesfatin-1 levels in cases with thyroid dysfunction (3, 9 - 16). Hashimoto thyroiditis is the most frequent autoimmune disorder of the thyroid gland. There are few studies investigating the relationship between thyroid autoimmunity and nesfatin-1 level (13). Herein our aim was to evaluate association between nesfatin-1 levels and autoimmunity in cases with chronic thyroiditis.

## MATERIALS AND METHODS

The patient group was composed of 49 consecutive premenopausal women with Hashimoto's thyroiditis applying to our endocrinology outpatient clinic. Age and body mass index (BMI)-matched 23 healthy female subjects comprised the control group. Cases who had previous surgical and/or medical therapy and/or radiotherapy for thyroid disease were excluded. Additionally, patients with other autoimmune disorders, diabetes mellitus, acute/chronic hepatic or renal disease, cancer, acute/chronic inflammatory and infectious disease, pregnancy, lactation and less than 18 years of age were not included in the study.

Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) was determined by presence of antibodies to thyroglobulin (anti-TG) and/or thyroid peroxidase (anti-TPO) and/or ultrasonographical features suggestive of Hashimoto's thyroiditis (enlarged gland, which is hypoechoic, with coarsened parenchyma and is often hypervascular) and/or previous patho-

logic verification after a fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodule evaluation (17).

Demographic features were obtained for all cases. BMI was calculated as weight of patient divided by the square of the height ( $BMI = \text{kg}/\text{m}^2$ ). Additionally waist-to-hip ratio (WHR) was evaluated for each case. Blood was obtained to determine fasting blood glucose (Normal 75-100 mg/dl), fasting insulin (Normal: 2-25  $\mu\text{IU}/\text{mL}$ ), C-peptide levels (Normal: 0.28-2 nmol/L), postprandial blood glucose, hemoglobin A1c (HbA1c) (Normal: 4.8-6%), low-density lipoprotein (LDL) (Normal: 60-130 mg/dl), triglyceride (Normal: 50-200mg/dl), high-density lipoprotein (HDL) (40-85 mg/dL) levels for each case. Insulin resistance was calculated by homeostasis model of assessment (HOMA-IR) according to formula that fasting blood glucose x fasting insulin / 405. Cases with HOMA-IR >2.5 were considered to have insulin resistance (18). Chemiluminescence immunoassay was performed to assess thyrotropin (TSH) (N: 0.35-5.5  $\mu\text{IU}/\text{mL}$ ), free thyroxine (FT4) (N: 0.7-1.76 ng/dL), free triiodothyronine (FT3) (N: 2.3-4.2 pg/mL), anti-TPO (N: 0-60 U/mL) and anti-TG (N : 0-60 U/mL) (Advia Centaur System, Siemens). Nesfatin-1 levels were measured by using RayBio® Nesfatin-1 Enzyme Immunoassay (EIA) Kit (Cat. no. EIA-NES-1, RayBiotech, Inc). Normal range is 0.1-1 ng/ml, inter-assay CV <15% and intra-assay CV <10% for Nesfatin-1. All of the parameters were evaluated according to the antibody titers and compared with the healthy controls.

All the subjects read and signed the informed consent forms before enrolling in the study.

### Ethical Committee

Local ethics committee approved the study protocol (Ankara Training and Research Hospital, 26.01.2011/0402).

### Statistical Analysis

The data was statistically analyzed with the SPSS 17.0 package program. The Chi-square test was used for categorical variables. Sample distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables with normal distribution were compared by using the student's T test, presenting the results as mean and standart deviation. Continuous va-

riables with non-normal distributions were compared by using the Mann-Whitney U test and the results were presented as median and interquartile range [IQR]. The Pearson's correlation coefficient was used for calculation of associations between variables.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

The mean age of the group with Hashimoto's thyroiditis was  $35.5 \pm 8.1$  years and of the healthy controls was  $33.2 \pm 7.1$  years old ( $p = 0.324$ ). BMI of the cases with Hashimoto's thyroiditis and of the healthy controls was  $27.5 \pm 5.2$  and  $25.8 \pm 6.7$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.239$ ). Waist-to-hip ratio (WHR) in cases with Hashimoto's thyroiditis was  $0.8 \pm 0.06$  and in healthy controls was  $0.8 \pm 0.04$  ( $p = 0.317$ ). FT4, TSH, anti-TPO and anti-TG levels were significantly higher in cases with Hashimoto's thyroiditis ( $p = 0.014$ ,  $p = 0.023$ ,  $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ). Triglyceride levels tended to be higher in the group with Hashimoto's thyroiditis ( $p = 0.050$ ). Nesfatin-1 levels were comparable between the two groups ( $p = 0.329$ ). Other laboratory values were also similar between the groups (**Table 1**).

**Table 1:** Comparison of the age, antropometric and laboratory parameters between cases with Hashimoto thyroiditis and healthy controls

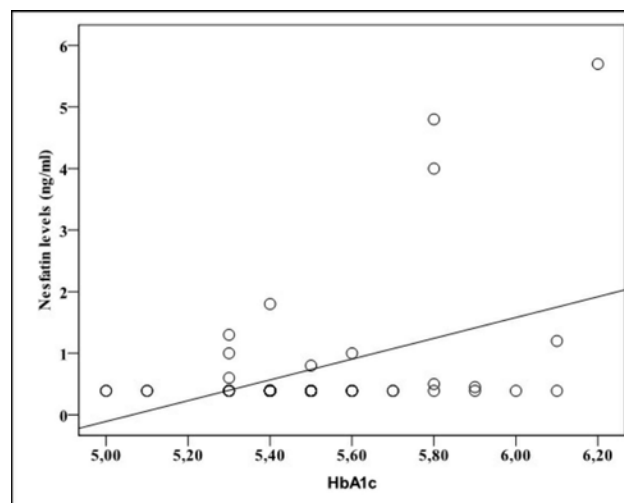
	Hashimoto's Thyroiditis (n=49)	Healthy Controls (n=23)	p
Age (years)	35.5±8.1	33.2±7.1	0.324
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.5±5.2	25.8±6.7	0.239
WHR	0.8±0.06	0.8±0.04	0.317
Fasting glucose (mg/dl)	90 (85-95)	90 (84-96)	0.914
Fasting insulin (mIU/ml)	11.2 (7.9-14.6)	8.8 (4.9-14.1)	0.248
C-peptide (mIU/ml)	1 (0.7-1.5)	0.8 (0.6-1.3)	0.278
HOMA-IR	2.2 (1.4-3)	1.8 (0.9-2.9)	0.213
Postprandial glucose(mg/dl)	93 (81-107)	96 (84.8-110.5)	0.671
HbA1c (%)	5.5 (5.4-5.7)	5.4 (5.3-5.7)	0.363
Total cholesterol (mg/dl)	180 (154.5-195.5)	186 (157-205)	0.592
LDL (mg/dl)	109 (89.5-124)	112 (95-142)	0.423
HDL (mg/dl)	47 (40-54)	50 (44-53)	0.394
Triglyceride (mg/dl)	104 (78.5-142)	82 (62-106)	<b>0.050</b>
Free-T3 (pg/ml)	3.3 (3.1-3.5)	3.4 (3.2-3.6)	0.279
Free-T4 (ng/dL)	0.9 (0.8-1.1)	1 (0.9-1.1)	<b>0.014</b>
TSH (mIU/mL)	3.3 (1.7-7.1)	1.8 (1.3-2.7)	<b>0.023</b>
Anti-TPO (IU/ml)	596.8 (88.2-1300)	44.6 (37.5-50.9)	<b>&lt;0.001</b>
Anti-TG (IU/ml)	118.5 (50.4-253.7)	29.8 (24.2-40.1)	<b>&lt;0.001</b>
Nesfatin-1 (ng/ml)	0.4 (0.39-0.43)	0.39 (0.39-0.39)	0.329

Data was expressed as median (IQR: 25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles)

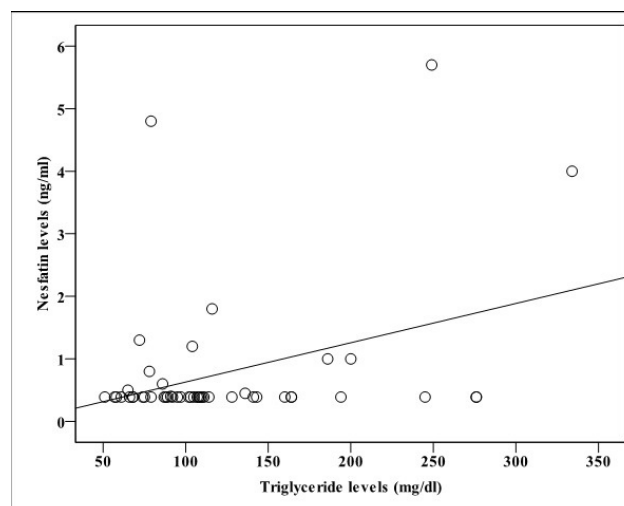
BMI: body mass index, WHR: waist-to-hip ratio HOMA-IR: homeostasis model of assessment for insulin resistance, HbA1c: hemoglobin A1c, LDL: low-density lipoprotein (LDL), HDL: high-density lipoprotein, Free-T3: free triiodothyronine, Free-T4: free thyroxine, TSH: thyroid stimulating hormone, Anti-TPO: anti-thyroid peroxidase antibody, Anti-TG: anti-thyroglobulin antibody

In the entire cohort and also in only cases with Hashimoto's thyroiditis nesfatin-1 levels were positively correlated with HbA1c and triglyceride levels (For HbA1c in entire cohort:  $r = 0.3$ ,  $p = 0.009$  and in Hashimoto's cases:  $r = 0.4$ ,  $p = 0.004$ . For triglyceride in entire cohort:  $r = 0.3$ ,  $p = 0.021$  and in Hashimoto cases:  $r = 0.4$ ,

$p = 0.012$ ) (**Figure 1 and 2**). Neither in the entire cohort nor in cases with Hashimoto's thyroiditis nesfatin-1 levels were correlated with FT3, FT4, TSH, anti-TPO or anti-TG levels.



**Figure 1:** Nesfatin levels and HbA1c in cases with Hashimoto's thyroiditis were positively correlated



**Figure 2:** Nesfatin levels and triglyceride levels in cases with Hashimoto's thyroiditis were positively correlated

## DISCUSSION

In the current study, Hashimoto's thyroiditis and control group had similar levels of nesfatin-1. Nesfatin-1 levels were correlated with HbA1c and triglyceride levels both in the entire cohort and the group with Hashimoto's thyroiditis. However there was not any correlation between nesfatin-1 levels and thyroid hormones or antibody levels. This means although nesfatin-1 may have certain impacts on metabolic control, these effects are not dependent on the thyroid hormone status or thyroid autoimmunity.

