



Ahi Evran Medical Journal

Ahi Evran Tıp Dergisi

Year/Yıl:2022 Volume/Cilt: 6 Issue/Sayı:3

Editor in Chief

Prof. Dr. Mustafa Kasım Karahocagil
Institution: Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kırşehir, Turkey

Editorial Board

Associate Prof. Ülken Tunga Babaoğlu
Department of Public Health, Faculty of Medicine,
Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Associate Prof. Recai Dağlı
Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine,
Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Associate Prof. Bilal Çiğ
Department of Physiology, Faculty of Medicine,
Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Associate Prof. Fikriye Milletli Sezgin
Department of Medical Microbiology, Faculty of
Medicine, Amasya University, Amasya, Turkey.

Assistant Prof. Arif Hüdai Köken
Department of Medical History and Ethics, Faculty of
Medicine, Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir,
Turkey.

Prof. Dr. Marcus Maurer
Department of Dermatology and Allergy Charité-
Universitätsmedizin Berlin, Germany.

Biostatistics Editor

Assistant Prof. Naime Meriç Konar
Department of Biostatistics, Faculty of Medicine,
Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Language Editor

Assistant Prof. Pelin Özgür Polat
Department of Psychology, Faculty of Science and
Literature, Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir,
Turkey.

Layout Editor

Assistant Prof. Ferhat Pektaş
Department of Physiology, Faculty of Medicine,
Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey.

Journal Secretariat

Tuba Geleş
Kırşehir Ahi Evran University, Faculty of Medicine,
Kırşehir, Turkey.

International Editors

Prof. Dr. Marcus Maurer
Department of Dermatology and Allergy Charité -
Universitätsmedizin Berlin, Germany.

Prof. Dr. Leon Kircik
Department of Dermatology, Icahn School of Medicine
at Mount Sinai, New York, USA.

Assoc. Prof. Hans C. Hennies
Department of Biological and Geographical Sciences,
University of Huddersfield, United Kingdom.

Assoc. Prof. Luis Felipe Ensina
Division of Allergy, Clinical Immunology and
Rheumatology, Department of Pediatrics, Federal
University of São Paulo (UNIFESP/EPM), Brazil.

Editöre Mektup

Tıp Tarihi ve Etik Eğitiminin Bir Parçası Olarak Müze Ziyaretleri: Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Örneği... Sayfa:224-225

Arif Hüdai KÖKEN

Bilimsel Araştırma Makaleleri

The Impact of Hematological Parameters on Survival for Patients with COVID-19... Sayfa:226-233

Fatma YILMAZ, Murat ALBAYRAK, Abdulkerim YILDIZ, Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK, Senem MARAL, Ümit YAVUZ MALKAN, Pınar AKYOL, Merih REİS ARAS, Buğra SAĞLAM, Mesut TIĞLIOĞLU

Doktorlarda Sigara Bağımlılığı: Anadolu'dan Kesitsel Bir Çalışma... Sayfa: 234-241

Duygu ZORLU

Laktasyon Döneminde Oluşturulan Maternal Hipertiroidiye Bağlı Gelişen Öğrenme Bozukluğuna Selenyumun Etkisi... Sayfa: 242-247

Burak TAN, Ercan BABUR, Umut BAKKALOĞLU, Ayşenur ÇİMEN, Cem SÜER, Meral AŞÇIOĞLU

Diyabetik Sıçan Böbrek ve Karaciğer Dokularında Karnozinin Tedavi Edici

Etkilerinin DNA Hasarı Açısından Değerlendirilmesi... Sayfa: 248-254

Esra BALCIOĞLU, Münevver BARAN, Fazile CANTÜRK TAN, Tuba ÖZKUL, Arzu YAY, Menekşe ÜLGER, Betül YALÇIN, Demet BOLAT

The Relationship of Vitamin D Levels with Disease Severity, Balance, and Falls in Parkinson's Disease... Sayfa: 255-260

Merve Damla KORKMAZ

Kuersetin'in İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı Üzerine Etkisinin İncelenmesi... Sayfa: 261-269

Münevver BARAN, Özge GÖKTEPE, Gözde Özge ÖNDER, Zeynep Burcin GONEN, Arzu YAY

Evaluation of the Relationship between Childhood Adenoid Tissue and Subcutaneous Fat Tissue Using MRI... Sayfa: 270-275

Mehtap KOPARAL, Mehmet ŞİRİK, İbrahim BUCAK

Evaluation of Fibromyalgia Frequency in Chronic Urticaria Patients and Its Association with Urticaria Severity... Sayfa: 276-281

Emine Müge Acar, Senem Şaş

Comparison of N-Acetyl Cysteine and Resveratrol Treatments in Acetaminophen Toxicity Model in Rabbits... *Sayfa: 282-289*

Hasan Gazi UYAR, Aysegül BAYIR, Hasan KARA, Pınar KARABAĞLI, Abdullah SİVRİKAYA, Ali UNLU

Serebral Palsili Çocuğu Olan Ebeveynlerde Bakım Yükü, Psikolojik Durum ve Yaşam Kalitesi İlişkisi... *Sayfa: 290-296*

Emre ŞENOCAK, Esra GÜNDEDE, Aysel Yıldız ÖZER

Incidence of Inadvertent Perioperative Hypothermia in Pediatric Laparoscopic Surgery: a Prospective Observational Single-Center Study... *Sayfa:297-303*

Recai DAĞLI, Ülgen ÇELTİK, Fatma ÇELİK, Zeynel Abidin ERBESLER, Zeynep KÖYLÜ

Bell Paralizi Olan Hastalarda Hematolojik Parametrelerin Prognostik Değeri Var Mıdır?... *Sayfa:304-309*

Muhammed Gazi YILDIZ, İsrail ORHAN, İrfan KARA, Saime SAĞIROĞLU, Nagihan BİLAL, Adem DOĞANER, Muhammed SEYİTHANOĞLU

An Infodemia Experience from the First Months of the Pandemic, Turkey... *Sayfa: 310-318*

Gülcan DEMİR, Cüneyt ÇALIŞKAN, Hilal ÖZCEBE

COVID-19 Relapse, Reinfection Frequency, and Clinical Features of Cases... *Sayfa:319-325*

Hacı Ahmet ASLANER, Hümeysra ASLANER, Yasemin SAVRANLAR, Ali Ramazan BENLİ

Is Physical Therapy Session Duration Effective on Functionality in Rehabilitation of Bell's Palsy (Idiopathic Facial Paralysis)?...*Sayfa: 326-331*

Başak ÇİĞDEM KARAÇAY, Tuğba ŞAHBAZ

İmplant Destekli Mandibular Overdenture Protezlerin Yaşam Kalitesine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma... *Sayfa: 332-336*

Abdulsamet TANIK, Fatih DEMİRCİ

COVID-19 Hastalarının Sigara İçme Durumları ile Tiyol ve İskemi Modifiye Albumin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi... *Sayfa: 337-342*

Funda EREN, Esra FIRAT OĞUZ, Salim NEŞELİOĞLU, Rıdvan FIRAT, Osman İNAN, Emin GEMCİOĞLU, Enes ŞAHİNER, İhsan ATEŞ, Özcan EREL

Vaka Sunumları

Median Sinir Fibrolipomatöz Hamartomu: Olgu Sunumu... *Sayfa: 343-346*

Hatice KAPLANOĞLU, Seyyid Şerif ÜNSAL, Veysel KAPLANOĞLU, Ayten LİVAOĞLU

Tıp Tarihi ve Etik Eğitiminin Bir Parçası Olarak Müze Ziyaretleri: Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Örneği

Museum Visits as a Part of History of Medicine and Ethics Education: The Case of Kırşehir Ahi Evran University Faculty of Medicine

Arif Hüdai KÖKEN¹ 

Gönderilme tarihi: 27.10.2022, Kabul edilme tarihi: 02.11.2022

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD, Kırşehir, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Arif Hüdai Köken, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD, Kırşehir, Türkiye. e-mail: arifhudaikoken@hotmail.com

Makaleye atıf için: Köken AH. Tıp Tarihi ve Etik Eğitiminin Bir Parçası Olarak Müze Ziyaretleri: Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Örneği. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):224-225. DOI: 10.46332/aemj.1195222

Sayın Editör;

Tıp, ilk insan var olduğundan bu yana çeşitli zaman ve coğrafyalarda gelişmeler göstermiştir.¹ Tıptaki eski bilgiler ve tekniklerin birçoğu bugün geçerliliğini yitirmiştir ve kullanılmamaktadır. Ancak tıp insan eylem ve etkileşimleri sonucu gelişmeye devam etmektedir. Bu özelliği ile toplumları tanımlayan kültür ve dünya insanları göz önüne alındığında genel kültürün bir parçası olmaktadır. Bu nedenle tıbbın kültürle ilişkisini göz ardı etmemek gerekmektedir. Bu temel üzerine kurulan tıp eğitimi insanlık tarihi ve bilim tarihi üzerinde yeniden düşünme fırsatı vermekte, bilimsel bilginin gelişmesine katkı sunmaktadır.²

Üniversiteler eğitim, öğretim, araştırma ve uygulama ortamı olurken toplumun değer yargılarını, sanata bakışını, kültürünü ve tarihini anlamaya çalışan, benimseyen ve insanı temel alan yaklaşımla toplumsal ilerleme motivasyonu ortaya koyan çok yönlü aydın insan yetiştiren güzide kurumlardır. Aydın insan yetiştirmek genelde üniversitelerin oluşturduğu eğitim ikliminde mümkün olurken, özde aydın hekim yetiştirmek tıp fakültelerinin sorumluluğundadır. Bu sorumluluk bilinciyle yetiştirilen hekimler sadece bir meslek mensubu değil, kültürel birikimiyle sanatkar ve filozof olmaktadır.¹ Bu bağlamda aydın hekim yetiştirmenin yöntemlerinden birisi olarak tıp fakültelerinin müze ziyaretleri gerçekleştirmeleri tıp eğitimine farklı bir perspektif katmaktadır.

International Council of Museums (ICOM) müzeleri “uygarlık tarihine ait her türlü objenin, bilimsel kurallar altında sergilenerek, halkın beğeni ve kültürel birikimini zenginleştiren, araştırmacıların çalışmalarını kolaylaştırıcı ve geliştirici tarihi verilerin gelecek kuşaklara aktarıldığı mekânlar” olarak tanımlamaktadır.³ Tıp müzeleri ise hedef kitleye toplumsal değerleri öğretmek, hayata ve sağlığa yönelik bakış açıları kazandırmak amacıyla tarihi ve kültürel mirasların yanında teknolojik imkanlarla organize edilmiş kurumsal yapılar olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴

Tarihsel ve kültürel kalıntılar açısından son derece zengin olan ülkemizde kurulan müzeler tarih, sanat ve kültür öğretimi açısından son derece verimli eğitim ortamları olma özelliği taşımaktadır.⁵ Eğitim ortamı olarak seçilen müzenin kuruluş amacı, nitelikleri, sergilenen kalıntılar ve sanat eserleri müze ile insanlar arasındaki ilişkiyi farklı bilimsel disiplinler açısından ele almaktadır. Böylelikle kalıcı öğrenmeyi sağlayan daha aktif bir eğitim ve öğrenme alanı olmaktadır.⁶ Müzelerde meydana gelen öğrenme doğal olarak disiplinler arasıdır. Bu öğrenme formal öğrenme, kendi kendine öğrenme gibi öğrenme şekilleriyle çok yakından ilişkilidir.⁷

Müzelerde yapılan eğitimin amaçları: müzede sergilenen nesnelere aynı dönemdeki insan yaşantıları arasında ilişki

kurmayı sağlamak; kişilerin yaratıcı düşüncelerini geliştirmek; değişen dünyanın fark edilmesini sağlamak; geçmişle günümüz arasında bağ kurmak; beşeri sorunların çözümüne yönelik bakış açısı kazandırmak; günümüze yansıyan mesleki, kültürel ve sosyal yansımalarını anlamayı sağlamak; öğrencilerin araştırmacı kimliği kazanmasına yardımcı olmak; kültürel zeminde insanlar arası iletişimi kolaylaştırmak olarak sıralanabilir.⁶ Bu amaçlar doğrultusunda bakıldığında tıp eğitiminin bir parçası olarak gerçekleştirilen tıp ve sağlık müzelerinin ziyaretleri aydın hekim yetiştirmenin önemli bir parçası konumundadır.

İlk öğrencileri 2016-2017 eğitim öğretim döneminde alan Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, eğitime başladığı ilk yıldan itibaren her yıl oryantasyon haftasında Kayseri’de Selçuklu Uygarlığı Müzesi (Gevher Nesibe Darüşşifası), Raşit Efendi Yazma Eser Kütüphanesi ve Ahi Evran Esnaf ve Sanatkarlar Müzesi olmak üzere üç tarihi yapıyı ziyaret etmektedirler.

2016 yılından itibaren her yıl oryantasyon haftası etkinlikleri kapsamında geleneksel bir gezi haline gelen bu tarihi mekan ziyaretleri, artık 2022-2023 eğitim öğretim yılından itibaren tıp fakültesi morfoloji binasının önündeki duvara yapılan çininin tanıtımıyla başlamaktadır. İlk olarak, çini ve minyatür sanatını bir araya getiren bu eserde bulunan Kırşehir, Ahi Evran, Ahilik, İslam Tıbbı, Anadolu Selçuklu Tıbbı ve Osmanlı Tıbbına dair görseller tarihsel ve kültürel perspektiften öğrencilere anlatılmaktadır.