Nesfatin-1 is an anorexic peptide responsible for appetite suppression and control of glucose homeostasis (1 - 2, 4, 8). Thyroid hormones also



have effect of satiety and metabolism. They share certain common points in their mechanism of effects (2, 19 - 21). Therefore it is of concern whether there could be a change in the levels of nesfatin-1 with changing thyroid hormone status or altered autoimmunity in thyroid disorders. Certain studies have shown changes in nesfatin-1 levels in cases with thyroid disorders, while others have not shown any change.

In the present study, despite the difference in the levels of FT4, TSH, anti-TPO and anti-TG, none of these parameters were correlated with nesfatin-1 levels both cases with Hashimoto's thyroiditis and healthy controls. Sawicka et al. (3) have shown decreased nesfatin-1 levels in children with Hashimoto's thyroiditis having subclinical hypothyroidism. However the same study has not proven a relationship between nesfatin-1 and thyroid hormones. Therefore the decrease in nesfatin-1 levels could not be attributed to change in hormone levels (3). Similarly, another study determined that nesfatin-1 levels were not correlated with FT3, FT4, TSH, anti-TG and anti-TPO levels (13). In a more recent study consisted of patients with Hashimoto's thyroiditis, serum nesfatin-1 concentrations were comparable when patients were divided into three different TSH range groups (< 4.5, 4.5-6.5, and > 6.5 m IU/L) (12). Thyroid function was negatively correlated with nesfatin-1 levels and recovered after the restoration of the thyroid function in rats (14). In a recent study conducted with rats exposed to mobile phone radiation, plasma nesfatin-1 level was correlated negatively with oxidative stress, apoptosis, and thyroid dysfunction (11). Xu et al. have shown that nesfatin-1 were positively correlated with TSH in depressed patients with subclinical hypothyroidism. This may indicate that the mechanism underlying the comorbidity of depression and subclinical hypothyroidism might be related to the dysfunction of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis (16). Another study on cases with subclinical and overt hyperthyroidism have not shown a significant change in nesfatin-1 levels (10), but Tohma et al. (15) have determined nesfatin-1 levels are remarkably affected by hyperthyroidism. It was correlated with TSH negatively and with FT3 and FT4 positively. They pointed that nesfatin-1 levels decreased after restoration of euthyroidism (15). In dis-

reement with this study, we did not find any correlation between nesfatin-1 and FT3, FT4 in our study. We also would like to point that all metabolic parameters were comparable between groups and our results showed neither the change in thyroid hormones nor the antibody levels cause change in nesfatin-1 levels. Metabolic parameters were also similar between the groups, thereby we could exclude confounding factors which could have impact certain effects on nesfatin-1 levels.

In the entire cohort and also in only cases with Hashimoto's thyroiditis nesfatin-1 levels were positively correlated with HbA1c and triglyceride levels revealing effect on glucose and lipid metabolism in our study. Sahin et al. (13) also found no significant correlation between nesfatin-1 levels and BMI, waist circumference, fasting and postprandial plasma glucose, fasting insulin and HOMA-IR while a significant negative correlation with triglyceride levels. In another study, similar results was achieved related to correlation between nesfatin-1 and anthropometric and biochemical parameters, except for triglyceride levels which was not correlated with nesfatin-1 levels (12). In a systematic review and meta-analysis, it was determined that nesfatin-1 levels and type 2 diabetes were related. Type 2 diabetes mellitus was characterized higher nesfatin-1 levels in early stages of disease, whereas its lower levels in late stages of the disease or in patients receiving antidiabetic treatment (8). The mechanism of these alterations is presently not well understood.

In conclusion; we did not find any alteration in serum levels of nesfatin-1 in patients with Hashimoto's thyroiditis. Different mechanisms other than nesfatin-1 may be responsible for changes in satiety and energy expenditure in Hashimoto's thyroiditis. Further studies are needed with larger sample sizes examining the relationship between Nesfatin-1 and thyroid autoimmunity.

## REFERENCES

1. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology*. 2008;149:1295-301.
2. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, et al. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology*. 2007;(148):5088-94.

3. Sawicka B, Bossowski A. Analysis of serum levels of nesfatin-1 in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2013;(19):5-10.
4. Oh IS, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature.* 2006;(443):709-12.
5. Ademoglu EN, Gorar S, Carlioglu A, et al. Plasma nesfatin-1 levels are increased in patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(8):715-9.
6. Deniz R, Gurates B, Aydin S, et al. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2012;(42):694-9.
7. Catak Z, Aydin S, Sahin I, et al. Regulatory neuropeptides (ghrelin, obestatin and nesfatin-1) levels in serum and reproductive tissues of female and male rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Neuropeptides.* 2014;(48):167-77.
8. Zhai T, Li SZ, Fan XT, Tian Z, et al. Circulating Nesfatin-1 Levels and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2017;2017:7687098.
9. Liu F, Yang Q, Gao N, Liu F, et al. Decreased plasma nesfatin-1 level is related to the thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2014;2014:128014.
10. Gungunes A, Ozbek M, Ginis Z, et al. Serum nesfatin-1 levels in overt and subclinical hyperthyroidism. *Minerva Endocrinol.* 2014;(39):209-14.
11. Hussien NI, Mousa AM, Shoman AA. Decreased level of plasma nesfatin-1 in rats exposed to cell phone radiation is correlated with thyroid dysfunction, oxidative stress, and apoptosis. *Arch Physiol Biochem.* 2020;(17):1-7.
12. Abbasalizad Farhangi M, Tajmiri S. The correlation between inflammatory and metabolic parameters with thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis: The potential role of interleukin 23 (IL-23) and vascular endothelial growth factor (VEGF)-1. *Acta Endocrinol (Bucharest).* 2018;14(2):163-8.
13. Sahin SB, Ayaz T, Cure MC, et al. Association of nesfatin-1 levels with fasting and postload glucose levels in patients with hypothyroidism. *J Exp Clin Med.* 2014;31(4):217-20.
14. Atici E, Mogulkoc R, Baltaci AK, Menevse E. The effect of thyroid dysfunction on nesfatin-1 and adiponectin levels in rats. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017;32(3):20170033.
15. Tohma Y, Akturk M, Altinova A, et al. Circulating Levels of Orexin-A, Nesfatin-1, Agouti-Related Peptide, and Neuropeptide Y in Patients with Hyperthyroidism. *Thyroid.* 2015;25(7):776-83.
16. Xu YY, Liang J, Cao Y, et al. High levels of Nesfatin-1 in relation to the dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamus-pituitary-thyroid axes in depressed patients with subclinical hypothyroidism. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;(13):1647-53.
17. Kapali A, Beerappa J, Raghuram P, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound imaging in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid Res Pract.* 2017;(14):28-31.
18. Bastard JP, Grimaldi A, Jardel C, et al. A simple index of insulin resistance. *Diabetes Metab.* 1997;(23):87-8.
19. Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Metab Res.* 1998;(30):231-5.
20. Price CJ, Hoyda TD, Samson WK, et al. Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurons. *J Neuroendocrinol.* 2008;(20):245-50.
21. Sawicka B, Bossowski A, Szalecki M, et al. Relationship between metabolic parameters and thyroid hormones and the level of gastric peptides in children with autoimmune thyroid diseases. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;(23):345-54.

# HEMOPTİZİ ŞİKÂyetiyle BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF PATIENTS PRESENTING WITH THE COMPLAINT OF HEMOPTYSIS

Ahmet DUMANLI, Suphi AYDIN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** Hemoptizi pulmoner veya bronşiyal vasküler sistemden kaynaklanan kanın ağızdan gelmesidir. Hemoptizi en sık akciğer kanserleri, tüberküloz ve bronşektazide görülür. Daha birçok hastalık için önemli bir ipucu olabilmektedir. Bu çalışmada kliniğimize hemoptizi şikayeti ile başvuran hastaların değerlendirilmesi amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamızda hastanemize 1 Haziran 2018 – 1 Haziran 2020 arasında hemoptizi şikayeti ile müracaat eden 78 hastanın klinik ve radyolojik bulgularını retrospektif olarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** Toplam hasta sayısı 78 olup bunların 13 ü (%16.67) kadın, 65 i (%83.33) erkekti. Yaş ortalaması 59.31 ( $\pm$ 16.74) idi. 58 (%74.4) hastada sigara kullanma hikayesi mevcuttu. Bunların 4 ü (%6.9) kadın, 54 ü (%93.1) erkek idi. 27 hastada hafif (<30mL), 38 hastada orta (30-100mL), 5 hastada ağır (100-600mL), 8 hastada masif (>600mL) hemoptizi mevcuttu. Hastaların akciğer radyolojik görüntülemelerinde; 35 infiltrasyon, 18 kitle, 12 plevral efüzyon, 9 bronşektazi, 8 mediastinal LAP, 1 pulmoner emboli, 1 kistik lezyon bulgusu izlendi. Hastalarda hemoptiziye neden olan patolojiler ise; 33 (%42.3) hastada akciğer kanseri, 11 (%14.1) hastada pnömoni, 9 (%11.3) hastada bronşektazi idi. Hastaların 68'sine (%87,2) sadece medikal tedavi yeterli olurken, hastaların 5'inde (%6,4) bronşiyal soğuk su uygulamalarına ve 5'inde (%6,4) bronşiyal arter embolizasyonuna ihtiyaç duyuldu. Hastaların 8'inde (%10,2) mortalite gözlemlendi.

**SONUÇ:** Hemoptizide etyolojinin tespiti önemlidir. Etiyolojiye yönelik medikal veya cerrahi tedavinin düzenlenmesi hastalar için hayati öneme sahiptir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Hemoptizi, Bronkoskopi, Tedavi.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Hemoptysis is the expectoration of blood originating from the pulmonary or bronchial vascular system. Hemoptysis is most commonly seen in lung cancers, tuberculosis and bronchiectasis. Also it can be an important clue for many more diseases. In this study, it was aimed to evaluate the patients who applied to our clinic with the complaint of hemoptysis.

**MATERIAL AND METHODS:** In our study, the clinical and radiological findings of 78 patients who applied to our hospital with the complaint of hemoptysis between 1 June 2018 and 1 June 2020 were evaluated retrospectively.

**RESULTS:** The total number of patients was 78, of which 13 (16.67%) were female and 65 (83.33%) were male. The mean age was 59.31 ( $\pm$ 16.74). 58 (74.4%) patients had a history of smoking. Of these, 4 (6.9%) were female and 54 (93.1%) were male. There were mild (<30mL) hemoptysis in 27 patients, moderate (30-100mL) in 38 patients, severe (100-600mL) in 5 patients, and massive (>600mL) in 8 patients. In lung radiological imaging of patients; 35 infiltrations, 18 masses, 12 pleural effusions, 9 bronchiectasis, 8 mediastinal LAP, 1 pulmonary embolism, 1 cystic lesion were observed. The underlying pathology that cause hemoptysis in patients were; Lung cancer in 33 (42.3%) patients, pneumonia in 11 (14.1%) patients, and bronchiectasis in 9 (11.3%) patients. While only medical treatment was sufficient in 87 (87.3%) of the patients, 5 (6.4%) of the patients needed bronchial cold saline applications and 5 (6.4%) of them needed bronchial artery embolization. Mortality was observed in 8 (10.2%) of the patients.

**CONCLUSIONS:** It is important to determine the etiology in hemoptysis. Arrangement of medical or surgical treatment for etiology is of vital importance for patients.

**KEYWORDS:** Hemoptysis, Bronchoscopy, Treatment.

**Geliş Tarihi / Received:** 01.08.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 10.01.2022

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Doç. Dr. Ahmet DUMANLI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı

**E-mail:** ahmet\_dumanli@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla) :** 0000-0002-5768-7830, 0000-0003-2102-0484

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (06.11.2020/13).

## GİRİŞ

Hemoptizi akciğer veya bronş kaynaklı öksürükle birlikte balgamdan kan gelmesi olarak tanımlanır. Hemoptizi miktar olarak hafif, orta, şiddetli ve masif olarak tanımlanmaktadır. Hafif hemoptizi 24 saatte <100 mL, orta hemoptizi 24 saatte 100-600 mL, masif hemoptizi >600 mL/24 saat olarak tanımlanır. Hasta, kanın bir kısmını yutabilir ya da aspire edebilir. Bu nedenle, ciddi solunum sıkıntısına yol açan miktar 24 saatte 200-1,000 mL arasındaki kanama masif hemoptizi olarak kabul edilebilir (1).

Hastalarının çoğunda hemoptizi miktarı minimaldir ve kendiliğinden durur. Fakat %5 -%14 arası değişen oranlarda karşımıza çıkan ve kişinin hayatını tehlikeye sokan, acil müdahale gerektirecek kadar şiddetli olan masif hemoptizi görülmektedir (2, 3). Masif hemoptizide korkulan ise akciğer içinde meydana gelen kanamanın hava yoluna kaçarak asfiksiye neden olması ve dolaylı olarak kardiyovasküler kollapsa neden olarak ölümlü sonuçlanabilmesidir. Masif hemoptizide ölüm nedeni kan kaybından ziyade, asfiksiye bağlıdır (1). Bu yüzden acil tedavi edilemeyen masif hemoptizili hastalarda mortalite oranı genellikle %50'den fazladır (4).

Biz bu çalışmamızda benzer çalışmalardan yola çıkarak hastanemize hemoptizi şikayeti ile başvuran hastaları sınıflandırmayı ve bu vakalardaki mortalite oranını ve tedavi yöntemlerimizi inceleyerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2018 - Haziran 2020 tarihleri arasında hemoptizi şikayeti ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Göğüs Hastalıkları veya Göğüs Cerrahisi Kliniğine müracaat eden 78 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumu, hemoptizi miktarı (hafif, orta, ağır(masif)), hemoptizinin tekrarlama durumu, akciğer grafisi ve toraks BT bulguları, hastalık etyolojileri, uygulanan tedavi yöntemleri incelenerek aralarındaki ilişki kaydedildi.

### Etik Kurul

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (06.11.2020/13).

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde IBM (International Business Machines) SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v20 programı değerlendirildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtildi.

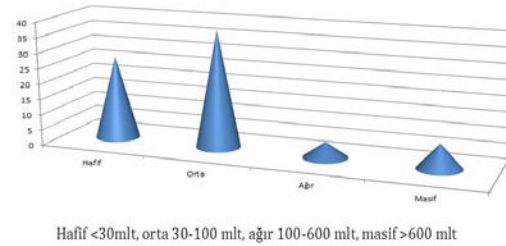
## BULGULAR

İki yıllık dönemde hastanemiz göğüs cerrahisi kliniğinde takip edilen 1022 hastadan, hemoptizi tarifleyen 78 hasta değerlendirildi. Hastaların 65'i (83.33%) erkek, 13'ü (16.67%) kadın olup, yaş ortalaması  $59.31 \pm 16.74$  olarak belirlendi. Yaş minimum 24, maximum 89 idi. Erkeklerin ve kadınların yaş ortalaması sırası ile  $58,85 \pm 16,22$  ve  $61,69 \pm 14,8$  olarak belirlendi. Hastaların 58'i (74.4%) sigara kullanmaktaydı. Bunların 54'ü (93.1%) erkek, 4'ü (6.9%) kadın idi. Sigara kullanımını  $26 \pm 24,38$  paket/yıl idi. Erkeklerde ve kadınlarda sigara kullanımını sırası ile 30,25 ve 5,92 paket/yıl idi (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	n,%	Yaş ort	Sigara kullanımı %	Sigara miktarı paket/yl
Erkek	65 (83.33)	58,85	54 (83.07)	30,25
Kadın	13 (16.67)	61,69	4 (30.77)	5,92
Genel	78 (100.0)	59.31 (16.74)	58 (74.36)	26 $\pm$ 24,38

Hastaların hemoptizi miktarları değerlendirildiğinde 27'sinde (%34.61) hafif (<30mL), 38'inde (%48.72) orta (30-100mL), 5'inde (%6.41) ağır (100-600mL), 8'inde (%10.26) masif (>600mL) idi. 46 (59%) hastada yeni hemoptizi, 32 (41%) hastada tekrarlayan hemoptizi şikayeti mevcuttu (**Şekil 1**).



**Şekil 1:** Hemoptizi miktarları

Radyolojik olarak hastalarımızın akciğer grafilerinde tespit edilen lezyonlar **Tablo 2** gösterilmiştir.

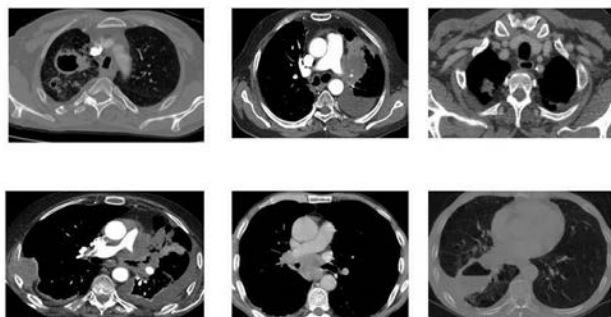
**Tablo 2:** Akciğer grafi lezyonları

AC grafi bulguları	Var (n,%)	Yok (n,%)
İnfiltrasyon	41 (52.6)	37 (47.4)
Ply efüzyon	10 (12.8)	68 (77.2)
Kitle	29 (37.2)	49 (62.8)
Kavite	13 (16.7)	65 (83.3)
Hiler dolgunluk	8 (10.3)	70 (89.7)
Kistik lezyon	0 (0)	78 (100)
Normal AC gr	7 (9.0)	71 (91.0)

Torax BT bulguları değerlendirildiğinde ise; 35 hastada infiltrasyon tespit edilirken 18 hastada kitle lezyonu izlenmiştir (**Tablo 3, Şekil 2**).

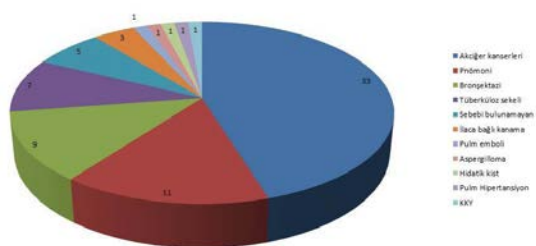
**Tablo 3:** Torax BT lezyonları

Toraks BT	Var (n,%)	Yok (n,%)
Infiltrasyon	35 (44.9)	43 (55.1)
Plv efüzyon	12 (15.4)	66 (84.6)
Kavite	18 (23.1)	60 (76.9)
Mediastinal LAP	8 (10.3)	70 (89.7)
Bronşektazi	9 (11.5)	69 (88.5)
Pulmoner emboli	1 (1.3)	77 (98.7)
Kistik lezyon	1 (1.3)	77 (98.7)



**Şekil 2:** Torax BT lezyonları

Hastaların 46'sına (58.97%) Fiberoptik Bronkoskopi (FOB) yapıldı. Hastalarda gözlenen en sık hemoptizi nedenleri 33 (42.3%) akciğer kanseri, 11 (14.1%) pnömoni, 9 (11.3%) bronşektazi idi (**Şekil 3**).



**Şekil 3:** Hemoptizi nedenleri ve hasta sayıları

Tedavide hastaların 5'ine (6.4%) bronkoskopik, 5'ine (6.4%) embolizasyon, 47'sine (60.3%) semptomatik, 21'ine (26.9%) ise takip ugulandı (**Tablo 4**). Hastaların 8'inde (10.2%) mortalite gözlemlendi.

**Tablo 4:** Uygulanan tedavi yöntemi

Uygulanan tedavi	n	%
Bronkoskopik	5	6.4
Embolizasyon	5	16.4
Semptomatik	47	60.3
Takip	21	26.9
Toplam	78	100

## TARTIŞMA

Hemoptizi pulmoner veya bronşiyal vasküler sistemden kaynaklanan kanın ağızdan gelmesidir. 40-60 yaş arası hastalarda hemoptizinin en sık nedeni akciğer kanserleridir ve yine bu yaş grubunda özellikle sigara içenlerde malignite

riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Ülkemizde hemoptizi nedenleri arasında tüberküloz, akciğer kanseri ve bronşektazi ilk sıradadır (6).

Çelik ve ark. çalışmalarında hemoptizili hastalarda 82% erkek, 18% kadın ve yaş ortalamasının 57 (19-87) olduğunu bildirmişlerdir (7). Ünsal ve ark. çalışmasında 143 hastanın 37'sinin (25.9%) kadın, 106'sının (74.1%) erkek ve yaş ortalamasının 48±17 olduğunu bildirmişlerdir (8). Koca ve ark. 311 hemoptizi hastası üzerinde çalışma yapmışlar. Olguların 20'si (6.4%) kadın, 291'i (93.5%) erkek, ortalama yaş 53.7 olarak saptanmışlardır. Sigara içme konusunda 207 hastaya ulaşılmış olup; 88'inin (42.5%) aktif içici, 93'ünün (44.9%) bırakmış, 26'sının (12.5%) ise hiç içmemiş olduğunu belirlemişlerdir. Sigara içenlerde süreyi ortalama 36.3 paket yıl olarak tespit etmişlerdir (9).