Kayseri’de ilk durak Gevher Nesibe Darüşşifası’dır. Burada tıp öğrencileri 1206 yılında yapılmış olan bu tarihi yapının içerisinde ilk derslerini alarak eğitim hayatlarına başlamaktadırlar. 800 yıldan fazla geçmişiyile ayakta duran bu müzenin içerisinde tarihte bir yolculuk yaparak tıbbın tarihsel gelişimine dair bilgiler edinmektedirler. Raşit Efendi Yazma Eser Kütüphanesi ziyaretlerinde Osmanlı döneminden günümüze ulaşan birçok el yazması eserleri ve bazı el yazması tıp kitaplarını inceleme şansı yakalamaktadırlar. Bu ziyaret bağlamında kütüphanelerin ve kütüphaneciliğin toplumsal kültürün aktarılmasına, bilim ve insanlık tarihi açısından önemine ilişkin bakış açıları kazanmaktadır. Son olarak Ahilerin meslek ahlakı eğitimi aldıkları ve günümüzde müzeye dönüştürülen 13. yüzyıldan günümüze ulaşan Ahi Zaviyesi’ni şimdiki adıyla Ahi

Evran Esnaf ve Sanatkarlar Müzesini ziyaret ederek hekimlik sanatını ve meslek ahlakının önemini toplumsal ve kültürel açıdan kavramaktadırlar.

Böyle bir organizasyona destek veren Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Rektörü ve Tıp Fakültesi Dekanı, tıp eğitimine müze ziyaretlerini entegre ederek tıp tarihi ve etik eğitimine önemli bir katkıda bulunmuşlardır. Bu oryantasyon etkinliği Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalları’nın akademik iş birliğiyle yapılmaktadır. Tıp eğitimine müze ziyaretleri yapılarak başlanması; bu bağlamda hekim kimliği, hekimlik meslek ahlakı, hekimlik ile kültür ve sanat ilişkisinin tarihi perspektiften günümüze yansıyan yönleriyle anlatılması aydın hekim yetiştirme açısından değerli bir eğitim modeli olarak kabul edilebilir.

Çıkar Beyanname

Bu yazıda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: AHK. Veri toplama/İşleme: AHK. Veri analizi ve yorumlama: AHK. Literatür taraması: AHK. Yazım: AHK. Gözden geçirme ve düzeltme: AHK. Danışmanlık: AHK.




KAYNAKÇA

1. Bayat AH. Tıp Tarihi. 3. Baskı. Merkez Efendi Geleneksel Tıp Derneği, Türkiye; 2016.
2. Aydın E. Dünya ve Türk Tıp Tarihi, 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Türkiye; 2006.
3. Türkiye’de Müzeler ICOM Türkiye Milli Komitesi Resmi Web Sitesi. <https://icomturkey.org/tr/muzeler>. Erişim tarihi 11 Haziran, 2019.
4. Chizh N V, Slyshkin GG, Zheltukhina MR, Privalova I V, Kravchenko OA. Concept “Medical Museum” As A Sociocultural Phenomenon. Int J Environ Sci Educ. 2016;11(17):10529-10538.
5. Meydan A, Akkuş A. Sosyal Bilgiler Öğretiminde Müze Gezilerinin Tarihi ve Kültürel Değerlerin Kazandırılmasındaki Önemi. Marmara Coğrafya Derg. 2014;29:402-422.
6. İlhan ÇA, Artar M, Okvuran A, Karadeniz C. Müze Eğitimi Yetişkin Kitabı. <http://panel.unicef.org.tr/vera/app/var/files/y/e/yetiskin-kitabi.pdf>. Erişim tarihi 10 Mayıs, 2019.
7. Hooper-Greenhill E. Müze ve Galeri Eğitimi. Ankara Üniversitesi Çocuk Kültürü Araştırma ve Uygulama Merkezi; 1999 <http://kitaplar.ankara.edu.tr/dosyalar/pdf/374.pdf>. Erişim tarihi 10 Mayıs, 2019.

The Impact of Hematological Parameters on Survival for Patients with COVID-19

COVID-19 Hastalarında Hematolojik Parametrelerin Sağ Kalıma Etkisi

Fatma YILMAZ¹  Murat ALBAYRAK¹  Abdülkerim YILDIZ² 

Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK¹  Senem MARAL¹  Ümit Yavuz MALKAN¹ 

Pınar TIĞLIOĞLU¹  Merih Reis ARAS¹  Buğra SAĞLAM¹  Mesut TIĞLIOĞLU¹ 

ÖZ

Giriş: Coronavirus hastalığı 2019, şiddetli akut solunum sendromu coronavirus 2'nin (SARS-CoV-2) sebep olduğu viral bir antidedir. Klinik ve laboratuvar belirleyicileri, mortalite riski altındaki hastaları belirleyebilir ve tedaviye rehberlik edebilir. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 hastalarında laboratuvar parametrelerini analiz etmek ve hangi parametrelerin mortalite ve hastaneye yatışı etkilediğini belirlemektir.

Araçlar ve Yöntem: Demografik özellikler, tam kan sayımı (CBC) parametrelerini içeren laboratuvar parametreleri, biyokimyasal testler, pıhtılaşma parametreleri, hastanede kalış süresi ve son durum (taburculuk veya ölüm) kaydedildi.

Bulgular: Bu retrospektif çalışma, COVID-19 teşhisi konan 101 hasta üzerinde yapıldı. Analize dahil edilen 101 hasta 52(%51.5) erkek ve 49(%48.5) kadından oluşmaktaydı ve ortalama yaşları 65.7±14.7 idi. İzlem süresi sonunda hayatta kalanlar ve hayatta kalmayanlar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Çok değişkenli analiz, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve laktat dehidrogenazın (LDH) mortalitenin önemli belirleyicileri olduğunu gösterdi. Hastanede kalış süresinin cut-off değeri 10 gün olarak saptandı ve hastalar iki gruba ayrıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli modellerde, hastanede yatış süresinin öngörülmesi için anlamlı bağımsız parametre gözlenmedi.

Sonuç: Mevcut çalışmanın sonuçları, MPV, PDW ve LDH'nin mortaliteyi öngörmede önemli bağımsız değişkenler olduğunu göstermiştir. SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'nin aynı reseptörü kullandığı bilindiğinden, mutant varyantlar ve ilk varyant için benzer bir yapı ve reseptör olabilir, dolayısıyla bu öngörücü parametrelerin mutant varyantlarda da etkili olduğu düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: laktat dehidrogenaz; ortalama trombosit hacmi; ölüm oranı; SARS-CoV-2; trombosit dağılım genişliği

ABSTRACT

Purpose: Coronavirus disease 2019 is a viral disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical and laboratory predictors may provide identification of patients at risk of mortality and guide treatment. This study aims to analyze laboratory parameters in COVID-19 patients and to determine which parameters affect mortality and hospitalization.

Materials and Methods: Demographic characteristics, the parameters including complete blood count (CBC) parameters, biochemical tests, coagulation parameters, duration of hospitalization, and final status (discharge or death) were recorded in patients diagnosed with COVID-19.

Results: This retrospective study was conducted with 101 patients diagnosed with COVID-19. The 101 patients included in the analysis comprised 52(51.5%) males and 49(48.5%) females with a mean age of 65.7±14.7 years. Comparisons were made between survivors and non-survivors at the end of the follow-up period. Multiple analyses showed mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), and lactate dehydrogenase (LDH) to be significant predictors of mortality. The cut-off value of the hospitalization period was found to be 10 days; therefore, the patients were divided into two groups. In the univariate and multiple models, no significant independent parameter was observed for the prediction of hospitalization duration.

Conclusion: The results of the current study demonstrated that MPV, PDW and LDH were significant independent variables for the prediction of mortality. As SARS-CoV-2 and SARS-CoV are known to use the same receptor, there may be similar structures and receptors for mutant variants and the first variant, so these predictive parameters can be considered effective in mutant variants.

Keywords: lactate dehydrogenase; mean platelet volume; mortality; platelet distribution width; SARS-CoV-2

Received: 29.10.2021; Accepted: 21.02.2022

¹University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara, Türkiye.

²University of Hitit, Erol Olçok Training and Research Hospital, Department of Hematology, Çorum, Türkiye.

Corresponding Author: Fatma Yılmaz, University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Hematology, Ankara, Türkiye. e-mail: dr.fatmak@hotmail.com

How to cite: Yılmaz F, Albayrak M, Yıldız A, Afacan Öztürk HB, Maral S, Malkan ÜY, Tığlıoğlu P, Aras MR, Sağlam B, Tığlıoğlu M. The impact of hematological parameters on survival for patients with COVID-19. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):226-233. DOI: 10.46332/aemj.1014259

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which is a new type of coronavirus that is a positive oriented single-stranded RNA virus, and easily transmittable from human to human.^{1,2}

Although COVID-19 most often affects the pulmonary system, there may also be extra-pulmonary manifestations affecting most systems, including the hematopoietic, renal, and vascular systems.^{3,4} Computed tomography (CT), real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test, and hematological and biochemical parameters are the primary tests for evaluating patients at the time of diagnosis.⁵

Clinical and laboratory predictors of progression may enable risk stratification, differentiation of severe and mild cases, the identification of groups of patients at high and low risk of mortality, and guide treatment. Although recent studies have reported that severe disease and high mortality are associated with lymphopenia,⁶ thrombocytopenia,⁷ and lactate dehydrogenase (LDH) levels,⁸ there is still an unmet need for significant biomarkers to predict hospitalization rate and duration.

The aim of this study was to analyze laboratory abnormalities in patients with COVID-19 and define which parameters affect mortality and hospitalization.

MATERIALS and METHODS

This retrospective study was conducted on 101 patients diagnosed with RT-PCR confirmed infection of SARS-CoV-2, who were admitted to Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, between 1 November 2020 and 1 December 2020. All participants met the case definition criteria for the clinical diagnosis based on the Republic of Turkey Health Ministry diagnosis and treatment guidelines for COVID-19. A record was made of demographic characteristics, chest CT findings, laboratory parameters including complete blood count (CBC) parameters, renal function tests, liver function tests, LDH, coagulation parameters (international normalized ratio (INR), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), hospitalization duration, and

final status (discharge or death). All patients were followed until discharge or exitus.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were statistically analyzed using SPSS v. 27.0 software.⁹ Descriptive statistics were stated as mean±standard deviation (SD), median, percentage (%), minimum and maximum values, or number (n). Categorical variables were expressed as percentage (%). The conformity of variables to normal distribution was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. The Mann-Whitney U-test was used in the analysis of quantitative independent data. The Chi-square test was applied in the analysis of qualitative independent data, and the Fischer test was used when the Chi-square test conditions were not met. The effect level was investigated using univariate and multiple logistic regression analysis. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Ethical Approval and Informed Consent

All procedures performed in studies involving human participants comply with the ethical standards of the institutional and/or national research committee, and the 1964 Declaration of Helsinki and later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital (22.03.2021-107/07).

RESULTS

Patient Demographic Data

This retrospective study was conducted on 101 patients diagnosed with COVID-19. In the analysis of 101 patients with a mean age of 65.7 ± 14.7 years, 52(51.5%) were men and 49(48.5 %) were women. The median follow-up duration was 11 ± 6.1 days. The descriptive statistics of the data and distribution of demographic parameters are shown in Table 1.

Predictors of Mortality

Patients were compared in two groups as survivors and non-survivors at the end of the follow-up period. Age,

mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), neutrophil, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, aspartate aminotransferase (AST), LDH, PT, APTT, and INR values were significantly higher in non-survivors than in survivors. Platelet (Plt) and lymphocyte count were significantly lower in the non-survivors than in survivors. All other parameters were similar in both groups. The comparative analyses of the data collected in survivor and non-survivor groups are shown in Table 2.