Balcı ve ark. hemoptizisi olan 200 hasta üzerinde çalışma yapmışlar; 43'ü (%21.5) kadın, 157'si (%78.5) erkek olup yaş ortalaması 58,6±15,4 yıl imiş. Hastaların 136'sı (68%) aktif sigara kullanıcısıymış (10). Çolak ve ark.101 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların 50.5%si (n=51) kadın, 49.5'si (n=50) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 51 (IQR 34-64) olarak belirlemiştir (11).

Bizim çalışmamızda hastaların 13'ü (16.67%) kadın, 65'i (83.33%) erkek, yaş ortalaması 59.31 (±16.74) idi. Hastaların 58'i (74.4%) aktif sigara kullanıcısı olup; dağılımı erkek ve kadınlarda sırası ile 54 (93.1) ve 4 (6.9%) idi. Ortalama kullanım süresi 26±24.38 paket/yıl olarak belirlendi. Çalışmamızda elde edilen verilerin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

233 (74.9%) hastada yapılan bir hemoptizi çalışmasında 52 (16.7%) hastada hafif, 13 (4.2%) hastada orta, 13 (4.2%) hastada masif kanama tespit etmişler (9). Balcı ve ark.'nın hastalarda hemoptizi miktarlarını değerlendirdikleri başka bir çalışmada ise 123 hastada (%61,5) hafif, 63 (%31,5) hastada orta, 14 (%7) hastada masif hemoptizi tespit edilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise 101 hastanın 99 unda hafif, 2'sinde masif kanama tespit etmişlerdir (11). Biz çalışmamızda hastalarımızın 27'sinde (34.6%) hafif, 38'inde(48.7%) orta, 5'inde (6.4%) ağır, 8'inde (10.3%) masif hemoptizi bulguları tespit ettik

ve çalışmamızdaki kanama miktarının literatür ile benzer olduğu gözlenmiştir. Koca ve ark. nın 311 olguluk çalışmalarında; 220 (70.7%) hastada ilk, 91 (29.3%) hastada tekrarlayan hemoptizi tespit edildiği bildirilmiştir (9). Balcı ve ark. nın çalışmaya dahil ettikleri 200 hastanın 77'sinde (38.5%) tekrarlayan hemoptizi saptandığı gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda hastaların 46'sında (59.0%) ilk, 32'sinde (41%) tekrarlayan hemoptizi saptanmıştır.

Hemoptizi için standart PA-AC grafisi, toraks BT ve FOB en yaygın kullanılan tanı yöntemleridir (12). Günümüzde bronkoskopi ve toraks BT nin yaygın kullanıma girmesiyle tanıya ulaşma oranları giderek artmaktadır (9). Özgül ve ark. 203 hastayı çalışmaya dahil etmişler. Hastaların 131'inde (%64.5) hafif, 31'inde orta (%15.3), 32'inde şiddetli (%15.8), 9'unda masif (%4.4) hemoptizi tespit etmişler. 31 hastada patolojik bronkoskopi bulguları gözlemedikleri bildirilmiştir (13). Doğan ve ark. nın çalışmasında ise 59 hastanın 25'ine (%42.4) bronkoskopik inceleme yapılmış ve 23 hastada (%92) patolojik bulgu saptandığı belirtilmiştir (14). Özgül ve ark. nın PA-AC grafisi ve BT bulgularını birlikte değerlendirdikleri bir çalışmada; %22.7 kavite, %15,8 yamalı infiltrasyon, %15,3 kitle, %8,9 konsolidasyon tespit edildiği bildirilmiştir (13).

Koca ve ark. nın çalışmasında PA-AC grafisi hastaların 26'sında tamamen normal saptanmış, 26'sında gözlenen lezyonların ise hemoptiziyle ilişkisiz bulunduğu ve hastaların %83.2'sinin PA akciğer grafisinde hemoptiziyle ilişkilendirilebilecek lezyon tespit edildiği bildirilmiştir. Bu oran toraks BT'de 87.9%, FOB'ta ise 66.6% olarak raporlanmıştır. Toraks BT 8 olguda tamamen normal iken, 18 olguda ise lezyonlar hemoptiziyle ilişkisiz bulunmuştur. Göğüs radyogramında en sık görülen lezyon tipi homojen dansite artımı (27.9%), BT de en sık görülen lezyon ise (37.6%) kitle olarak bildirilmiştir. Göğüs radyogramında 83.2% olguda lezyon izlenirken, toraks BT'de 87.9%, bronkoskopide ise 66.6% olguda patoloji izlenmiştir. Hemoptizinin en sık nedenleri akciğer kanseri, tuberküloz ve pnömoni olarak bildirilmiştir (9). Balcı ve ark. çalışmalarında ilk radyolojik görüntüleme olarak PA-AC grafisi çekmişlerdir. Hastaların 32'sinde (16%) PA akciğer grafisi normal, 168'inde (84%) patolojik ola-

rak tespit edilmiştir. Patolojik olarak; 97 hastada (48,5%) konsolidasyon (infiltrasyon), 56 hastada (28%) kitle, 31 (15.5%) hastada hiler dolgunluk, 28 (14%) hastada kavite, 17 (8.5%) hastada plevral efüzyon tespit edilmiştir. 192 hastanın BT görüntülemesine ulaşılmış ve; bu hastaların 30'unda (15%) BT bulguları normal, 162 (84.4%) inde ise patolojik saptanmıştır. Patolojik olarak 90 hastada (45%) konsolidasyon (infiltrasyon), 73 (36.5%) hastada kitle, 41 (20,5%) hastada kavite, 28 (14%) hastada plevral efüzyon, 28 (14%) hastada mediastinal LAP, 19 (9.5%) hastada bronşektazi, 10 (5%) hastada pulmoner emboli, 6 (3%) hastada kistik lezyon tespit edilmiştir.

Hastaların tanısında radyolojik görüntülemenin yanında en sık girişimsel işlem olarak FOB uygulanmıştır (10). Çolak ve ark. ise hastaların akciğer grafilerinde en sık 23 (22,77%) infiltrasyon, 8 (7,92%) KOAH ve 7 (6,93%) bronşektazi, 4 (3,96) kitle, 59 (58,41) normal grafi tespit etmişlerdir. Toraks bilgisayarlı tomografilerinde ise en sık 15 (21,73%) infiltrasyon, 7 (10,14%) bronşektazi ve 6 (8,69%) pulmoner tromboemboli, 4 (5,79) kitle, 29 (42,02) normal BT tespit etmişlerdir. Tanısal olarak 16 (17,80%) hastaya fiberoptik bronkoskopi uygulanmıştır (11). Bizim çalışmamızda hastaların hepsine PA-AC grafi, 75'ine (%96.2) toraks BT, 46'sına (%59) FOB yapılmıştır. PA-AC grafisinde 7 (9%) hastada normal görünüm saptanırken, torax BT'lerin tümünde patolojik görünüm tespit edilmiştir. Toraks BT de 35 (44.9%) infiltrasyon, 18 (23.1%) kavite, 12 (15.4%) efüzyon, 9 (11.5%) bronşektazi, 8 (10.3%) mediastinal LAP, 1 (1.3%) kistik lezyon, 1 (1.3%) pulmoner emboli tespit edilmiştir.

Çalışmamızdaki radyolojik görüntüler literatürle uyumlu saptanmıştır. Ancak PA-AC grafisinde düşük oranda normal görünüm olması ve toraks BT'nin tüm vakalarda pozitif olmasının hasta seçiminden, bölgesel farklılıklardan ve kullanılan cihazın kalitesinden kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Hemoptiziye en sık; akciğer kanserleri, tuberküloz, pnömoni ve bronşektazi neden olmaktadır. Bronşektazi (20%), akciğer kanseri (19%), bronşit (18%) ve pnömoni (16%) hemoptizinin başta gelen nedenleri olarak sınıflanmaktadır (11). Hemoptizili hastalarda yapılan bir çalışmada AC ca 42.3% le en yüksek oranda görülürken

bronşektazi 17.4% ve bronşit 15.7% oranında görüldüğü bildirilmiştir (9). Fakat hasta popülasyonlarının özelliklerine, coğrafi bölgeye, uygulanan tanı tekniklerine ve zaman dilimine göre bu tanıların sıklıkları değişmektedir (15, 16). Tüberküloz oranı bölgelere göre büyük farklılıklar göstermekle birlikte yıllar içerisinde azaldığı görülmektedir (17). Koca ve ark. nın çalışmasında en sık hemoptizi nedenleri 88 hastada (28.4%) akciğer kanseri, 51 (16.4%) hastada aktif akciğer tüberkülozu, 50 hastada (%16.1) pnömoni, 24 (%7.7) olguda idiyopatik hemoptizi şeklinde bildirilmiştir. Aynı çalışmada 220 (%70.7) olguda ilk hemoptizi atağı, 91 (%29.3) olguda ise tekrarlayan hemoptizi saptanmıştır (9). Balcı ve ark. nın çalışmalarında etyolojide en sık 63 (%31.5) akciğer kanserinin yer aldığı bildirilmiştir. Diğer etyolojik nedenler ise; 40 (20%) hastada pnömoni, 24 (12%) hastada tüberküloz, 18 (9%) hastada bronşiektezi, 2 (1%) hastada pulmoner aspergilloma, 6 hastada (3%) coumadin overdozu nedeniyle oluşan kanamalar şeklinde raporlanmıştır (10). Çolak M. ve ark. ise, hastalarda saptanan en sık hemoptizi nedenlerini 37 (36,63%) akut bronşit, 22 (21,78%) idiyopatik hemoptizi, 21 (20,79%) pnömoni, 7 (6,93%) bronşektazi, 6 (5,94%) pulmoner emboli, 4 (3,96%) akciğer kanseri, 3 (2,97%) KOAH alevlenme, 1 (0,99%) pulmoner alveolar hemoraji şeklinde bildirmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda da en sık nedenler 33 (42.3%) AC kanseri, 9 (11.5%) bronşektazi, 11 (14.1%) pnömoni ve 7 (9%) tüberküloz olarak saptanmıştır.

Bulgularımız literatürle uyumlu olmakla birlikte gözlenen farklılıkların hasta popülasyonlarının özelliklerine, coğrafi bölgeye ve uygulanan tanı tekniklerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Tedavide ilk adım hava yolu açıklığının ve oksijenizasyonun sağlanmasıdır. Kanama yerinin tespiti, konservatif tedavi veya gerekli durumlarda cerrahi tedavi uygulanabilmektedir (1).

Konservatif tedavi ile olguların %87'sinde 4 gün içinde kanama durmaktadır (18). Balcı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastaların 11'ine (5.5%) bronkoskopik tedavi, 6'sına (3%) cerrahi tedavi uygulanmış ve 1'i (0.5%) dış merkeze embolizasyon tedavisi için yönlendirilmiştir. Hastaların 89'una (44.5%) semptomatik tedavi uygulanmış ve 93 hasta (%46,5) ise sadece taki-

be alınmıştır (10). Çolak ve ark. nın çalışmasında hemoptizi nedeni acile gelen 29 hastanın 11'i (37.93%), göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru yapan 72 hastanın ise 6'sı (8.33%) hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir (11). Çalışmamızda hastaların 5'ine (6.4%) bronkoskopi, 5'ine (6.4%) embolizasyon, 47'sine (60.3%) semptomatik tedavi, 21'ine (26.9%) ise takip uygulanmıştır. Bu bağlamda tedavilerimizin literatürle benzer olduğu saptanmıştır. Çolak ve ark. nın çalışmasında 2 (1.98%) mortalite bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise hastaların 8'inde (10.2%) mortalite gözlemlendi.

Hemoptizi hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Hastanemizde hemoptiziye neden olan en sık etkenler sırası ile akciğer kanseri, pnömoni, bronşektazi, tüberküloz olarak saptanmıştır. En az etkenler ise pulmoner emboli, aspergilloma, hidatik kist, hipertansiyon, ve KKY'dir. Hemoptizili hastalar sistemik muayeneden geçirilmeli, etyolojiye yönelik tedavi verilmeli ve gerekli durumlarda cerrahi uygulanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Erturan S. Masif Hemoptizi. *Solunum*. 2003;5(6):307-11.
2. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest*. 1997;112:440-4.
3. Lordan JL, Gascoigne A, Corris PA. The pulmonary physician in critical care. Illustrative case 7: Assessment and management of massive haemoptysis. *Thorax*. 2003;58:814-9.
4. Chun JY, Morgan R, Belli AM. Radiological management of hemoptysis: a comprehensive review of diagnostic imaging and bronchial arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:240-50.
5. Fishman AP. Approach to the patient with respiratory symptoms. In: Fishman AP, ed. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill. 1998:361-94.
6. Fidan A, Ozdogan S, Oruc O, et al. Hemoptysis: A retrospective analysis of 108 cases. *Respir Med*. 2002;96:677-80.
7. Çelik P, Gönülçür U, Akın M, Orman A. Hemoptizili Olgularımızın Analizi. *Heybeliada Tıp Bülteni*. 1997;3:45-8.
8. Ünsal E, Köksal D, Çimen F, et al. Analysis of patients with hemoptysis in a reference hospital for chest diseases. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2006;54:34-42.
9. Koca H, Özden SŞ, Güldaval F, et al. Hemoptizi: 311 Olguluk Bir Retrospektif Analiz. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2008;22(3):65-71.

- 10.** Balcı A, Çilekar Ş, İbrahim Çoşğun İG. Kliniğimize Hemoptizi Şikâyetiyle Başvuran Hastalarda Hemoptizi Etyolojileri ve Tedavi Yaklaşımları. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2021;22:197-201.
- 11.** Çolak M, Aslaner MA. Hemoptizi Yakınması ile Başvuran Hastalarda Etyolojik Değerlendirme. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2019;9(4):626-631.
- 12.** Yoon W, Kim JA, Kim YH, et al. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *Radiographics*. 2002;22:1395-409.
- 13.** Özgül MA, Turna A, Yıldız P ve ark. Risk factors and recurrence patterns in 203 patients with hemoptysis Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2006;54:243-8.
- 14.** Doğan T, Berk S, Akkurt İ. Etiological factors in hemoptysis. *Cumhuriyet MedJ*. 2010;32:48-53.
- 15.** Johnston H, Reisz G. Changing spectrum of hemoptysis: underlying causes in 148 patients undergoing diagnostic fiberoptic bronchoscopy. *Arch Intern Med*. 1989;149:1661-8.
- 16.** Özsürekçi Y, Parlakay AÖ, Cengiz AB ve ark. Hidatik Hastalıkta Atipik Prezantasyon: Hemoptizi. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2013;37:64-8.
- 17.** Fidan A, Özdoğan S, Oruç O ve ark. Hemoptysis: a retrospective analysis of 108 cases. *Respir Med*. 2002;96:677-80.
- 18.** Bobrowitz ID, RamakrishnaS, Shim YS. Comparison of medical vs surgical treatment of major hemoptysis. *Arch Intern Med*. 1983;143:1343-6.



## KATARAKT AMELİYATI SONRASI GEÇ DÖNEMDE FARKEDİLEN DESCEMET MEMBRAN DEKOLMANINA YAKLAŞIM

### APPROACH TO THE DESCEMET MEMBRANE DETACHMENT THAT IS NOTICED LATE PERIOD AFTER CATARACT SURGERY

Erdoğan BOZKURT, Ersin MUHAFAZ

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

#### ÖZET

Fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrası akut kornea ödemi gelişen bir katarakt olgusunda, Descemet membran dekolmanının (DMD) ayırıcı tanısı ve tedavisini sunmayı amaçladık. 52 yaşındaki bayan hasta, sol gözde rutin fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrası postoperatif 16. gün farkedilen DMD'ye sekonder akut kornea ödemi ve görme bozukluğu şikayeti ile kliniğe başvuruyor. Olgunun postoperatif 16. gün kontrolünde görme keskinliği sağ gözde 0.8, sol gözde ise 50cm'den parmak sayma düzeyinde olduğu görüldü. Biyomikroskopik muayenede sağ gözde nükleer skleroz, sol gözde üst temporal bölge hariç yaygın kornea ödemi izlenmekteydi. Göz içi basınçları her iki gözde normaldi. Fundus muayenesinde sağ doğal, solda net olarak değerlendirilememekle beraber göz dibi ultrasonografik olarak normaldi. DMD'den şüphelenilerek anterior segment optik kohrens tomografi (ASOCT) çekildi. ASOCT görüntülerinde korneal epitelial ve stromal ödem altında ikinci bir ön kamaraya oluşturan hiperreflektif bant fark edilmiştir. Hastaya DMD ve buna bağlı kornea ödemi tanısı konularak, ön kamaraya perfloropropan (C3F8) enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyonu takip eden 3. günde, parasantral descemet kırışıklıkları dışında kornea saydamdı, ön kamarada superiora gaz mevcut idi ve görme keskinliği 0,2 düzeyine çıkmıştı. Bu olgu bize 14 günü aşan DMD'lerde intrakamaral gaz enjeksiyonlarının etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Korneal ödem, Descemet membran dekolmanı, Perfloropropan.

#### ABSTRACT

We aimed to present the differential diagnosis and treatment of Descemet membrane detachment (DMD) in a patient with acute corneal edema after phacoemulsification surgery. A 52-year-old female patient presented to our clinic with acute corneal edema and visual impairment secondary to DMD, which was noticed on the postoperative 16th day after routine phacoemulsification surgery in the left eye. On the 16th day, visual acuity of the case was; 0.8 in the right eye and from 50 cm in the left eye at the level of counting finger. In biomicroscopic examination nuclear sclerosis in the right eye, diffuse corneal edema except the upper temporal region in the left eye was followed. Intraocular pressures were normal in both eyes. On fundus examination, the right eye was normal and the left eye was normal ultrasonographically like the right eye although cannot be evaluated clearly. Anterior segment optical coherence tomography (ASOCT) was performed with suspicion of DMD. ASOCT images showed a hyperreflective band that was forming a second anterior chamber under corneal epithelial and stromal edema. The patient was being diagnosed with DMD and corneal edema related with this and perfluoropropane (C3F8) injection was made into the anterior chamber. On the third day following the injection, the cornea was transparent except for the paracentral descemet wrinkles, there was gas appearance in the anterior chamber and visual acuity increased to 0.2 level according to snellen. This case shows us that intracameral gas injections can be an effective treatment modality in DMDs exceeding two weeks.

**KEYWORDS:** Corneal edema, Descemet membrane detachment, Perfloropropane.

**Geliş Tarihi / Received:** 10.03.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 09.06.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Erdoğan BOZKURT

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**E-mail:** drerdincbozkurt@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla) :** 0000-0002-5570-799X, 0000-0002-8281-8767

## INTRODUCTION

Descemet membrane is one of the 5 layers of the cornea which is about 12  $\mu\text{m}$  thick in adults and serves as the basement membrane for the endothelium. Descemet membrane detachment (DMD) was first described by Samuels in 1928 (1). It is a complication that may develop after other intraocular surgeries such as glaucoma, vitrectomy and keratoplasty, especially cataract surgery (2).

Unsuitable corneal incisions during surgery, too narrow or too long corneal tunnels, shallow anterior chamber, the use of surgical instruments, risk factors such as rupture in the Descemet membrane, small perforation and withdrawal may cause separation of the posterior stroma descemet surface and cause the formation of DMD (3). During irrigation process, viscoelastic material usage, DMD can develop by accumulating fluid between the posterior stroma and Descemet membrane without disturbing the design integrity. In addition to surgery, blunt trauma, congenital glaucoma, and corneal ectasias, as well as osteogenesis imperfecta 'has been reported to develop spontaneous DMD in some collagen connective tissue diseases (4). As a result, corneal edema resistant to medical treatments develops because it cannot perform endothelial pump function (5).

For the first time, Mackool and Holtz have classified DMD as planar ( $< 1$  mm detachment, usually spontaneous reattachment) and nonplanar ( $> 1$  mm, surgical intervention required) for the first time (6). In the current diagnostic and therapeutic applications, different classifications have been added due to the widespread use of anterior segment optical coherence tomography (ASOCT). Jacob et al. aimed to form a new treatment scheme by classifying the regatogen, tractional, bullous and complex headings with ASOCT (7). Although spontaneous improvement of Descemet membrane detachment can sometimes be seen, the replacement of Descemet membrane is important in treatment. Although this placement can be performed with various approaches such as surgical instrument manipulation, suturing, air or viscoelastic injection to the anterior chamber, gas injections that descend the Descemet membrane with minimal manipulation are the most preferred approach (8, 9).

In this case report, the patient presented to our clinic with intensive corneal edema 16 days after cataract surgery, which was thought to be normal, and the importance of the use of ASOCT with suspected DMD and the effectiveness of perfloropropane gas were emphasized. Patient's consent form was taken along with institutional review board approval.