Table 1. Descriptive statistics of the data and distribution of demographic parameters of the patients

Variables	n(%)
Gender	
Female, n(%)	49(48.5)
Male, n(%)	52(51.5)
Comorbidities	76(75.2)
Hospitalization duration	
<10 days, n(%)	52(51.5)
> 10 days, n(%)	49(48.5)
	Mean±SD
Age	65.7±14.7
WBC, 10 ³ /μL	9.6±4.0
HGB, g/dL	12.7±1.7
HTC, %	39.0±4.8
PLT, x10 ³ /μL	322.1±119.8
MPV, fL	10.4±0.9
PCT, %	0.3±0.1
PDW, %	12.1±2.1
Neutrophil, 10 ³ /μL	7.3±3.7
Lymphocyte, /μL	1431.8±724.2
Monocyte, /μL	665.3±411.8
Eosinophil, /μL	49.4±58.9
Basophil, /μL	31.9±26.6
BUN, mg/dL	51.1±25.0
Creatinine, mg/dL	0.8±0.5
AST, U/L	39.8±84.9
ALT, U/L	52.3±60.2
LDH, U/L	324.4±259.5
PT, sec	10.7±3.4
APTT, sec	31.8±6.2
INR, %	1.2±0.3
Hospitalization duration (days)	11.0±6.1

Table 2. The comparison of parameters between survivors and non-survivors

Variables	Mortality (-) n(%)	Mortality (+) n(%)	P
Gender			
Female, n(%)	43(48.3)	6(50.0)	0.913 ^{x2}
Male, n(%)	46(51.7)	6(50.0)	
Comorbidities, n(%)	66(74.2)	10(83.3)	0.489 ^{x2}
Hospitalization duration			
<10 days, n(%)	48(53.9)	4(33.3)	0.180 ^{x2}
> 10 days, n(%)	41(46.1)	8(66.7)	
Variables	Mean±SD	Mean±SD	p
Age (years)	64.3±14.7	75.3±11.2	0.012 ^m
WBC, 10 ³ /μL	9.2±3.3	12.3±7.0	0.087 ^m
HGB, g/dL	12.7±1.6	12.0±1.7	0.154 ^m
HTC, %	39.1±4.8	38.1±5.1	0.517 ^m
PLT, 10 ³ /μL	330.4±120.4	260.9±98.4	0.019 ^m
MPV, fL	10.3±0.9	11.3±0.9	<0.001 ^m
PCT, %	0.3±0.1	0.3±0.1	0.200 ^m
PDW, %	11.9±2.0	13.6±2.4	0.018 ^m
Neutrophil, 10 ³ /μL	6.9±3.0	10.7±6.1	0.020 ^m
Lymphocyte, /μL	1514.4±720.0	819.2±395.0	0.001 ^m
Monocyte, /μL	648.4±266.4	790.8±977.0	0.384 ^m
Eosinophil, /μL	52.8±61.7	24.2±18.8	0.182 ^m
Basophil, /μL	31.6±26.0	34.2±31.5	0.842 ^m
BUN, mg/dL	47.3±21.2	79.6±32.9	<0.001 ^m
Creatinine, mg/dL	0.8±0.2	1.3±1.3	0.033 ^m
AST, U/L	30.3±17.2	110.2±238.8	0.005 ^m
ALT, U/L	49.2±44.1	75.3±129.3	0.769 ^m
LDH, U/L	265.5±87.1	761.8±560.7	<0.001 ^m
PT, sec	10.6±3.4	11.7±3.4	0.024 ^m
APTT, sec	31.2±5.9	35.6±7.3	0.023 ^m
INR, %	1.1±0.3	1.3±0.3	0.009 ^m
Hospitalization duration	10.6±5.6	14.3±8.2	0.160 ^m

^m Mann-Whitney U-test ^{x2} Chi-square test

In the univariate model, age, MPV, PDW, neutrophils, lymphocytes, BUN, creatinine, LDH, and aPTT were found to be significantly effective in the prediction of mortality. These parameters which were significant in the univariate model were included in the multiple model. The multiple model showed MPV (Figure 1), PDW (Figure 2), and LDH (Figure 3) to be independent significant predictors of mortality Table 3.

Table 3. Logistic regression analysis of factors affecting mortality

Variables	Univariate Model			Multiple Model		
	OR	95 %CI	p	OR	95 %CI	P
Age	1.7	1.01-1.14	0.020			
MPV	2.99	1.53-5.85	0.001	244.78	3.46-17317	0.011
PDW	1.39	1.07-1.81	0.015	0.11	0.02-0.70	0.019
Neutrophil(*10 ³)	1.00	1.00-1.00	0.006			
Lymphocyte	1.00	1.00-1.00	0.003			
BUN	1.4	1.02-1.07	<0.001			
Creatinine	14.40	1.68-123.6	0.015			
LDH	1.01	1.01-1.02	<0.001	1.01	1.01-1.02	0.001
APTT	1.10	1.01-1.21	0.030			

MPV: Mean Platelet volume pdw: Platelet distribution width BUN: Blood Urea Nitrogen LDH: Lactate Dehydrogenase APM: Active partial thromboplastin time

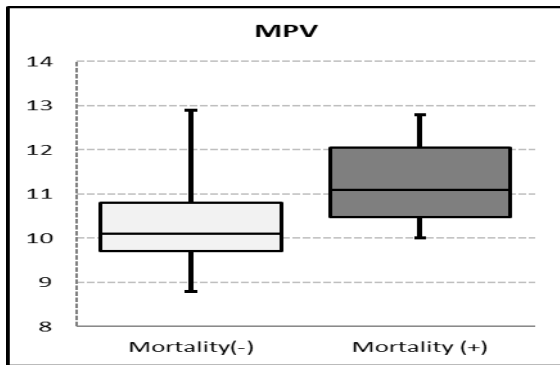


Figure 1. Effect of MPV on mortality

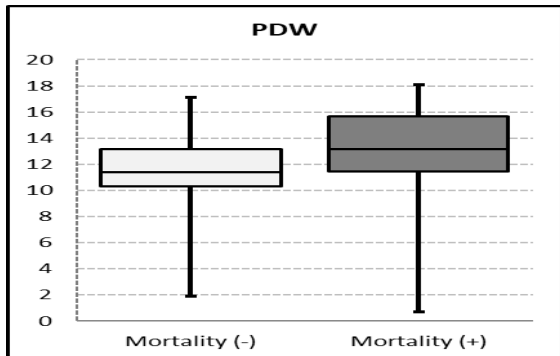


Figure 2. Effect of PDW on mortality

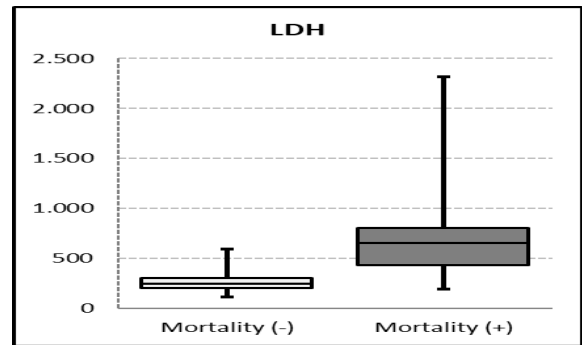


Figure 3. Effect of LDH on mortality

Predictors of Hospitalization Duration

The cut-off value for the length of stay in hospital was found to be 10 days; therefore, patients were separated into two groups of <10 days and >10 days. Parameters were compared in respect of hospitalization duration. LDH was significantly higher in patients with >10 days of hospitalization compared to patients with <10 days. Age, gender, WBC, Hgb, Htc, platelet, MPV, PCT, PDW, neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil, BUN, creatinine, AST, ALT, PT, aPTT, and INR values showed no significant difference (Table 4).

Table 4. The comparison of parameters in respect of hospitalization duration

Variables	Hospitalization<10 Days n(%)	Hospitalization>10 Days n(%)	P
Gender			
Female, n(%)	27(51.9%)	22(44.9%)	0.480 ^{x2}
Male, n(%)	25(48.1%)	27(55.1%)	
	Mean±SD	Mean±SD	
Age (years)	65.3±16.6	66.1±12.6	0.850 ^m
WBC, 10 ³ /μL	8.9±3.96	10.24±3.95	0.084 ^m
HGB, g/dL	12.7±1.7	12.6±1.7	0.734 ^t
HTC, %	39.0±4.6	38.9±5.2	0.964 ^t
PLT, 10 ³ /μL	321.7±101.9	322.6±137.3	0.686 ^m
MPV, fL	10.3±0.8	10.5±1.0	0.163 ^m
PCT, %	0.3±0.1	0.3±0.1	0.752 ^t
PDW, %	11.8±1.9	12.3±2.3	0.364 ^m
Neutrophil, 10 ³ /μL	6.67±3.54	8.01±3.68	0.052 ^m
Lymphocyte, /μL	1555.8±734.2	1300.2±696.9	0.076 ^t
Monocyte, /μL	666.5±486.3	664.1±319.4	0.794 ^m
Eosinophil, /μL	48.7±61.3	50.2±56.9	0.745 ^m
Basophil, /μL	31.7±29.4	32.0±23.5	0.482 ^m
BUN, mg/dL	48.9±24.2	53.4±25.9	0.355 ^m
Creatinine, mg/dl	0.9±0.7	0.8±0.3	0.188 ^m
AST, U/L	46.0±117.1	33.2±19.3	0.422 ^m
ALT, U/L	56.8±76.4	47.7±36.0	0.480 ^m
LDH, U/L	304.3±308.1	345.8±196.1	0.009 ^m
PT, sec	10.9±4.2	10.4±2.3	0.407 ^m
APTT, sec	32.6±5.8	30.9±6.5	0.162 ^t
INR, %	1.2±0.4	1.1±0.2	0.074 ^m

^tIndependent Samples t-test ^m Mann-Whitney U-test ^{x2} Chi-square test

DISCUSSION

The COVID-19 pandemic that has been affecting the whole world for the last two years and has been shown to be a cause of serious morbidity and mortality, especially

in patients with advanced age and comorbidities.¹⁰ However, it has still not been fully clarified whether other patient- and disease-related characteristics have an effect or not on the disease process. Although it is known that changes in parameters, such as hematological parameters,

that can be easily obtained during diagnosis can be seen in the onset and course of the disease, it is not clear whether these factors have an impact on prognosis.

In a case series published by the Chinese Center for Disease Control, overall mortality rate was 2.3%, at 8% in the 70-79 years age group and 14.8 % in patients older than 80 years.¹¹ Yang et al. and Rodriguez et al. also reported that age and comorbidities were highly related in COVID-19 patients.¹⁰ In the current study, the mortality rate was higher because the median age was older than those in other studies, and comorbidities were present in 83.3% of the non-survivor group. In addition, the patients included in this study were only selected from hospitalized patients. As outpatients with COVID-19 were not included in this study, mortality rate was found to be higher than those in other studies. In this study, the effect of demographic parameters, hematological and biochemical laboratory parameters, and coagulation parameters on the hospitalization duration and final status (discharge or death) of patients hospitalized with COVID-19 were analyzed. In this study, the mean age of all hospitalized patients was 69 years, the mean age of patients who died was 76 years, and the mean age of patients who were treated and discharged was 67 years. Also, the mean age of the patients who did not survive was 9 years higher than that of survivors. The overall mortality rate was 11% as 25% in the 55-70 years age group and 75% in patients older than 70 years.

In the current study, the gender distribution of patients was 48.5% female and 51.5% male. Although 50% of the patients who died and 55.1% of patients hospitalized for more than 10 days were male, gender was not significantly correlated with mortality and hospitalization time. Guan WJ et al. reported that 58% of the patients were male in a study of 1099 patients with COVID-19 in China.¹² S.Richardson et al. reported that 60.3% of patients were male in the study of 5700 patients with COVID-19.¹³ This male predisposition could be explained by possible factors, such as a higher proportion of male smokers, lifestyle habits, enzymatic activity, metabolism, drug response or immunological response.¹⁴ Older age and male gender have been identified as risk factors for in-hospital mortality.^{3,15}

Hematological laboratory abnormalities are common in patients with COVID-19, including leukopenia, lymphopenia and thrombocytopenia. Lymphopenia has been seen to be a recurrent abnormality in common viral infections. Lymphopenia associated with COVID-19 has a significant prognostic value in patients. In a series of 1099 COVID-19 patients, Guan et al. reported that 33.7% had leukopenia and 83.2% had lymphopenia. Hematological abnormalities were more significant in patients with serious presentation compared to mild presentations: 96.1% versus 80.4% for lymphopenia, and 61.1% versus 28.1% for leukopenia, respectively.¹² Wang et al. reported that 70.3% of patients had lymphopenia, which developed more severely over time until death in non-survivors.¹⁶ Similar to previous studies in the literature, the results of the current study also showed that lymphocyte count was significantly lower in the non-survivors ($819.2 \pm 395 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$) than that in the survivors ($1514.4 \pm 720 \text{ } 10^3/\mu\text{l}$). SARS-CoV-2 has non-segmented, single-stranded positive-sense RNA (+ssRNA), in two main types: L types and S types. The L type which is seen in 70% of patients is more aggressive and infectious.¹⁷ Leukocyte, lymphocyte and subsets of T-cell levels play a role in the immune response according to the type of virus due to possible viral pathological mechanism.¹⁸

Other commonly seen abnormalities are related to changes in plt count and plt indices. Thrombocytopenia is one of the most commonly encountered abnormalities in COVID-19 patients. In the current study, the Plt value was significantly lower in the non-survivor group than in the survivor group. Thrombocytopenia was reported in 36.2% of patients by Guan W-j,¹⁹ and in 72.5% of patients by Chang D.²⁰ Platelet distribution width (PDW) and mean platelet volume (MPV) are platelet volume indices (PVI). Mean platelet volume shows the size of platelets and platelet activation.²¹ Mean platelet volume levels increase with severe inflammation, and changes in MPV levels have been used in the diagnosis or prediction of diseases such as infective endocarditis, brucellosis, sepsis and cellulitis and other infections.²²⁻²⁵ PDW is evaluated as the coefficient of variation in platelet size and platelet morphology,²⁶ and has been shown to be a potential predictive factor for diagnosis of COVID-19 with a cut-off value of 12.7 fL.²⁷ MPV and PDW were found to be higher in non-survivors. Güçlü

et al. reported that for every unit increase in MPV, mortality increased 1.76-fold.²⁸ The mechanism of affect in platelet indices in COVID-19 patients is multifactorial. One of the mechanisms is that the bone marrow becomes infected. Other mechanisms are platelet destruction by the immune activation, or platelet aggregation in the lung tissue.²⁹ In the current study, the results of the multiple model showed that MPV and PDW values were significant independent factors for the prediction of mortality.

Tao et al. reported that anemia was independently associated with progression to severe COVID-19. Mehta P et al. reported that hyperferritinemia, which might be due to viral hyperinflammation, was associated with mortality.³⁰ In contrast to those studies, Wang et al. reported that most elderly patients hospitalized with COVID-19 had lower hemoglobin levels than the normal range, but there was no significant difference between survivors and non-survivors in terms of hemoglobin levels.³¹ Unlike these studies, Justin L. et al. reported that anemia was not associated with progression to severe COVID-19.³² In the current study, the results were similar to those of the above-mentioned studies, as the hemoglobin levels of hospitalised COVID-19 patients were lower than the normal range and not significantly different between survivors and non-survivors because the median age was older than in other studies as in the study by Wang et al. Other comorbidities that could lead to anemia were higher in both groups.