## CASE REPORT

A 52-year-old female patient with no other disease underwent phacoemulsification surgery to her left eye. On the first postoperative day, topical prednisolone acetate (Pred Forte 1%, Allergan) 8x1 and Moxifloxacin (Vigamox 0,5%, Alcon) 5x1 were administered and the patient was called for control on the third day. The patient, who did not come to this control, was admitted to the clinic at the post-op 16 th day with low vision. Visual acuity of the case was exact in the right eye and from 50 cm in the left eye at the level of counting finger. Biomicroscopic examination revealed clear corneal and nuclear sclerosis in the right eye. In the left eye, the cornea was commonly edematous except for a small area in the upper temporal region (**Figure 1**).



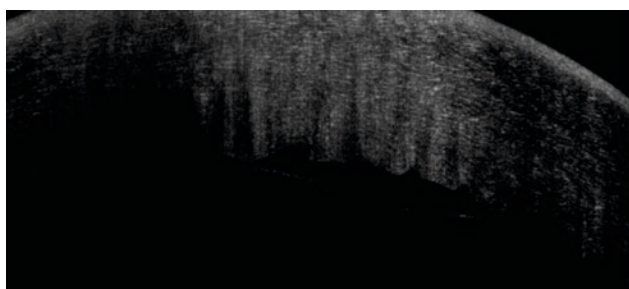
**Figure 1:** Postoperative 16th day corneal stroma with diffuse edematous appearance except upper temporal quadrant

Intraocular pressures were normal in both eyes. Fundus examination was normal in the right eye although it cannot be evaluated clearly on the left. Ocular ultrasonography retinal vitreous structures in both eyes was traced natural.

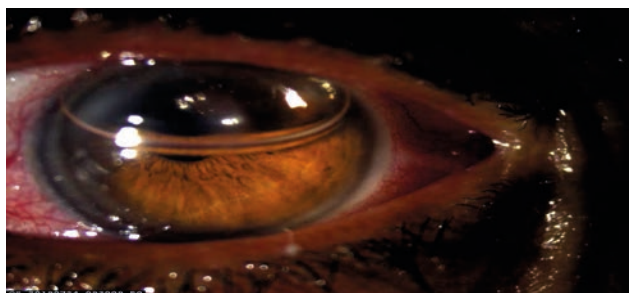
ASOCT was performed with suspicion of DMD. ASOCT images revealed a hyperreflective band forming a second anterior chamber under corneal epithelial and stromal edema (**Figure 2**).

Central corneal thickness was measured as 695  $\mu\text{m}$ . In order to avoid increasing detachment, the patient diagnosed with DMD was given an

anterior chamber with a 23 G lateral incision under topical anesthesia at the level of 10-11 hours at which the corneal edema was at least, and 10 % concentration of C3F8 (perfluoropropane) gas was given to fill the anterior chamber. The patient was recommended to lie in the supine position for a good apposition. 5 % hypertonic ophthalmic solution 5x1 was added to topical prednisolone acetate and moxifloxacin treatment which were the patient used. On the third day following the gas injection, visual acuity increased to 0,2 LogMAR and the cornea was transparent except for paracentral descemet wrinkles, and anterior chamber gas was present (**Figure 3**).

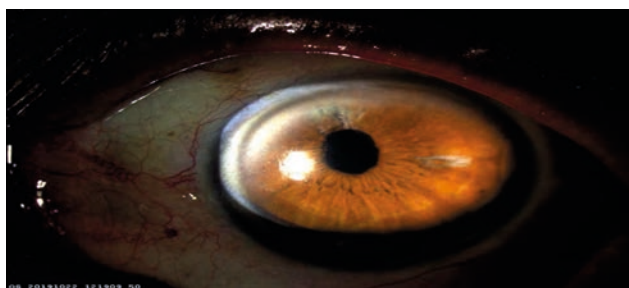


**Figure 2:** Hyper-reflective band forming a second anterior chamber under stromal edema on anterior segment optical coherence tomography images



**Figure 3:** Anterior segment structures on the third day following gas injection

Central corneal thickness decreased to 564  $\mu\text{m}$  level. In ASOCT, disappear of DMD and re-settled of Descemet membrane were seen. At the first month follow-up, the patient's visual acuity was seen that increasing to 0.07 LogMAR and the gas completely being absorbed (**Figure 4**).



**Figure 4:** Anterior segment structures at the first month following injection

## DISCUSSION

Although DMD is gradually decreasing due to developing technology and increasing knowledge and skills, it is still seen 0.5 % after phacoemulsification. The diagnosis of pseudophakic / aphakic bullous keratopathy is one of the two most common indication groups in patients undergoing corneal transplantation in our country and in the world. DMD is one of the easily treatable causes of pseudophakic bullous keratopathy (10, 11). DMD treatment is possible with a small amount of gas that can be delivered to the anterior chamber with a small incision, while the treatment of bullous keratopathy is keratoplasty.

Corneal edema may not be recognized by the surgeon, especially if the DMD occurs during the final stages of cataract surgery, such as lens placement, viscoelastic drainage, or stromal hydration of paracentesis site. In our case, we think that DMD may have developed during stromal hydration of paracentesis site at the final stage of the surgery. On the day after the surgery, according to the prevalence of descemet detachment, diffuse edema, which can involve the entire cornea, can prevent the recognition of DMD. This complicates the differential diagnosis of severe endothelial trauma, preoperative undetected endothelial insufficiency, endothelial toxicity (TASS) and descemet membrane detachment (12, 13). While DMD can be detected by careful biomicroscopic examination in the early period, it is very difficult to detect with biomicroscope in the late period due to intensive corneal edema. In these cases, DMD is suspected and further imaging methods such as ASOCT and corneal topography should be used.

While small DMD may close spontaneously, larger DMDs should be treated as soon as they are recognized for complications. As in our case, spontaneous closure of a DMD 16 days after the operation is very difficult. In these cases, Descemet membrane should be urgently apposed. Although many techniques are used for the application of Descemet membrane, the first choice is usually air because it is cheap and accessible. However, air is not preferred in long-term DMDs because of its limited efficacy, rapid absorption and increasing the risk of infection due to repeated application. Another

option is to use slowly absorbing gases such as sulfur hexafluoride (SF6) and perfluoropropane (C3F8) as buffering agents. As a result of the increasing volume of these gases in the anterior chamber due to the expansion properties, endothelial toxicity problem may occur with the increase of intraocular pressure. Therefore, it is recommended that the gases be given at a diluted concentration (14). In recent years, intracameral injections with SF6 or C3F8 gas have gained increasing acceptance as an effective and effective treatment option for DMD (15). In our case, DMD was suspected in the patient who admitted to the clinic 16 days after the usual phacoemulsification and was successfully treated after 10 % C3F8 gas injection to the patient whose diagnosis was confirmed by ASOCT.

It is necessary to benefit from imaging methods such as ASOCT with suspected DMD in intensive corneal edema. Even in DMDs exceeding two weeks, we think that gases such as C3F8 given to the anterior chamber are effective in reducing corneal edema by aposing DM.

## REFERENCES

1. Benatti CA, Tsao JZ, Afshari NA. Descemet membrane detachment during cataract surgery: etiology and management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(1):35-41.
2. Orucoglu F, Aksu A. Complex Descemet's membrane tears and detachment during phacoemulsification. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10(1):81-3.
3. Ti SE, Chee SP, Tan DT, et al. Descemet membrane detachment after phacoemulsification surgery: risk factors and success of air bubble tamponade. *Cornea*. 2013; 32: 454-9.
4. Datar S, Kelkar A, Jain AK, et al. Repeat descemetopexy after Descemet's membrane detachment following phacoemulsification. *Case Rep Ophthalmol*. 2014;5(2):203-6.
5. Polat N, Ulucan PB. Nontraumatic Descemet membrane detachment with tear in osteogenesis imperfecta. *Ophthalmol Ther*. 2015;4(1):59-63.
6. Singhal D, Sahay P, Goel S, et al. Descemet membrane detachment. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(3):279-93.
7. Jacop S, Agarwal A, Chaudhry P, et al. A new clinico-topographic classification and management algorithm for Descemet's membrane detachment. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015;38(5):327-33.
8. Marcon AS, Rapuano CJ, Jones MR, et al. Descemet's membrane detachment after cataract surgery: management and outcome. *Ophthalmology*. 2002;109:2325-30.
9. Namrata S, Deepali S, Sreelakshmi PN, et al. Prafulla Kumar Maharana. Corneal edema after phacoemulsification. *Indian J Ophthalmol*. 2017; 65(12): 1381-89.
10. Coşar CB, Acar S. Penetrant Keratoplasti Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2005; 14: 162-6.
11. Cosar CB, Sridhar MS, Cohen EJ, et al. Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 1996-2000. *Cornea*. 2002; 21: 148-51.
12. Steinert RF. Corneal Edema after Cataract Surgery, in *Cataract Surgery: Technique, Complications, and Management*, Third Edition. Philadelphia, Elsevier, WB Saunders, 2009;49: 595-602.
13. Menezo V, Choong YF, Hawksworth NR. Reattachment of extensive Descemet's membrane detachment following uneventful phaco-emulsification surgery. *Eye*. 2002; 16: 786-8.
14. Selver OB, Eğrilmez S. Diagnosis and management of Descemet's membrane detachment: a cause of corneal edema after cataract surgery. *Turk J Ophthalmol*. 2014;44(6):486- 90.
15. Kim T, Hasan SA. A new technique for repairing descemet's membrane detachments using intracameral gas injection. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:181-3.

DERLEME / REVIEW

## ÇOCUKLARDA NADİR GÖRÜLEN BİR TANI: JUVENİL FİBROMİYALJİ

### A RARE DIAGNOSIS IN CHILDREN: JUVENILE FIBROMYALGIA

Emine ÖZDEMİR KAÇER<sup>1</sup>, Hüseyin KAPLAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

#### ÖZET

Juvenil fibromiyalji (JFM) çocuklarda görülen kronik bir ağrı durumudur. Oldukça nadir görülen bu hastalık ilk kez 1985 yılında tanımlanmıştır. Küçük yaşlarda görülse de adölesanlarda görülmeye sıklığı artmaktadır. Kız çocukları daha çok etkilenmektedir. Yapılan araştırmalara rağmen net bir etyoloji belirlenememiştir. Bazı sinapsların aşırı hassaslaşması ve sinaptik aralıktaki aktivite artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda yaygın ağrı, yorgunluk, uyku güçlüğü ve okul devamsızlıkları ve okul başarısında azalmaya neden olmaktadır. Bu durum hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Hem aile için hem de hasta açısından oldukça önemli bir morbidite sorunudur. JFM temel özellikleri ile yetişkin hastalardaki kliniğe benzemektedir. Yetişkinlerden farklı olarak JFM tanılı çocuklarda eklem gevşekliği veya hiper-mobilitesi daha yaygın görülmektedir. Hastalığı saptamak için spesifik tanısal testler yoktur. Tanı koymak oldukça zordur. Semptomlar ayrıntılı fizik muayene ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir. Semptomlar ayrıntılı fizik muayene ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir. Yunus ve Massi tarafından 1985 yılında JFM için geliştirilen kriterler çocuklarda yeniden revize edilmiştir. Ayrıca Amerikan Romatoloji Koleji 1990 yılındaki kriterleri de yeniden düzenlenerek tanı konulmasında kullanılmaktadır. Erken tanı konulması ve uygun tedaviye zamanında başlanması hastanın yaşam kalitesi açısından oldukça önemlidir. Ayırıcı tanıda tüm kronik ağrı şikayetleri değerlendirilmelidir. Tiroid disfonksiyonu, sistemik lupus eritematozus, juvenil idiyopatik artrit, uyku bozuklukları gibi hastalıkların dışlandığından emin olmak için ayrıntılı bir fizik muayene ve öykü alınması gerekir. JFM tedavisinde psikososyal destek, uygun fizyoterapi ile sürekli aktivite oldukça faydalıdır. Hastalığa ek sorunlar da multi-disipliner bir şekilde tedavi edilmelidir. Tedavide başlıca amaç ağrının giderilip hastanın işlevselliğinin en üst düzeye çıkarılmasıdır. Bu yazıda pediatri polikliniklerinde nadir olarak akla gelen JFM 'yi gözden geçirmeyi amaçladık.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Juvenil fibromiyalji, Pediatri, Romatoloji.

#### ABSTRACT

Juvenile fibromyalgia (JFM) is a chronic pain condition in children. This extremely rare disease was first described in 1985. Although it is seen at young ages, its incidence is increasing in adolescents. Girls are more affected. Despite the researches, a clear etiology has not been determined. It is thought to be due to hypersensitivity of some synapses and increased activity in the synaptic space. It causes widespread pain, fatigue, sleep difficulties and school absenteeism in children, and a decrease in school success. This situation affects the quality of life of the patients. It is a very important morbidity problem for both the family and the patient. JFM is similar to the clinic in adult patients with its basic features. But unlike adults, joint laxity or hypermobility is more common in children diagnosed with JFM. There are no specific diagnostic tests to detect the disease. Although it is difficult to diagnose, symptoms should be evaluated together with a detailed physical examination and clinical findings. The criteria developed by Yunus and Massi for JFM in 1985 were revised for children. In addition, the American College of Rheumatology is used in the diagnosis by rearranging the 1990 criteria. Early diagnosis and timely initiation of appropriate treatment are very important for the patient's quality of life. All chronic pain complaints should be evaluated in the differential diagnosis. A detailed physical examination and anamnesis should be taken to ensure that diseases such as thyroid dysfunction, systemic lupus erythematosus, juvenile idiopathic arthritis, and sleep disorders are excluded. Psychosocial support, appropriate physiotherapy, and continuous activity are very beneficial in the treatment of JFM. Additional problems should also be treated in a multidisciplinary manner. The main purpose of the treatment is to relieve pain and maximize the functionality of the patient. In this article, we aimed to review JFM, which is rarely considered in pediatric outpatient clinics.

**KEYWORDS:** Juvenile fibromyalgia, Pediatrics, Rheumatology.

**Geliş Tarihi / Received:** 18.12.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 28.07.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Emine ÖZDEMİR KAÇER  
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**E-mail:** dremineozdemir@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla) :** 0000-0002-0111-1672, 0000-0002-3292-0907

## GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

Juvenil fibromiyalji (JFM) yaygın kas-iskelet ağrısı, yorgunluk, uyku güçlüğü ve fiziksel aktivitede bozulma ile karakterize kronik bir ağrı durumudur (1). Çocukların, özellikle adolesanların % 1 ila % 6'sını etkilemekte olup kız çocuklarında daha sık gözlenmektedir (2, 3). 5 yaş öncesi bildirilen vakalar olmakla birlikte prevalansı büyük ölçüde etnik köken, genetik yatkınlık, sosyo-kültürel özellikler ve popülasyonun psikolojik durumundan etkilenmektedir (4). İlk kez 1985 yılında 33 çocuktan oluşan bir çalışmada Yunus ve Masi tarafından klinik özellikleri tanımlanmıştır (5). Etkilenen çocukların ve ailelerinin yaşam kalitesinin bozulmasına neden olmakla birlikte önemli bir morbidite nedenidir (6). Ağrı enflamasyondan kaynaklı olmayıp net bir etiyolojiye sahip değildir. Yapılan çalışmalarda beyindeki ağrı reseptörlerinin işlev bozukluğuna bağlı olabileceği bildirilmektedir (7). Hastalar genellikle ergenlik başlangıcında ve tanıdan birkaç yıl önce semptomlar yaşarlar. Tipik olarak kendiliğinden düzelmesi beklenen "büyüme ağrıları" olarak değerlendirilip tekrarlanan laboratuvar incelemeleri, sık hekim ziyaretleri ve branş uzmanlarına sevk ile hastalar için önemli olabilecek rahatsızlıklara ve maliyete neden olmaktadır. Ağrı şikayetleri düzelmediğinde ve özellikle uyku problemleri, kalıcı yorgunluk şikayetleri eşlik ettiğinde tanı için JFM düşünülmelidir. Ayrıca irritabl bağırsak sendromu, sık baş ağrıları gibi somatik şikayetler ile birlikte duygu durum bozuklukları eşlik ettiğinde JFM olabileceği konusunda dikkat etmek gerekmektedir.

## PATOFİZYOLOJİ

Fibromyaljinin (FM); genetik ve dış etmenlere bağlı olarak merkezi sinir sisteminde duyarlaşma ve sinaptik iletimdeki aktiviteye bağlı değişikliklerle merkezi nosiseptif devrelerin aşırı uyarılması sonucunda olduğu düşünülmektedir (8, 9). Kantitatif duyuşal test ile anormallikler gösterilmiştir. Pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, fibromyalji tanılı hastalarda sağlıklı akranlarına oranla daha yüksek oranda basınç ağrısı saptanmıştır (10). Kronik yaygın ağrı bildiren FM hastalarında yapılan ailevi çalışmalarda yaklaşık %25'inde genetik yatkınlık bildirilmektedir (11). FM'deki epigenetik ve patofizyolojik değişikliklerle ilgili yapılan son çalışmalarda ise

spinal sıvıda microRNA ve dermal sinir lifi çaplarında değişiklikler olduğu gösterilmiştir (12, 13). Anti nükleer antikor testi pozitif olan bir grup FM tanılı olan çocuklarda lupus benzeri semptomlar gözlenmiştir (14). Bazı çalışmalarda hormonal olarak da etkilenim olabileceği bildirilmiştir. Yapılan tüm çalışmalara rağmen FM'nin patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Patogenezde kas-iskelet sistemi, nöroendokrin sistem ve merkezi sinir sisteminin bu bozuklukta önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (15).

## KLİNİK

Yapılan çalışmalar kısıtlı olsa da JFM'nin temel özellikleri yetişkin FM'e benzemektedir. Yetişkinlerden farklı olarak JFM tanılı çocuklarda eklem gevşekliği veya hipermobilitesi daha yaygın görülmektedir (16). En önemli semptom olan kronik yaygın ağrı, herhangi bir vücut dokusunda lokalize değildir ve bölgeden bölgeye gezici karakterdedir. Yorgunluk belirtileri, uyku bozuklukları, bilişsel değişiklikler, duygu durum bozuklukları ve çeşitli somatik semptomlar ortaya çıkmakta ancak şiddeti yetişkinlere oranla daha az seyretmektedir (15). Disotonomi, kollajen yapılarında değişikliklerle artmış vazodilatasyon ve staz sonucunda oluşan hipermobilitenin önemli bir özelliğidir (17). Sıklıkla JFM hastalarında görülen ortostatik baş dönmesi, kabızlık ve ishal vb. klinik semptomlar komorbid durumlardır. Ligamentöz gevşekliğin yaşla birlikte azaldığı göz önüne alındığında, JFM'de (özellikle başlangıç hipermobilitesi olanlarda) daha yaygın olarak gözlemlenmektedir. Psikolojik olarak, anksiyete semptomları JFM'li hastalarda belirgin şekilde artmıştır. Yapılan çalışmalarda JFM hastalarının % 75'inden fazlasında yetişkinlik döneminde de anksiyetenin devam ettiğini bildirilmektedir (18). Ayrıca JFM'li hastalar diğer kronik ağrı türlerine sahip adolesanlara ve sağlıklı bireylere oranla daha düşük bir yaşam kalitesine sahip olup daha fazla depresyon semptomlarına sahiptir (19, 20). JFM'li hastalarda yaygın ağrıları, bozulmuş uyku düzenleri ve kronik yorgunlukları nedeniyle sık okul devamsızlığı görülmektedir (21). Bir çalışmada, ebeveynlerin % 12'si çocuklarının kronik ağrıları nedeniyle evde eğitim almayı tercih ettiklerini belirtmiş olup okula gitmeyenlerin ortalama yılda 41 gün devamsızlık yaptıklarını bildirmişlerdir (22).

## TANI

JFM tanısını koymak için herhangi bir spesifik test yoktur. Kapsamlı bir fizik muayene, hasta öyküsü ve ayırıcı tanı ile tanı konulmaktadır. Yunus tarafından 1985 yılında JFM için geliştirilen kriterler çocuklarda FM tanısı için yetişkinlere göre daha az hassas nokta gerektirir (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Yunus ve Masi Juvenil Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri

Majör kriterler	
1. Üç veya daha fazla bölgede, en az 3 ay süren jeneralize kas-iskelet ağrısı	
2. Altta yatan tıbbi durum yokluğu	
3. Normal laboratuvar testleri	
4. Beş veya daha fazla tipik hassas nokta	
Minör Kriterler (Aşağıdaki özelliklerden üçünün varlığı)	
1. Kronik anksiyete veya gerginlik	
2. Yorgunluk	
3. Kötü uyku	
4. Kronik baş ağrısı	
5. İrritabl bağırsak sendromu	
6. Subjektif yumuşak doku şişmesi	
7. Uyuşukluk	
8. Fiziksel aktivitelerle ağrı modülasyonu	
9. Hava faktörlerine göre ağrı modülasyonu	
10. Anksiyete veya stres ile ağrı modülasyonu	

Ayrıca, yalnızca ağrı ve hassasiyetin varlığına dayanan Amerikan Romatoloji Koleji (ARC) 1990 kriterlerinin aksine, FM'nin daha geniş spektrumunu temsil eden ek semptomları da içerirler.