In the literature, elevated LDH levels have been indicated with poor prognosis in patients with various viral infections.³³ Henry BM reported that elevated LDH values were related to 6-fold increased odds of critical disease and 16-fold increased odds of mortality in COVID-19 patients.⁸ In the current study, similar significant-independent efficiency of LDH was observed in predicting mortality in the multiple model.

Elevated BUN and creatinine were significantly higher in the non-survivor group than in the survivors in the current study but were not significant for the prediction of mortality or hospitalization duration. Acute kidney injury (AKI) is commonly observed in patients with COVID-19.³⁴ Both elevated BUN at admission and increased BUN within the first 24 hrs have been associated with increased mortality.³⁵ Differences between the current study findings and

those of other studies are most likely explained by the current study patients being followed up in the wards, not in the intensive care unit. One possible mechanism of AKI is that the systemic immune response to SARS-CoV-2 leads to a cytokine storm. Another possible mechanism is the direct effect of the virus. In addition, SARS-CoV-2 RNA has also been identified in kidney tissue and urine in COVID-19 patients.³⁶ ACE2 is mainly expressed in the proximal tubules and glomeruli. Wang et al. found that entry of SARS CoV-2 through ACE2 receptors may result in kidney injury.¹⁶

With the emergence of mutant variants, the COVID-19 pandemic continues to be serious. The most important step in determining cases with high mortality risk and requiring hospitalization at the first admission of the patients. This stage is very important in terms of the rapid initiation of treatment, early use of advanced treatment methods, and the effective use of hospital facilities and healthcare personnel. The results of the current study demonstrated that patients with higher MPV, PDW and LDH at the time of diagnosis have poor prognoses and should, therefore, be managed more carefully. As it is known that SARS-CoV-2 and SARS-CoV use the same receptors, there may also be a similar structure and receptors in the mutant variants as in the first variant. Therefore, these predictive parameters may be considered as effective in mutant variants as in the first virus. Nevertheless, further studies are needed to show the effectiveness of these parameters.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital (22.03.2021-107/07).

Authors' Contributions

Concept/Design: FY, AY, MA, SM. Data Collection and/or Processing: BS, MT, PA, MRA. Data analysis and interpretation: ÜYM, AY, FY, MT. Literature Search: SM,

ÜYM, BS, PA. Drafting manuscript: MRA, PA, FY, BS.
Critical revision of the manuscript: HBAÖ, MA, MT,
MRA. Supervision: MA, AY, ÜYM, SM.

REFERENCES

- Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19-navigating the uncharted. *2020*;382(13):1268-1269.
- Ciftçiler, R., Haznedaroğlu, İ. C., Tufan, A., Öztürk, M. A. Covid-19 scientific publications from Turkey. *Turk J Med Sci.* 2021;51 (3):877-889.
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(5):475-481.
- Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int. Rep.* 2020;5(6):940-945.
- Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):1-23.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica chimica acta.* 2020;506:145-148.
- Henry BM, Aggarwal G, Wong J, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(9):1722-1726.
- IBM Corp.(2017).IBM SPSS Statistics for Windows.Armonk,NY:IBM Corp.Retrieved from <https://hadoop.apache.org>. Access date 09 Eylül, 2021.
- Yanga J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidity and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and metaanalysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-95.
- Wu Z, McGoogan JM. 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):1239-1242.
- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama.* 2020;323(20):2052-2059.
- Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e20.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(7):934-943.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;323(11):1061-1069.
- Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review.* 2020;7(6):1012-1023.
- Tufan A, Güler AA, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk. J. Med.* 2020;50(SI-1):620-632.
- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv.* 2020;58(4):711-712.
- Chang D, Lin M, Wei L, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. *Jama.* 2020;323(11):1092-1093.
- Pyo J-S, Sohn JH, Kang G. Diagnostic and prognostic roles of the mean platelet volume in malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Platelets.* 2016;27(8):722-728.
- Tayman C, Tonbul A, Akca H, Bilici M. Mean platelet volume (MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants. *Clin Lab.* 2014;60(7):1193-2000.
- Tok D, Canpolat U, Tok D, et al. Association of mean platelet volume level with in-hospital major adverse events in infective endocarditis. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2015;127(5):197-202.
- Kader Ç, Yolcu S, Erbay A. Evaluation of mean platelet volume (MPV) levels in brucellosis patients. *Cumhur. Medical J.* 2013;35(4):488-494.
- Erturk A, Cure E, Cure M, Parlak E, Kurt A, Ogullar S. The association between serum YKL-40 levels, mean platelet volume, and c-reactive protein in patients with cellulitis. *Indian J. Med. Microbiol.* 2015;33(5):61-66.
- Kaito K, Otsubo H, Usui N, et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 2005;128(5):698-702.
- Wang Y, Fan Z, Wang S, Zhuang C. The diagnostic value of platelet distribution width in patients with mild COVID-19. *Journal of clinical laboratory analysis.* 2021;35(4):e23703.
- Güçlü E, Kocayigit H, Okan HD, et al. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2020;66(8):1122-1127.
- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann. Hematol.* 2020;99(6):1205-1208.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.
- Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infect.* 2020;80(6):639-645.
- Benoit JL, Benoit SW, de Oliveira MH, Lippi G, Henry BM. Anemia and COVID-19: A prospective perspective. *J Med Virol.* 2021;93(2):708-711.
- Tao R-J, Luo X-L, Xu W, et al. Viral infection in community acquired pneumonia patients with fever: a prospective observational study. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(7):4387.
- Meena P, Bhargava V, Rana DS, Bhalla AK, Gupta A. COVID-19 and the kidney: A matter of concern. *CMRP.* 2020;10(4):165-168.
- Ye B, Deng H, Zhao H, Liang J, Ke L, Li W. Association between an increase in blood urea nitrogen at 24 h and worse outcomes in COVID-19 pneumonia. *Renal Failure.* 2021;43(1):347-350.

36. Werion A, Belkhir L, Perrot M, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney international*. 2020;98(5):1296-1307.

Doktorlarda Sigara Bağımlılığı: Anadolu'dan Kesitsel Bir Çalışma

Smoking Addiction in Doctors: A Cross-Sectional Study From Anatolia

Duygu ZORLU¹ 

ÖZ

Amaç: Sigara kullanımı, en yaygın bağımlılıklardan biridir. Tıp hekimlerinde de sigara kullanımı yaygındır. Bu çalışmada, Anadolu'da yer alan bir ilde, doktorlarda sigara bağımlılığı ile ilgili özellikler ve bu bağımlılığı önleyebilmek için öneriler sunulmuştur.

Araçlar ve Yöntem: Çalışma için 363 doktor ile iletişim sağlanmış, 121 doktor gönüllü olarak çalışmaya katılmıştır. Çalışmaya katılan doktorların sosyo-demografik özellikleri kaydedilmiş, sigara kullanım durumları; branş, görev yaptıkları birim, mesleki tecrübe ve bağımlılık düzeylerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan doktorların 92 (%76.0)'si erkek, 29 (%24.0)'u kadındır ve yaş ortalaması 39.82±9.53 yıldır. Doktorların görevleri ile sigara içme davranışı ilişkisi istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.007). Asistan doktorların önemli bir kısmı (%62.5) hiç sigara içmemiştir. Diş hekimlerinin %68.4' i, uzman hekimlerin %52.4' ü sigara içmektedir. Uzman hekimlerin branşları ile sigara içme davranışı ve mesleki deneyim bakımından gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir (Sırasıyla p=0.339, p=0.065).

Sonuç: Tütün kullanımı çeşitlerinden biri olan sigara kullanımı bir madde bağımlılığıdır. Doktorlarda sigara kullanımı yaygındır. Doktorların sigaraya ilk başlama zamanının, en sık tıp fakültesi eğitimleri döneminde olduğu görülmektedir. Tıp fakültesi eğitim ve öğretiminin ilk yıllarında tütün bağımlılığı konusu üzerinde durulmalıdır. Ayrıca, doktorların çalıştıkları hastanelerdeki, sigara bırakma polikliniklerine kaydı oluşturularak, rutin takip ve kontrolü de faydalı bir uygulama olacaktır.

Anahtar Kelimeler: bağımlılık; tıp doktoru; sigara kullanımı; tütün ve tütün ürünleri

ABSTRACT

Purpose: Smoking is one of the most common addictions. Smoking is also common among medical doctors. In this study, the characteristics of cigarette addiction among doctors in a province in Anatolia and suggestions to prevent this addiction are presented.

Materials and Methods: 363 physicians were contacted for the study, and 121 physicians voluntarily participated in the study. The socio-demographic characteristics of the doctors participating in the study were recorded, their smoking status; branch, the unit they work in, professional experience and dependency levels.

Results: 92 (76.0%) of the doctors participating in the study were male, 29 (24.0%) were female, and the mean age was 39.82±9.53 years. The relationship between the duties of doctors and smoking behavior is statistically significant (p=0.007). A significant portion of the resident doctors (62.5%) have never smoked. 68.4% of dentists and 52.4% of specialists smoke. The difference between the branches of specialist physicians and the groups in terms of smoking behavior and professional experience was not statistically significant (p=0.339, p=0.065, respectively).

Conclusion: Smoking, one of the types of tobacco use, is a substance addiction. Smoking is common in physicians. It is seen that the first time doctors start smoking is most frequently during the medical school education period. Tobacco addiction should be emphasized in the first years of medical school education and training. In addition, routine follow-up and control will be a useful practice by registering the doctors in the smoking cessation polyclinics in the hospitals where they work.

Keywords: addiction; physician; smoking; tobacco and tobacco products

Gönderilme tarihi: 17.02.2021; Kabul edilme tarihi: 08.03.2022

¹ Medicana international İzmir Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Duygu Zorlu, Medicana international İzmir Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye. e-posta: trbzorlu@yahoo.com

Makaleye atf için: Zorlu D. Doktorlarda sigara bağımlılığı: Anadolu'dan kesitsel bir çalışma. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):234-241. DOI: 10.46332/aemj.881850

GİRİŞ

Son günlerde bilinen verileri değiştiren COVID-19 pandemisi gibi yeni gelişmeler olsa da, mevcut bilgilere göre dünyadaki ölüm nedenlerinden birincisi açlık, diğeri tütün kullanımıdır. Tütün kullanımı, direkt ya da pasif maruziyet ile morbidite ve mortaliteye neden olan sağlık sorununa yol açmaktadır.¹

Tütün kullanımı madde bağımlılıklarından biridir. Patlıcangiller familyasında (solanaceae) yer alan tütün (nicotiana), Güney Amerika yerlilerinin uzun zamandır kullandıkları bir bitkidir. Amerika kıtasının keşfinden sonra, tütün Dünyaya yayılmıştır. Bu bitki Amerika yerlilerinin baş ağrısı tedavisi için kullandıklarını bilinmektedir. Portekiz'deki Fransız elçisi Jean Nicot, 1559 yılında, baş ağrısı olan Fransız kraliçesine bu bitkiyi takdim eder ve tütün kraliçenin baş ağrısını geçirir. 1828 yılında tütün bitkisinden izole edilen alkaloid "nikotin" adı verilmiştir. O yıllarda tütün, Avrupa'da değerli bir bitkidir ve saraylarda, konaklarda varlıklı kişilerin kullanır. Tütün (nicotiana) familyasında 65 kadar tür bulunmakla birlikte tütün ürünlerinin yapımında başlıca iki tütün türü (Nicotiana tabacum ve Nicotiana rustica) kullanılmaktadır.²

Tütün ürünü, tütün mamulü; tütün yaprağının hammadde olarak kullanılması ile yapılan ve içme (tüttürme), buruna çekme, emme ya da çiğneme şeklinde kullanılan ürünlere verilen addır. Tütün kullanımının da birçok tipi bulunmaktadır. Başlıca tütün ürünleri: Sigara, sarmalık kıyılmış tütün, pipo tütünü, puro ve sigarillo, nargilelik tütün, enfiye tütünü ve çiğnemelik tütündür. Sigara kullanımı, tütün kullanımı ve bağımlılığın en yaygın şeklidir. Kullanımı çok yaygın; fakat bırakılması da bir o kadar zordur. Çünkü; bu bir madde bağımlılığıdır. Psikojenik ve fiziksel bağımlılık mevcuttur.² Bu nedendir ki, bütün zararlarının bilinmesine, bu konuda vakaları görmelerine rağmen, doktorlarda da kullanımı az değildir.

Çalışmanın amacı, doktorlarda bağımlılık durumunu ve özelliklerini değerlendirmek, bu konuda öneriler sunmaktır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul onayı Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından Karar No: 12.02.20219 tarih ve 2019-03/44 sayı ile alınmıştır. Her bir katılımcıdan onam alınmıştır.

Çalışma Populasyonu

Çalışma, ilimizde görevli, 363 doktor ile iletişim sağlanarak gerçekleştirilmiştir. 121 doktor gönüllü olarak çalışmaya katılmıştır. 121 kişi ile 363 kişilik evrenin %33'üne ulaşılmıştır. Pandemi öncesi dönemde başlanan çalışmada değerlendirme, doktorlarla yüz yüze görüşülerek yapılmıştır. Fakat pandemi nedeniyle yüz yüze görüşmeye devam edilememiştir. Bu nedenle çalışmaya online devam edilmiştir. Değerlendirme soruları "Google form" olarak hazırlanmıştır. Bunun için İl Sağlık Müdürlüğünden gerekli izinler alınıp, Sağlık Müdürlüğü telefon mesaj bağlantısı ile ilimizde görevli tüm doktorlara bu form gönderilmiştir (EK.1).