Bu semptomlar arasında anksiyete, yorgunluk, zayıf uyku, baş ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, sübjektif yumuşak doku şişmesi, uyuşma, fiziksel aktivite ile ağrı modülasyonu, hava durumuna göre ağrı modülasyonu ve anksiyete ve sıkıntı ile ağrı modülasyonu bulunmaktadır.

Bir çocukta FM tanısı, 10 semptomdan 3'ünün bulunması ile konulur (5). 2010 yılında, Amerikan Romatoloji Koleji tarafından yetişkinler için kullanılmak üzere yeni FM kılavuzları geliştirildi ve 1990 kriterlerinde bulunmayan bir dizi semptomun dahil edilmesi gerektiği kabul edildi (23). Bu kriterler daha sonra JFM sendromuna uyarlandı ve 2015 yılında Ting ve arkadaşları tarafından yayınlandı (24). Ayrıca tanıda yetişkin FM çalışmasında kullanılan aynı Yaygın Ağrı İndeksi ve Somatik Semptom Şiddeti ölçeği de kullanılmaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde meydana gelen gelişimsel değişiklikler, pediatrik ağrının ölçülmesini zorlaştırmaktadır. Tiroid disfonksiyonu, sistemik lupus eritematozus, juvenil idiyopatik artrit, uyku bozuklukları gibi hastalıkların dışlandığından emin olmak

için ayrıntılı bir fizik muayene ve öykü alınması gerekir. Spesifik bir laboratuvar tetkiki olmakla birlikte son 6-12 ay içinde bakılmadıysa rutin kan tetkik kontrolü önerilmektedir.

## AYIRICI TANI

FM'li hastaların en belirgin şikayeti vücut ağrısı olduğundan, ayırıcı tanısı için çok çeşitli diğer ağrılı durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Sıklıkla gençlere kronik yorgunluk sendromu tanısı konulmaktadır (25). İnflamatuar barsak hastalığı ile örtüşen bulgular olabilir. Baş ağrısı başlıca semptomsa, gerilim tipi baş ağrısı, fonksiyonel baş ağrısı veya migren gibi tanılara odaklanılabilir.

FM ayırıcı tanısında, yaygın ağrı ve yorgunluk semptomları olan hastalıklar mutlaka gözden geçirilmelidir. Bu bozukluklar arasında hipotiroidizm, inflammatuar ve diğer miyopatiler, polimiyalji romatika, diğer romatizmal hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve ciddi D vitamini eksikliği yer alır (26, 27).

## TEDAVİ

Juvenil fibromiyaljinin tedavisi semptomların ve komorbiditelerin kontrolü için multidisipliner olmalıdır. Tedavinin hedefleri, ağrının giderilmesi, işlevselliğin sağlanması, okula devamsızlığın azaltılması, sosyal izolasyonu ortadan kaldırılması, kendine güvenin güçlendirilmesi ve ağrıyla baş etme stratejilerinin geliştirilmesi olmalıdır (28). Ayrıca, ebeveynlerin JFM tedavisinde ev ve okul ortamında nasıl başa çıkılacağına dair rehberlik almaları gerekmektedir. Ebeveynlerin çocukların tedavisine katılımı, engellilik ve duygu-durum sonuçlarında iyileşmeyi hızlandırmaya yardımcı olacaktır.

Kashikar-Zuck ve ark. tarafından uygulanan bilişsel-davranışçı terapi ile hastaların uzun süreli izleminde fonksiyonel düzelleme saptanmıştır (29). Bununla birlikte, bilişsel-davranışçı terapinin amacı fiziksel aktivite düzeyini arttırmaktır. Ancak JFM 'li ergenler, fiziksel egzersizi ve fiziksel aktiviteye daha fazla katılımı teşvik eden tedavi önerilerine rağmen oldukça hareketsiz olma eğilimindedir. Egzersizin ağrının azaltılması ve günlük işleyişin iyileştirilmesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu bilinmektedir. Özellikle direnç egzersizi fiziksel yorgunlukta azalma ile ilişkili iken aerobik egzersizler (örneğin yürü-

me, sabit bisiklet ve suda egzersiz) ağrının azaltılması üzerinde daha güçlü bir etkiye sahiptir (30, 31). Farmakolojik tedavi, hem etkinlik hem de yan etkiler açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Kas gevşeticiler, analjezikler ve trisiklik antidepressanlar gibi ilaçlarla kullanılabilir ancak kesin fayda için kanıt olmadıkça ilaçlar kesilmelidir (32). Bilişsel-davranışçı terapilerin kas ağrısı, karın ağrısı, baş ağrıları dahil olmak üzere çeşitli ağrı şikayetlerinde ağrı kontrolü sağlayabileceği ve çocuklarda farmakolojik tedavilere oranla daha uygun olduğu bilinmektedir (33).

JFM 'nin kronik fiziksel ve psikolojik semptomlarla yetişkinliğe kadar devam eden bir durum olup ergenlik döneminde doğru şekilde tanımlanmasını ve tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Pediatri polikliniklerinde JFM mutlaka düşünülmeli tanı ve tedavi yönetiminde erken davranılmalıdır. Mevcut yapılan çalışmalarda hastaların uzun vadede düzenli egzersize katılması, bilişsel-davranışçı terapi ile birlikte aktif başa çıkma becerileri eğitimi içerenler multidisipliner tedavi programlarının faydalı olduğu görülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Kashikar-Zuck S, Ting TV. Juvenile fibromyalgia: current status of research and future developments. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(2):89-96.
2. Stanford EA, Chambers CT, Biesanz JC, et al. The frequency, trajectories and predictors of adolescent recurrent pain: a population-based approach. *Pain*. 2008;138(1):11-21.
3. Siegel DM, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics*. 1998;101(3):377-82.
4. Eraso R, Bradford N, Fontenot C, et al. Pediatric rheumatology Fibromyalgia syndrome in young children: onset at age 10 years and younger. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2007;25:639-44.
5. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1985;28(2):138-45.
6. Zernikow B, Wager J, Hechler T, et al. Characteristics of highly impaired children with severe chronic pain: a 5-year retrospective study on 2249 pediatric pain patients. *BMC Pediatrics*. 2012;12(1):1-12.
7. Häuser W, Fitzcharles M-A. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2018;20(1):53-62.
8. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheumatic Disease Clinics* 2009;35(2):421-35.
9. Clauw DJ. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(5): 680-92.
10. Reid GJ, Lang BA, McGrath PJ. Primary juvenile fibromyalgia. Psychological adjustment, family functioning, coping, and functional disability. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997;40(4):752-60.
11. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, et al. Use of actigraphy for monitoring sleep and activity levels in patients with fibromyalgia and depression. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;52(6):439-43.
12. Bjersing JL, Lundborg C, Bokarewa MI, et al. Profile of cerebrospinal microRNAs in fibromyalgia. *PLoS One*. 2013;8(10):e78762.
13. Doppler K, Rittner HL, Deckart M, et al. Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain*. 2015;156(11):2319-25.
14. Smart PA, Waylonis GW, Hackshaw KV. Immunologic Profile Of Patients With Fibromyalgia 1. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1997;76(3):231-4.
15. De Sanctis Vincenzo AV, Ashraf TS, Nada S, et al. The juvenile fibromyalgia syndrome (JFMS): a poorly defined disorder. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2019;90(1):134-48.
16. Gedalia A, Press J, Klein M, Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993;52(7):494-6.
17. Rowe PC, Barron DF, Calkins H, et al. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1999;135(4):494-9.
18. Kashikar-Zuck S, Parkins IS, Graham TB, et al. Anxiety, mood, and behavioral disorders among pediatric patients with juvenile fibromyalgia syndrome. *The Clinical Journal of Pain*. 2008;24(7):620-6.
19. Mikkelsen M, Sourander A, Piha J, et al. Psychiatric symptoms in preadolescents with musculoskeletal pain and fibromyalgia. *Pediatrics*. 1997;100(2):220-7.
20. Kashikar-Zuck S, Flowers SR, Verkamp E, et al. Actigraphy-based physical activity monitoring in adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*. 2010;11(9):885-93.
21. Kashikar-Zuck S, Johnston M, Ting TV, et al. Relationship between school absenteeism and depressive symptoms among adolescents with juvenile fibromyalgia. *Journal of Pediatric Psychology*. 2010;35(9):996-1004.
22. Conte PM, Walco GA, Kimura Y. Temperament and stress response in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(10):2923-30.



- 23.** Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research* 2010;62(5):600-10.
- 24.** Ting TV, Barnett K, Lynch-Jordan A, et al. 2010 American College of Rheumatology adult fibromyalgia criteria for use in an adolescent female population with juvenile fibromyalgia. *The Journal of Pediatrics*. 2016;169:181-7. e1.
- 25.** Zemel L, Blier PR. Juvenile fibromyalgia: a primary pain, or pain processing, disorder. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2016; 23: 231-41.
- 26.** Kashikar-Zuck S, King C, Ting TV, Arnold LM. Juvenile fibromyalgia: different from the adult chronic pain syndrome? *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(4):19.
- 27.** Draheim N, Ebinger F, Schnöbel-Müller E, et al. Aktualisierte Leitlinie Schmerz. 2017;31:296-307.
- 28.** Zernikow B, Gerhold K, Bürk G, et al. Definition, Diagnostik und Therapie von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen und des sogenannten Fibromyalgiesyndroms bei Kindern und Jugendlichen. *Der Schmerz*. 2012;26(3):318-30.
- 29.** McLeod JD. Juvenile fibromyalgia syndrome and improved recognition by pediatric primary care providers. *Journal of Pediatric Health Care*. 2014;28(2):9-18.
- 30.** Ericsson A, Palstam A, Larsson A, et al. Resistance exercise improves physical fatigue in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):1-12.
- 31.** Ambrose KR, Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: why and when. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015;29(1):120-30.
- 32.** Gmuca S, Sherry DD. Fibromyalgia: treating pain in the juvenile patient. *Pediatric Drugs*. 2017;19(4):325-38.
- 33.** Black WR, Kashikar-Zuck S. Exercise interventions for juvenile fibromyalgia: current state and recent advancements. *Pain management*. 2017;7(3):143-8.