Çalışmaya katılımda gönüllü doktorların yaş, cinsiyet, uzmanlık alanı gibi demografik özellikleri, sigara kullanım durumu ve özellikleri kaydedilmiştir. Doktorlar, branşlarına göre; pratisyen hekim, aile hekimi, cerrahi ve dahili bilimler, diş hekimleri şeklinde gruplandırılmış ve grupların sigara içme özellikleri ile bağımlılık durumları değerlendirilmiştir. Değerlendirme için, belirli bir ölçek kullanılmamış olup, "Sigara kullanım durumunu" ortaya koymak için yazarlar tarafından, 28 sorudan oluşan bir değerlendirme hazırlanmıştır. Değerlendirme soruları için Fagerström nikotin bağımlılık testi kullanılmıştır. Sigara içen grupta; sigara içme davranış özellikleri detaylandırılarak istatistiksel değerlendirilme yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistik analizleri Statistical Package for Social Sciences version 25.0 software for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA) kullanılarak yapılmıştır.

Kantitatif değişkenler için normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edilmiştir. Değişkenlere ait açıklayıcı istatistikler Ortalama±Standart sapma, Medyan (Min-Max), ve n (%) şeklinde verilmiştir.

Çalışmada yer alan değişkenlerin tek değişkenli analizleri için değişken tipine ve varsayımların sağlanma durumuna göre Chi-Square, Fisher's Exact test, Mann-Whitney-U ve

independent t test, ANOVA testleri kullanılmıştır. Tüm istatistik analizlerde p değeri 0.05'in altında hesaplanması, istatistiksel anlamlı olarak yorumlanmıştır.

Tablo 1. Gruplara göre açıklayıcı istatistikler ve grup karşılaştırmaları

Değişkenler	Toplam, n=121	Sigara içmeye devam eden, n=51	Bıraktım, n=32	Hiç kullanmadım, n=38	P
Yaş, yıl	39.82±9.53	39.68±8.59	42.81±10.17	37.50±9.75	0.066
Cinsiyet					
Erkek	92	37(40.2)	30(32.6)	25(27.2)	0.018
Kadın	29	14(48.3)	2(6.9)	13(44.8)	
Çocuk sayısı					
Yok	34	12(35.3)	6(17.6)	16(47.1)	0.006
1	22	12(54.5)	1(4.5)	9(40.9)	
2	48	17(35.4)	20(41.7)	11(22.9)	
3	15	9(60.0)	4(26.7)	2(13.3)	
Kronik hastalık					
Yok	44	25(56.8)	7(15.9)	12(27.3)	0.080
DM	6	0(0.0)	5(83.3)	1(16.7)	
FMF	2	1(0.50)	0(0.0)	1(0.50)	
HT	10	2(20.0)	4(40.0)	4(40.0)	
KAH	3	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	
Kr. Akciğer Hastalığı	2	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Kr. Böbrek Hastalığı	2	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	
Kr. KC Hastalığı	2	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	
Diğer	13	5(38.5)	5(38.5)	3(23.1)	
Görevi					
Asistan Doktor	8	1(12.5)	2(25.0)	5(62.5)	0.007
Diş Hekimi	19	13(68.4)	6(31.6)	0(0.0)	
Pratisyen Hekim	73	26(35.6)	22(30.1)	25(34.2)	
Uzman Doktor	21	11(52.4)	2(9.5)	8(38.1)	
Uzman Hekim Branşı					
Cerrahi	8	5(62.5)	0(0.0)	3(37.5)	0.339
Dahili	13	6(46.2)	3(23.1)	4(30.8)	
Sigara Başlama Dönemi					
Lise öncesi	7	4(57.1)	3(42.9)	-	0.795
Lisede	23	14(60.9)	9(39.1)	-	
Tıp Fakültesi	42	25(59.5)	17(40.5)	-	
Pratisyen hekimlikte	7	5(71.4)	2(28.6)	-	
Uzmanlıkta	2	2(100.0)	0(0.0)	-	
Pandemide sigara kullanım değişikliği					
Arttı		10(19.6)	-	-	
Azaldı		6(11.8)	-	-	
Bıraktım		1(2.0)	-	-	
Değişmedi		34(66.7)	-	-	
Sigara kullanma süresi, yıl		19.09±9.11	18.94±11.90	-	0.955
Günde içilen sigara miktarı, adet		20(1-45)	10(1-45)	-	0.004
Sigara bırakmak için profesyonel destek					
Evet	10	6(60.0)	4(40.0)	-	0.904
Hayır	71	44(62.0)	27(38.0)	-	
Bağımlılık puanı, Median (Min-Max)		5.0(0-10)	2.5(0-10)	-	0.000
Bağımlılık Grup, n(%)					
Çok hafif Bağımlılık	29	19(65.52)	10(34.48)	-	0.000
Hafif Bağımlılık	10	8(80.00)	2(20.00)	-	
Orta derecede bağımlılık	4	3(75.00)	1(25.00)	-	
İleri derecede bağımlılık	15	9(60.00)	6(40.00)	-	
Çok ileri derecede bağımlılık	17	12(70.59)	5(29.41)	-	

DM:Diyabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi KAH:Koroner Arter Hastalığı, Kr:Kronik

BULGULAR

Çalışmaya toplam 121 doktor katılmıştır. Çalışmaya katılan doktorların 51 (%42.15)' i halen sigara kullanmakta, 32 (%26.45)' si hiç sigara kullanmamış ve 38 (%31.40)' i daha önce sigara kullanmış ya da bırakmıştır. Katılımcı doktorların yaş ortalaması 39.82±9.53 yıldır. Hiç sigara

içmeyenlerin yaş ortalaması (37.50±9.75 yıl) diğer gruplardan daha düşüktür (p=0.006). Katılımcı doktorların 92 (%76.0)' si erkek, 29 (%24.0)' u kadındır. Erkeklerin 37 (%40.2)' si, kadınların 14 (%48.3)' ü sigara içmeye devam etmektedir. Erkeklerin sigara bırakma oranları (%32.6) kadınlardan (%6.2) daha fazladır (p=0.018). Kadınlarda sigaraya hiç başlamama oranı (%44.8) erkeklerden (%27.2) yüksektir (Tablo 1).

Tablo 2. Hekimlerde sigara kullanım durumuna göre belirlenen özellikler

Değişkenler	n	Sigara kullanan	Sigara kullanmayan	P
Yaş, yıl		39.68±8.59	39.92±10.22	0.891
Cinsiyet				
Erkek	92	37(40.2)	55(59.8)	0.443
Kadın	29	14(27.5)	15(51.7)	
Görevi				
Asistan Doktor	8	1(12.5)	7(87.5)	0.015
Diş hekimi	19	13(68.4)	6(31.6)	
Pratisyen Hekim	73	26(35.6)	47(64.4)	
Uzman Hekim	21	11(52.4)	10(47.6)	
Uzman Hekim Branşı				
Cerrahi	8	5(62.5)	3(37.5)	0.659
Dahili	13	6(46.2)	7(53.8)	
Mesleki deneyim, yıl		14.61±8.94	14.74±9.94	0.943
Çalışma düzeni				
8:00-17:00	61	23(37.7)	38(62.3)	0.293
Mesai ve Nöbetli	45	23(51.1)	22(48.9)	
Nöbetli çalışma	15	5(33.3)	10(66.7)	
Günlük çalışma saati		12.37±6.23	9.12±3.78	0.016
Solunumsal semptomlar				
Evet	22	19(86.4)	3(13.6)	0.004
Hayır	62	32(51.6)	30(48.4)	

Solunumsal semptomlar: Nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı.

Sigara kullanma durumu ile çocuk sayısı arasındaki ilişki istatistiki olarak önemlidir ($p=0.006$). Hiç çocuğu olmayanlarda başlamama oranı (%47.1) daha yüksektir. Kronik hastalık öyküsü ile sigara kullanımı arasındaki ilişki istatistiki olarak önemlidir ($p=0.008$). Kronik hastalığı olmayan doktorların 25 (%56.8)'i sigara kullanmaya devam etmekte, 12 (%27.3)'si ise daha önce hiç sigara içmemiştir (Tablo 1).

Katılımcı doktorların görevleri ile sigara içme davranışı arasındaki ilişki istatistiki olarak önemlidir ($p=0.007$). Asistan doktorların önemli bir kısmı (%62.5) hiç sigara içmemiştir. Diş hekimlerinin %68.4'i, uzman hekimlerin %52.4'ü sigara içmektedir Uzman hekimlerin branşları ile sigara içme davranışı arasındaki ilişki anlamlı değildir ($p=0.339$). Mesleki deneyim ve günlük çalışma saati bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak önemli değildir (sırasıyla $p=0.065$, $p=0.298$) (Tablo 1).

Çalışmanın yapıldığı dönemde, çalışmaya katılan 22 (%18.2) doktor COVID-19 tanısı almıştır. Tanı alan doktorların %31.8'i sigara içiyorken %40.9'u hiç sigara içmemiştir. Sigara tüketmekte olan 51 doktordan 34 (%66.7)'ü pandemi döneminde sigara tüketiminde bir değişiklik olmadığı 10(%19.6)'u ise sigara tüketiminin arttığını bildirmiştir (Tablo 1).

Günde içilen sigara paketi miktarı bakımından sigara içmeye devam edenler ile daha önce sigara içip bırakanlar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$). Sigara

içmeye devam edenlerin günlük tüketmiş olduğu sigara adeti, bırakanlardan daha düşük bulunmuştur.

Sigara içmeye devam eden 51 doktorun 31 (%60.8)'i daha önce sigarayı bıraktığı bir dönemin olduğunu ifade etmiştir. Sigara tüketmeye devam edenlerin 20 (%39.2)'si sigarayı bıraktığı bir dönem olmadığını bildirmiştir.

Sigara içmeye devam eden doktorlardan 6'sı sigarayı bırakmak için profesyonel destek almış olmasına rağmen bırakamamıştır. Sigarayı bırakanların 27'si ise profesyonel destek almadan sigarayı bırakmıştır. Sigarayı bırakanların sadece 2'si elektronik sigara kullanmıştır (Tablo 1).

Sigaraya tekrar başlama nedeni olarak, en fazla stres 12 (%23.5) neden olarak bildirilmiştir. Şu an sigara tüketenlerin 28 (%54.9)'i sigarayı bırakmayı düşündüğünü ifade etmiştir. Nefes darlığı, öksürük, sekresyon, hırıltılı solunum ve göğüs ağrısı gibi semptomları olanların 19 (%86.4)'u sigaraya devam eden doktorlar, 3 (%13.6)'ü daha önce sigara içip bırakanlardır ($p=0.004$) (Tablo 2).

Sigara içmeye devam edenler ile bırakanların Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi puanları arasındaki farklılık istatistiki olarak önemlidir ($p=0.000$). Bağımlılık gruplarındaki gözlem sayıları bakımından da sigara içenler ile bırakanlar arasındaki farklılık istatistiki olarak önemlidir ($p=0.000$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Çalışmanın yapıldığı birimde görevli doktorların sigara içme oranı, ülke verilerine göre %30.9 oranıyla daha düşük saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, doktorlarda sigara içme oranı ortalama %45 iken, sadece ilde sınırlı değil, bölgede görev yapan hekimlerin sigara içme davranışlarını araştırmak amacıyla yapılan diğer çalışmada, oran %45.6 olarak bulunmuştur.³

Görüldüğü kadarıyla, sigara içimi ve sağlık çalışanları; hemşireler, hastane personeli, tıp fakültesi ve hemşirelik öğrencileriyle ile çok sayıda çalışma olmasına rağmen, sadece doktorların sigara bağımlılığı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.⁴⁻⁹ Bu çalışmalara bakıldığında; tüm hekimleri (öğretim üyeleri, uzman hekimler, asistanlar ve pratisyen hekimler ve diş hekimleri) kapsayan bir çalışmada; erkeklerin sigara içme oranı %54.9, kadınların sigara içme oranı

%39.5 olarak saptanmış.¹⁰ Yine il merkezinde görevli doktorların sigara içme sıklığının değerlendirildiği bir başka araştırmada, sigara içme sıklığı erkek doktorlarda %54.3, kadın doktorlarda %32.3 olarak bulunmuş.¹¹ Hastanede görevli doktorların sigara içme durumunun araştırıldığı bir diğer çalışmada, katılan hekimlerin %32.6'sı halen sigara içmekteymiş. Sigara içme kadın hekimlerde %27, erkek hekimlerde %44 olarak bulunmuş.¹² Hekim, hemşire ve tıp fakültesi öğrencilerin sigara içme sıklığının değerlendirildiği bir araştırmada, her gün sigara içme durumu erkek doktorlarda %43.7, kadın doktorlarda %13.6 olarak saptanmış. Her gün ve ara sıra sigara içenler birlikte ele alındığında doktorlarda sigara içme prevalansı %45.9 olarak belirlenmiş.¹³ Sigara içme konusundaki davranış ve tutumların değerlendirildiği bir başka çalışmada, çalışmaya katılan doktorlar 30'lu yaşlardaymış ve kadın erkek sayıları hemen hemen eşitmiş. Halen sigara içenler hekimlerin oranı %43.9 imiş.¹⁴ Tütün kullanımı ve sonuçlarıyla ilgili vakaları primer takip eden göğüs hastalıkları hekimleriyle ilgili çalışmalar ise çok daha azdır. Bununla ilgili olarak da, web-anketi değerlendirilen toplam 699 Göğüs hastalıkları hekimleriyle gerçekleştirilen bir çalışmada, Göğüs hastalıkları hekimleri arasında sigara içme oranlarını göreceli düşük bulunmuş ve bu sonucun tütün kontrolü açısından önemli bir bulgu olduğu belirtilmiş.¹⁵ Görüldüğü gibi farklı çalışmalarda cinsiyet bakımından, farklı oranlar tespit edilmiş olup çalışmamızda ise, sigara içme erkek doktorlarda %40.2, kadın doktorlarda %48.3 oranında görülmüştür. Bu çalışmalara göre çalışmamızda, kadın doktorlarda oran yüksektir. Fakat erkeklerde de sigara bırakma oranının (%32.6) kadınlardan (%6.2) daha fazla olduğu saptanmıştır (p=0.018). Sigaraya hiç başlamama oranının ise kadınlarda (%44.8) erkeklerden (%27.2) daha yüksek olduğu görülmüştür. Hiç çocuğu olmayan doktorlarda sigaraya başlamama oranının (%47.1) daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine hiç sigara içmeyen doktorların yaş ortalamasının düşük olması çalışmanın diğer bir yüz güldürücü sonucu olmuştur.

Çalışmada, doktorların, çoğunlukla sigara tüketimine ilk olarak üniversite eğitimleri döneminde başlamış oldukları saptanmıştır. Bu nedenle, Tıp fakültesi ilk yıllarında "Sağlığımızı koruma" ya da "Sağlıklı olabilme" gibi başlıklı konuların derslerde yer verilmesi, özellikle göğüs hastalıkları

ları müfredatına alınarak, üzerinde durulması tütün kullanımına başlamayı önlemede etkili olabileceğini düşünüyoruz. Yapılan bir çalışmada, Tıp Fakültesi ilk yılında öğrencileri sigara içme oranı %14.7 bulunurken; son yılında %49.6 bulunmuştur.¹⁶ Bir diğer çalışmada, Tıp Fakültesi öğrencilerinde sigara içme oranı %39 bulunmuş ve yıllar içinde gittikçe oran artmıştır.¹⁷ Ülkemizde, Tıp Fakültesi öğrencileri ve hekimlerin sigara içme oranının topluma benzerlik gösterdiği, tütün kontrolü ile ilgili daha kapsamlı bir eğitim verilmesi gerektiği önerilmiştir.¹⁷⁻²³ Diğer bir çalışmada, Tıp Fakültesi birinci ve son sınıf öğrencilerinin sigara içme davranışları, nikotin bağımlılık düzeyleri ile anksiyete düzeyleri karşılaştırılmış. Çalışmaya katılan öğrencilerin %33.0'ü (n=66) sigara kullanmakta imiş. Altıncı sınıflarda (%43.3) birinci sınıflara göre (%22.4) yüksek sigara içme sıklığı saptanmış. Öğrencilerin %53.5'inin kendi ifadelerine göre anksiyete semptomları bulunuyormuş. Sigara içen öğrencilerin anksiyete puan ortalaması, içmeyenlerden yüksekmiş. Nikotin bağımlılık düzeyi de anksiyete puan ortalaması yüksek olanlarda daha yüksek tespit edilmiş. Stres ve anksiyete nedeniyle Tıp Fakültesi eğitimi boyunca, sigara kontrol programları önerilmiş.²⁴ Çalışmamızda, sigaraya başlamada; Tıp Fakültesi sınıflarında özellikli bir sonuç saptanmamıştır. Katılımcı doktorların sigaraya, Tıp Fakültesi değişen sınıflarında, başladıkları görülmüştür.

Bu çalışma verileriyle, birçok çalışmadan farklı olarak, hekimlerin branşlara göre sigara içme durumları da değerlendirilmiştir ve istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.007). Asistan doktorların %62.5'i hiç sigara içmemiştir. Bu sonuç, genç yaş grubu doktorlarda sigara konusunda bilinç düzeyinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Fakat diş hekimleri (%68.4) ve uzman hekimlerde (%52.4) sigara içme oranının yüksek olduğu görülmüştür. İlginç olarak; Uzman hekimlerin branşları ile sigara içme davranışı arasındaki ilişki anlamlı değildir (p=0.339). Yani cerrahi ya da dahili branş arasında fark saptanmamıştır. Mesleki deneyim ve günlük çalışma saati de bu durumu etkilememiştir (sırasıyla p=0.065, p=0.298).

Çalışmamızda, kronik hastalık öyküsü ile sigara kullanımı arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.008). Kronik hastalığı olmayan doktorların 25(%56.8)' i sigara kullanmaya devam etmekte, 12

(%27.3)'sinin ise daha önce hiç sigara içmediği görülmüştür.

Sigara içme davranışını etkilemeyen bir diğer faktör de COVID-19'dur. Çalışmanın yapıldığı dönemde, 22 (%18.2) doktor COVID-19 tanısı almıştır. Tanı alan doktorların %31.8' i sigara içiyorken %40.9' u hiç sigara içmemiştir. Sigara tüketmekte olan doktorların bu davranışı pandemi döneminden etkilenmemiş olup doktorların %66.7' ü pandemi döneminde sigara tüketiminde bir değişiklik olmadığını %19.6' u ise sigara tüketiminin arttığını bildirmiştir. Sigara kullanımı ve COVID-19 ilişkisi ile ilgili farklı görüşleri yansıtan çalışmalar yapılmıştır. Sigara içenlerde, hiç içmeyenlere göre daha yüksek oranda hastalık progresyonu görüldüğü ve sigaranın COVID-19'un ilerlemesi için bir risk faktörü olduğu belirtildiği gibi,^{25,26} sigaranın hastalığın şiddeti, hastanede kalış süresi, non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı (NIMV) ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışı ve mortalite üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilen çalışmalar da bulunmaktadır.²⁷

Tütün kullanımı bir madde bağımlılığıdır. Bu nedenle, birey, doktor da olsa, sigarayı bırakma konusunda bilinçli-kontrollü davranış sergileyebilir ve tıbbi destek gerekebilir. Ama ne yazık ki; çalışmamızda, sigara bırakmak için tıbbi destek alan doktor oranı çok düşüktür. Dikkat çekici olan tıbbi destek almadan sigara bırakan doktor oranının yüksek olmasıdır (n=27).

Nefes darlığı, öksürük, sekresyon-hırıltılı solunum ve göğüs ağrısı gibi semptomları olanların %86.4' ü sigara kullanımına devam eden, %13.6'ü ise daha önce sigara içip bırakan doktorlarda görülmüştür (p=0.000). Sigara içenlerde, %3 oranında solunumsal semptomlar olmasına rağmen; ilginç olarak, sigarayı bırakmak istemeyen doktor sayısı da azımsanmayacak kadar fazladır. Bu konuda, daha detaylı bir psikolojik değerlendirme ve destek programı gerekebilir. Çünkü, sigarayı bırakmış fakat sonra tekrar başlamış doktorların, sigaraya yeniden başlama nedenlerini çoğunlukla "stres" olarak belirtilmiştir.

Çalışmanın bir diğer ilginç sonucu da, sigara içmeye devam eden doktorların günlük tüketmiş olduğu sigara adedinin, bırakanlardan daha düşük bulunmuş olmasıdır. Yani bağımlılığı daha yüksek olan doktorlarda daha az miktarda

ve sürekli sigara tüketimi görülmüştür. Fakat; sigara içmeye devam eden doktorlarda daha önce sigarayı bırakma oranı %60.8, bırakmama oranının da %39.2 olduğu görülmüştür. Sigara tüketenlerin %54.9' u sigarayı bırakmayı düşündüğünü ifade etmiştir.

Nikotin bağımlılığını değerlendiren Fagerström Nikotin Bağımlılık Testinin, sigara içme ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde etkili olduğu birçok çalışmada belirtilmektedir.²⁸ Sigara içenlerde Nikotin bağımlılığı ile cinsiyet, yaş, medeni durum ve eğitim düzeyinin etkili olmadığını gözlemlenmiş. Ancak sigaraya başlama yaşı, günlük içilen sigara miktarı ve ev içinde kısıtlı mekanlarda sigara içme zorunluluğunun bağımlılığı etkileyen faktörler olduğu saptanmıştır. Sigaranın sağlık üzerindeki etkilerini direkt gözlemliyor olmalarına rağmen, sağlık sektöründe çalışıyor olmak %41.8 oranında sigara içmeyi artırdığı ifade edilmiştir. Ülkemizde sigarayı bırakmak isteyenlere destek programlarının yetersiz olduğu, başta sağlık çalışanları olmak üzere tüm toplumda sigara kullanımı ve bırakılması konusunun araştırılması gerektiği vurgulanmıştır. Bu konuda daha istekli ve etkin rol alabilmeleri için, sigarayla ilgili planlamalarda önceliğin sağlık çalışanlarına verilmesi gerektiği, bu şekilde sigaraya bağlı hastalıklar ve bunlara bağlı sağlık harcamalarının azalacağı belirtilmiştir.²⁴ Nikotin bağımlılığında, psikolojik dayanıklılık ve duygu düzenleme güçlüklerini değerlendiren bir çalışmada, sigara içen kişilerin duygularını düzenlemede daha çok güçlük çektikleri, dürtü ve stratejiler alt ölçek puanlarının da daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Sigara bağımlılık düzeyleri ile duygu düzenleme güçlüklerinin tüm grupları (açıklık, kabul etmeme, dürtü, amaçlar, stratejiler) arasında pozitif yönlü bir bağlantı tespit edilmiştir. Eğitim düzeyi ve sosyo-ekonomik düzeyi daha düşük, sigaraya daha erken yaşta başlayan, sigarayı daha uzun süredir kullanan erkeklerin sigara bağımlılık düzeylerinin derecede yüksek olduğu ifade edilmiştir.²⁹

Çalışmamızda ise; Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi puanlarına göre; çok hafif düzeyde bağımlılık oranı daha yüksektir. Sigara içmeye devam edenler ile bırakanların Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi puanları arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemlidir (p=0.000). Bağımlılık gruplarındaki gözlem sayıları bakımından da sigara içenler ile bırakanlar arasındaki çok hafif düzeyde bağımlılıkta

farklılık istatistiki olarak önemlidir ($p=0.000$). Çalışma sonuçlarıyla, sigara tüketen ve %54.9 oranında sigarayı bırakmayı düşündüğünü ifade eden meslektaşlarımızla görüşmeler ve sigara bırakma danışmanlık hizmeti, eş zamanlı psikiyatriden hekim arkadaşımız ile birlikte ek görüşmeler planlanmıştır. 28 doktordan, 15 tanesine vareniklin, 8 tanesine Bupropion ve 5 tanesine nikotin bandı ve/veya nikotin sakızı başlanmış olup takip edilmektedirler. Ayrıca psikiyatrik değerlendirme sonucuna göre 15'ine antidepresan başlanmıştır. Hekim dışı sağlık çalışanlarının sigara içme ve bağımlılık düzeyleri ile ilişkili faktörleri değerlendiren bir çalışmada, topluma kıyasla sigara kullanma yaygınlıklarının yüksek olduğu görülmüştür. Bekâr ve düşük eğitimli kadın sağlık çalışanları sigara içme konusunda daha riskli grup olarak belirlenmiş ve bu bağımlılık için profesyonel destek sağlanması, sigara bırakma polikliniklerine yönlendirilmelerinin yararlı olacağı ifade edilmiştir.³⁰

Çalışmanın kısıtlılığı, katılımcı sayısının düşük olması sayılabilir; fakat ilde görevli bütün doktorlara ulaşılmış ve katılım oranı bu şekilde sağlanabilmiştir. Bunun nedeni pandemi döneminde doktorların yoğun çalışma koşullarından kaynaklı olabilir.

Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı da, çalışmaya katılan doktorların "Sigara bırakma" tedavisi ve takibindeki aktif görevlerinin sorgulanmamış olmasıdır. Çünkü yapılan bir çalışmada; Aile hekimleri arasında sigara içme prevalansı %30.9 tespit edilmiş ve bu yüksek orana rağmen, hekimlerin sigara içme durumlarının sigara bırakma tedavisi konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını anlamlı olarak etkilemediği ortaya konmuştur. Bu grup hekimin, sigara bırakma tedavisi eğitimi almış olmalarının bilgi, tutum ve davranış üzerine anlamlı etki yarattığı gösterilmiştir.^{31,32}

Sonuç olarak; doktorlarda da sigara bağımlılığı azımsanmayacak oradadır. Meslek, bu bağımlılığın nedeni olarak bile görülmektedir. Özellikle de COVID-19 pandemi sonrası henüz sağlık politikasında yer verilme de, doktorlar çalıştıkları birim sigara bırakma polikliniklerinde rutin takip edilmelidir. Her doktorun bu konuda takip paneli oluşturulmalıdır. Bu konuda doktorların da rutin takip ve kontrolleri yapılmalıdır. Bu rutin takiplerde, doktorlara sigara bırakma danışma ve destek tedavi programı belirlenebilir.

Doktorlara psikolog ve psikiyatrist görüşmeleri planlanabilir, düzenli aralıklarla bu ihtiyaç sorgulanabilir. Sigara bırakma, replasman ve psikolojik destek gibi birkaç komponenti içeren zor ve uzun bir süreçtir. Bu nedenle önemli olan başlanmamasını sağlayabilmektir. Bu amaçla da; doktorlarda sigaraya başlamayı önlemek için, Tıp fakültesi ilk yıllarında tütün bağımlılığı konusu üzerinde daha fazla durulacak programlar yapılmalıdır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Teşekkür

Çalışmaya katkılarından dolayı Ali Bulut ve Özkan Gör-gülü' ye teşekkür ederiz.

Etik Kurul İzni

Çalışmanın etik kurul onayı Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından Karar No: 12.02.20219 tarih ve 2019-03/44 sayı ile alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: DZ. Veri toplama/İşleme: DZ. Veri analizi ve yorumlama: DZ. Literatür taraması: DZ. Yazım: DZ. Gözden geçirme ve düzeltme: DZ.

KAYNAKÇA

1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Küresel Tütün Salgını Raporu. http://www.ssuk.org.tr/eski_site_verileri/pdf/mpower_tr_23x30.pdf Erişim tarihi 14 Ocak, 2021.
2. Türk Toraks Derneği, Tütün Kontrolü Çalışma Grubu. Sigara Bırakma Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/ef712e27e221af17ab3b44ca23fe11aa49b62032270561dce9e62214188110ac.pdf Erişim tarihi 14 Ocak, 2021.
3. Kocabaş A. Çukurova bölgesinde çalışan pratisyen ve uzman hekimlerde sigara içme prevalansı. Tuberk Toraks. 1995;43(1):13-20.
4. Çapık C, Cingil D. Hemşirelik Öğrencilerinde Sigara Kullanımı, Nikotin Bağımlılık Düzeyi ve İlişkili Etmenler. Kafkas J Med Sci. 2013;3(2):55-61.
5. Oğuz S, Çamcı G, Kazan M. Üniversite Öğrencilerinin Sigara Kullanım Sıklığı ve Sigaranın Neden Olduğu Hastalıkları Bilme Durumu. Van Tıp Derg. 2018;25(3):332-337.
6. Öztürk Ö. Sağlık çalışanları ve sigara. SDÜ Tıp Fak Derg. 2009;16(2):32-38.

7. Üzer F. Devlet hastanesi çalışanlarının sigara kullanma alışkanlıklarına bakış. *Türk Aile Hek Derg.* 2018;22(2):92-99.
8. Eroğlu SA. İstanbul'da genel bir devlet hastanesinde çalışanların sigara içme durumu ve etkileyen faktörler. *İst. Med J.* 2013;14:170-174.
9. Koç EM, Başer DA, Döner P, ve ark. Hastane çalışanlarının sigara içme düzeylerinin belirlenmesi ve dumanlı hava sahası uygulamasının değerlendirilmesi. *J Clin Exp Invest.* 2015;6(1):33-39.
10. Doğa Sezer E. Elazığ'da Görev Yapan Hekimlerin ve Dış Hekimlerinin Sigara Konusundaki Davranışları, Tutumları. *Turk J Med Sci.* 1990;14:381-390.
11. Çan G. Trabzon İl Merkezinde Görev Yapan Doktorlarda Sigara İçme Sıklığı. *Ondokuzmayıs Tıp Dergisi.* 2020;16(3):200203.
12. Tezcan S, Yardım N. Türkiye'de çeşitli sağlık kurumlarında doktor, hemşire ve tıp fakültesi öğrencilerinin sigara içme boyutu. *Tuberk Toraks.* 2003;51(4):390-397.
13. Güneş G. Turgut Özal Tıp Merkezi Hekim, Hemşire ve Tıp Öğrencilerinde Sigara İçme Sıklığı. *J. Turgut Ozal Med. Cent.* 1997;4(4):407-412.
14. Bilir N. Sigara İçme Konusundaki Davranışlar ve Tutumlar. Ankara: Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı, 1997.
15. Pazarlı Botan P, Aytemur ZA, Hacıevliyagil SS, ve ark. Türk Toraks Derneği Üyesi Göğüs Hastalıkları Hekimlerinin Sigara İçme Durumu ve İlişkili Faktörler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2013;33(3):732-739.
16. Yengil E. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Sigara İçme Durumu ve Sigara İle İlgili Tutumları. *Konuralp Tıp Derg.* 2014;6(3):1-7.
17. Ögüş C, Özdemir T, Kara A, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem I ve VI öğrencilerinin sigara içme alışkanlıkları. *Akciğer Arşivi.* 2004;5(3):139-142.
18. Cirit M, Orman A, Ünlü M. Afyon'da hekimlerin sigara içme alışkanlıkları. *Turk Thorac J.* 2002;3:253-256.
19. Tekbaş ÖF, Açikel CH, Erkuvan E, ve ark. Genç erişkin erkekler arasında nikotin bağımlılığı, sigara içme sıklığı ve bunları etkileyen faktörler. *TSK Koruyucu Hekim Bul.* 2006;5(2):105-117.
20. Yorgancıoğlu A, Esen A. Sigara bağımlılığı ve hekimler. *Turk Thorac J.* 2000;1(1):90-95.
21. Altın R, Kart L, Ünalacak M, ve ark. Tıp fakültesi hastanesinde sigara içme prevalansı ve sigaraya karşı tutumlarının değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Derg.* 2004;5(2):63-67.
22. Oncel S, Ozer ZC, Efe E, ve ark. Smoking among health professionals: A review of the national literature. *Prim Care Respir J.* 2006;15(3):209.
23. Özkurt S, Bostancı M, Altın Z, ve ark. Tıp fakültesi çalışanlarında sigara içme prevalansı, nikotin bağımlılığı ve solunum fonksiyon testleri. *Tuberk Toraks* 2000;48(2):140-147.
24. Okutan O, Taş D, Kaya H, ve ark. Sigara içen sağlık personelinde nikotin bağımlılık düzeyini etkileyen faktörler. *Tuberk Toraks.* 2007;55(4):356-363.
25. Huang C, Wang Y, Li X, ve ark. Clinical features of patients infected with 2019 coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
26. Meo SA, Klonoff DC, Akram J. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *Review Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(8):4539-4547.
27. Peng Y, Tao H, Satyanarayanan SK, ve ark. A Comprehensive Summary of the Knowledge on COVID-19 Treatment. *Aging Dis.* 2021;12(1):155-191.
28. Breslau N, Johnson EO. Predicting smoking cessation and major depression in nicotine-dependent smokers. *Am J Public Health.* 2000;90(7):1122-1127.
29. Yavuzi M. Nikotin bağımlılığında psikolojik dayanıklılık ve duyu düzenleme güçlüklerinin rolü. İstanbul: Maltepe Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, 2020.
30. Üçer H, Keten HS, Ersoy Ö, ve ark. Aile hekimlerinin sigara bağımlılığı tedavisi konusundaki bilgi, tutum ve uygulamaları. *Türk Aile Hek Derg.* 2014;18(2):58-62.
31. Türkcan Çerçi C, Öksüz ME. Aile hekimlerinin sigara içme durumları ile sigara bırakma tedavisi konusundaki bilgi, tutum ve davranışları. Ankara: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2017.
32. Özvurmaz S, Yavaş S. Hekim dışı sağlık çalışanlarının sigara içme ve bağımlılık düzeyleri ile ilişkili etmenler. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg.* 2018;11(2):157-166.

Laktasyon Döneminde Oluşturulan Maternal Hipertiroidiye Bağlı Gelişen Öğrenme Bozukluğuna Selenyumun Etkisi

The Effect of Selenium on Learning Disability Due to Maternal Hyperthyroidism During Lactation

Burak TAN¹  Ercan BABUR²  Umut BAKKALOĞLU²  Ayşenur ÇİMEN¹ 
Cem SÜER¹  Meral AŞÇIOĞLU¹ 

ÖZ

Amaç: Hipertiroidi gelişimsel dönemde ve yetişkin dönemde hipokampal-bağımlı öğrenme ve bellek fonksiyonunda olumsuz değişikliklere neden olmaktadır. Bu çalışmada, laktasyon döneminde L-tiroksin verilen annelerin yavrularında meydana gelen öğrenme bozukluğuna selenyumun iyileştirici etkisi araştırıldı.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmada 12 adet gebe sıçan kullanıldı. Gebe sıçanlar rastgele üç gruba (grup başına n=8) ayrıldı: Laktasyon dönemi süresince L-tiroksin (0.2 mg/kg/gün) verilen anne sıçanların erkek yavruları laktasyonel hipertiroidi grubu (LHG)'nu, laktasyonel hipertiroidi oluşturulduktan sonra 39-60. günler arasında selenyum uygulanan sıçanlar laktasyonel hipertiroidi+selenyum grubu (LH+SeG)'nu, laktasyon dönemi süresince SF uygulanan anne sıçanların yavruları kontrol grubunu (KG) oluşturdu. Uzamsal öğrenme ve bellek fonksiyonu Morris su tankı ile test edildi (her grup için n=16). Tüm ölçümler yavru sıçanların 60-66. gününde yapıldı.

Bulgular: Tek yönlü ANOVA testi ile yapılan post-hoc testi; LHG sıçanların, kontrol grubuna göre daha uzun mesafe kat ederek ve daha uzun süre yüzerek platform bulduklarını gösterdi (p<0.001). Ayrıca daha yavaş yüzme hızı ve daha yüksek anksiyete bulgusu LHG grubu için diğer bulgulara eşlik etti (p<0.001). LH+SeG sıçanlarda ise kontrol grubundan anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.005). Probe (bellek testi) testinde hedef kadranda bulunma süresi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Çalışma bulguları, laktasyon döneminde anne sıçanlarda tiroit hormon seviyesi yüksekliğinin, yavru sıçanlarda hipokampal bağımlı öğrenme fonksiyonunda uzun süreli olumsuz etkileri olduğunu ve bu olumsuz etkiler üzerinde selenyumun iyileştirici etkisinin olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: laktasyonel hipertiroidi; morris su tankı testi; öğrenme ve bellek; selenyum

ABSTRACT

Purpose: Hyperthyroidism causes adverse changes in hippocampal-dependent learning/memory functions in developmental and adult periods. In the present study, the healing effect of selenium was investigated on learning disability in offspring of mothers given L-thyroxine during lactation.

Materials and Methods: 12 pregnant rats were used in the study. The pregnant rats were randomly assigned into three groups (n=8/group): Male offspring of dams administered L-thyroxine (0.2 mg/kg/day) during the lactation was formed as lactational hyperthyroidism group (LHG), male offspring of dams administered selenium between 39-60 days after induced lactational hyperthyroidism was formed as lactational hyperthyroidism+selenium group (LH+SeG), male offspring of dams administered SF during the lactation period was formed the control group (KG). Spatial learning/memory functions were measured with the Morris water maze (n=16/group). All measurements were made when offspring rats were 60-66 days.

Results: Post-hoc test with one-way ANOVA revealed that LHG rats were found on the platform by traveling longer distances and swimming longer than the control group (p<0.001). In addition, slower swimming speed and higher anxiety findings accompanied other findings for the LHG group (p<0.001). There was not any significant difference between the control group and LH+SeG rats. (p>0.005). There was also not any significant difference between the groups in terms of the time spent in the target quadrant in the probe trial.

Conclusion: The study findings show that high thyroid hormone levels in mother rats during lactation have long-term negative effects on hippocampal-dependent learning function in offspring rats, and selenium has a healing effect on these disorders.

Keywords: lactational hyperthyroidism; learning and memory; morris water maze; selenium

Gönderilme tarihi: 18.06.2021; Kabul edilme tarihi: 10.03.2022

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

²Tokat Gazi Osman Paşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Burak Tan, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye. e-posta: burak_tan49@hotmail.com

Makaleye atf için: Tan B, Babur E, Bakkaloğlu U, Çimen A, Süer C, Aşçıoğlu M. Laktasyon döneminde oluşturulan maternal hipertiroidiye bağlı gelişen öğrenme bozukluğuna selenyumun etkisi. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):242-247. DOI: 10.46332/aemj.954230

GİRİŞ

Tiroit hormonları, tiroksin (T4) ve tri-iyodotironin (T3), vücuttaki genel etkileri yanı sıra beynin normal gelişimi üzerinde önemli role sahiptirler. Özellikle, nöronal gelişiminin kritik periyodu olan prenatal ve postnatal dönemde önemli rol oynayan tiroit hormonları, seviyesinin azalması ya da artması durumunda, hipokampüste yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkar.¹ Bu değişiklikler sinaptik fonksiyonlarda değişikliklere neden olarak öğrenme/bellek gibi bilişsel süreçlerde bozukluklara ve nörolojik bozukluklara yol açar.² Hipokampus, beynin medial temporal lobunda yer alan, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülme sürecinde ve yer-yön bulma işlevinde rol oynayan önemli bir beyin yapısıdır.^{3,4} Hipertiroidizmin hipokampal bağımlı öğrenme/bellek işlevini bozduğu yetişkin dönem başlangıçlı sıçanlarda, gelişimsel dönemde ve maternal olarak laktasyon döneminde annelerine L-Tiroksin verilen yavru sıçanlarda gösterilmiştir.⁵⁻⁸ Ayrıca, morfolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar hipertiroidizmin öğrenme/bellek ile ilişkili olarak yapısal ve fonksiyonel plastisiteyi olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur.⁹⁻¹¹

Selenyum (Se), tiroid hormonu metabolizması ve antioksidan savunma sistemleri dahil olmak üzere, bilinen birkaç ana metabolik yol için gerekli olan, doğal olarak bulunan bir eserelementtir.¹² Aktif parçacığı selenosisteinler olan selenyum, biyolojik işlevlerini selenoproteinler aracılığı ile gösterir. Organizmada, glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz, iyodotironin deiyodinaz gibi çok sayıda selenoprotein olduğu bilinmektedir.¹³ İyodotironin deiyodinazlar, tip 1 deiyodinaz (DİO1), tip 2 deiyodinaz (DİO2) ve tip 3 deiyodinaz (DİO3), TH'lerin dolaşımdaki ve hücre içi seviyelerinin belirlenmesinde kritik rol oynarlar. Tip 1 deiyodinaz (periferik dokuda) ve tip 2 deiyodinaz (esas olarak beyinde) T4'ün T3'e dönüşümünden sorumluyken, tip 3 deiyodinaz bu hormonlardan inaktif ürünler üretir. İyodotironin deiyodinazlar, aktif bölgelerinde selenosistein formunda Se içerir.¹² Selenyum, hücre içi glutatyon peroksidaz (GPX) gibi antioksidan enzimler arasında yer alır.^{14,15} Bu, tiroid'i hormon sentezi sırasında H₂O₂ kaynaklı peroksidatif hasardan

korur.¹⁶ Bu nedenle Se, plazmada ve hücresel düzeyde T4/T3 düzeylerini düzenleyerek TH işlevinde hayati bir rol oynar.

Selenyumun, metimazol ile oluşturulan hipotiroidizmin neden olduğu nöronal hasara karşı nöroprotektif etkisi olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Buna ek olarak Se'nin oksidatif stresi azalttığı ve hipokampüste kurşun tedavisinin ardından uzun dönemli güçlenme (UDG)'nin indüksiyonunu tersine çevirebildiği gösterilmiştir.¹⁸ Daha önceki çalışmalarımızda, Se eksikliğinin hipokampal UDG'yi bozduğunu¹⁹ ve Se'nin propiltiourasil (PTU) ile indüklenen hipotiroidizmde görülen bozulmuş UDG yanıtını düzelttiğini gösterdik.²⁰ Fakat, Se'nin T4 hormonu ile oluşturulan hipertiroidili sıçanlarda öğrenme/bellek bozukluğunu önleyip önlemeyeceği laktasyon döneminde maternal olarak oluşturulan deneysel hipertiroidizmde henüz araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada laktasyon döneminde anne sıçanlara L-tiroksin verilerek yavrularda oluşturulan hipertiroidinin neden olduğu uzamsal öğrenme fonksiyonundaki bozukluğun, yetişkin dönemde Se takviyesi ile düzeltilip düzeltilmeyeceği araştırıldı.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 12.03.2014 tarih ve 14/037 sayılı onay ile Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)'nden sağlanan Wistar Albino cinsi sıçanlar kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmada "Deney Hayvanları Kullanım ve Etik İlkeler" doğrultusunda hayvan hakları korundu. Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanılmaması ve deney hayvanlarına herhangi bir acı ve ıstırap verilmemesi için özen gösterildi.

Çalışmaya 12 adet Wistar albino türü gebe sıçan (250-300 gr) dahil edildi ve sıçanlar üç gruba ayrıldı. Laktasyon döneminde 21 gün süreyle (doğum sonrası 0.-21. gün) periton içine L-tiroksin (0.2 mg/kg/gün)²¹ enjekte edilen sıçanların erkek yavruları Laktasyonel Hipertiroidi grubunu (LHG, n= 16), laktasyonel hipertiroidi oluşturulduktan sonra 39-60.

günler arasında Se (içme sularına, 10 ppm) takviye edilen erkek yavru sıçanlar Laktasyonel Hipertiroidi + Selenyum grubunu (LH+SeG, n=16) oluşturdu. Laktasyon döneminde serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu yapılan anne sıçanların erkek yavruları ise kontrol grubunu (KG, n=16) oluşturdu.

Morris Su Tankı Testi

Uzamsal öğrenme ve bellek fonksiyonu Morris su tankı testi ile değerlendirildi (her grup için n=12-16). Morris su tankı testi 180 cm çapında, 75 cm yüksekliğinde paslanmaz çelikten üretilen bir silindir su tankı kullanılarak yapıldı. Su tankı, sıcaklığı 22 ± 2 °C olacak şekilde 50 cm yüksekliğine kadar su ile dolduruldu ve toksik olmayan bir boya ile opaklaştırıldı. Bir clone CD disk (CCD) kamera sıçanların yüzme süresince tank içindeki hareketlerini kaydetmek için tankın merkezi üzerinde olacak şekilde tavana monte edildi. Kayıtlar NOLDUS izleme ve kayıt sistemi (Noldus, Leesburg, VA) kullanılarak kaydedildi. Morris su tankı testinde ilk 4 gün boyunca öğrenme deneyleri, 5. gün ise bellek deneyi (PROBE testi) şeklinde çalışıldı. Sıçanlar 4 gün süresince öğrenme deneylerinde, her gün 4 farklı kadrandan olacak şekilde 20'şer dakika aralıklarla suya bırakıldı ve suyun 1-2 cm altında gizli olan platform yerini öğrenmeleri için sıçanların 1 dk yüzmesine izin verildi. Bir dakika boyunca platformu bulamayan sıçanlar siyah bir çubuk yardımıyla platforma yönlendirilerek, zarar vermeden platform üzerine alındı ve 15 sn bekleme süreleri sağlandı. 5. gün belleğin test edilmesinde platform çıkarılarak sıçanların hedef kadrandaki geçirdikleri zaman kaydedildi. Probe deneyinde her bir sıçanın, platformun bulunduğu kadranda diğer kadrana göre daha uzun süre bulunması beklendi. Probe denemesi en son yapılan öğrenme deneyinden tam 24 saat sonrasında yapıldı. Ölçümler yavru sıçanlar 60-66 günlük olduklarında yapıldı. Her denemede, sıçanların platformu bulması için geçen süre, kat edilen mesafe, yüzme hızı kaydedildi. Ayrıca uzamsal öğrenme fonksiyonunu karşılaştırmak için yüzme hızından etkilenmeyen bir parametre olması nedeniyle sıçanların platforma olan ortalama uzaklıkları da kaydedildi. Belleğin test edilmesinde platformun bulunduğu hedef kadranda geçirilen süre kaydedildi. Su tankı testinin bitiminde sıçanlar anestezi altına alınarak kan örnekleri alındı.

İstatistiksel Analiz

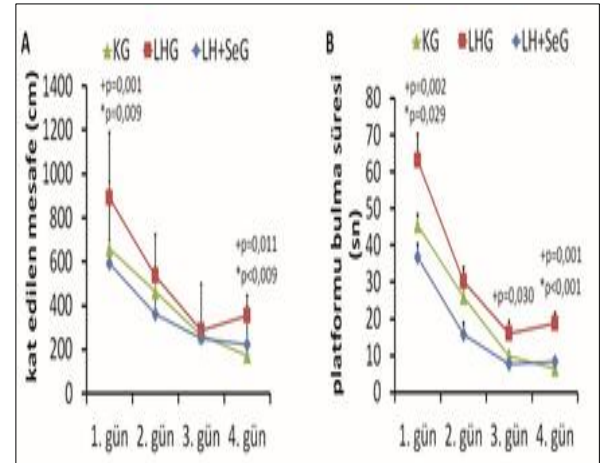
Uzamsal öğrenme ve bellek fonksiyonu testleri sonuçları'nın istatistiksel analizi için SPSS Version 21 paket programı²² ile Windows 10 Bilgisayar Programında günler arası karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Probe denemesinde, hedef kadranda harcanan zaman oranının, diğer kadrana kıyasla, rastlantısal olup olmadığını (yani % 25 oranına göre şansın üzerinde olup olmadığını) analiz etmek için Tek örneklem t-testi kullanıldı. Belleği test etmek için 5. Gün yapılan probe denemesi sonuçları ise tek yönlü varyans (ANOVA) analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak seçildi. Değerler ortalama±standart hata şeklinde kullanıldı.

BULGULAR

Morris Su Tankı Testi

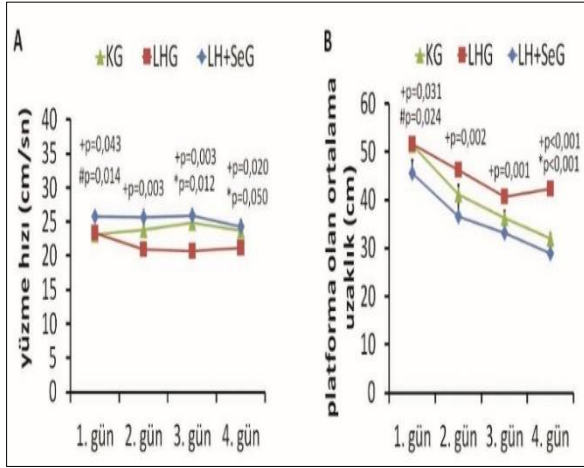
Uzamsal Öğrenme Testinin Değerlendirilmesi

Deney grubu ve kontrol grubu sıçanların yer öğrenme deneylerinde; günler boyunca azalan kaçış mesafesi ($F_{3,14}=81.01$; $p<0.001$, Şekil 1A) ve kaçış süresi ($F_{3,14}=86.65$; $p<0.001$, Şekil 1B) gösterdiği belirlendi. Bu bulgular sıçanların platformun yerini öğrendiklerini göstermektedir.



Şekil 1. Morris Su Tankında sıçanların A) platformu bulmak için kat ettiği mesafe grafiği ve B) platformu bulma süresi grafiği. Değerler ortalama ± standart hata şeklinde ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak değerlendirildi. KG: Kontrol Grubu, LHG: Laktasyonel Hipertiroidi Grubu, LH+SeG: Laktasyonel Hipertiroidi+Selenyum Grubu. *Kontrol grubu ile LHG arasında anlamlı farklılığı ifade eder. +LHG ile LH+SeG arasında anlamlı farklılığı ifade eder. Her bir grup için n=16.

Yüzme hızı, grup içinde günler boyunca değişmezken (Gün etkisi: $F_{3,138}=1.793$; $p>0.05$, Şekil 2A), anlamlı grup etkisi ($F_{2,46}=7.677$; $p<0.001$) ve grup X gün etkileşimi ($F_{6,138}=2.889$; $p<0.05$) bulundu. Bu farklılıklar nedeni ile gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için, yüzme hızından etkilenmeyen bir parametre olarak değerlendirilen platforma olan ortalama uzaklık parametresi dikkate alındı.²³ Bu parametre için tekrarlayan ölçümlü ANOVA testinde, anlamlı grup etkisi olduğu ($F_{2,46}=18.89$; $p<0.001$, Şekil 2B) belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda LH+SeG sıçanların kontrol ($p=0.002$) grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde platforma daha yakın, LHG sıçanların ise kontrol ($p=0.002$) grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde platforma daha uzak mesafede yüzerek platformu buldukları belirlendi.

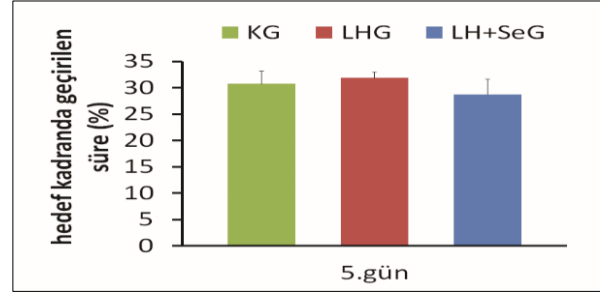


Şekil 2. Morris Su Tankında sıçanların A) yüzme hızı grafiği ve B) platforma olan ortalama uzaklık grafiği. Değerler ortalama±standart hata şeklinde ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak değerlendirildi. KG: Kontrol Grubu, LHG: Laktasyonel Hipertiroidi Grubu, LH+SeG: Laktasyonel Hipertiroidi+Selenyum Grubu. *Kontrol grubu ile LHG arasında anlamlı farklılığı ifade eder. +LHG ile LH+SeG arasında anlamlı farklılığı ifade eder. # Kontrol grubu ile LH+SeG arasında anlamlı farklılığı ifade eder. Her bir grup için $n=16$.

Uzamsal Bellek Testinin Değerlendirilmesi

Uzamsal bellek fonksiyonu, platform havuzdan çıkarılarak değerlendirildi. Tek örneklem t-testi, hedef kadranda harcanan zaman oranının, diğer kadrana kıyasla, üç grup tarafından önemli ölçüde şansın üzerinde olduğunu (yani % 25) ortaya çıkardı. Tek-yönlü ANOVA testi ile yapılan karşılaştırma sonucu gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı ($F_{2,48}=0.409$; $p>0.05$) bulundu (Şekil 3). Bozulmuş edinime

rağmen, LHG önceki platform çeyreğinde 1 dakikalık deneme boyunca harcanan sürenin yüzdesi açısından kontrol grubundan önemli ölçüde farklı değildi ($F_{2,51}=2.31$; $p>0.05$). Benzer şekilde, probe denemesinde platforma olan ortalama uzaklık ve hız ($p>0.05$) açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı.



Şekil 3. Morris Su Tankında sıçanların hedef kadranda bulunma süresi grafiği. Değerler ortalama±standart hata şeklinde ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmadı. KG: Kontrol Grubu, LHG: Laktasyonel Hipertiroidi Grubu, LH+SeG: Laktasyonel Hipertiroidi+Selenyum Grubu. Her bir grup için $n=16$.

TARTIŞMA

Morris su tankı testinde, uzamsal öğrenme fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan platformu bulmak için kat edilen yüzme mesafesi ve kaçış süresi yüzme hızından etkilenen parametrelerdir. Yüzme hızı daha yüksek olan sıçanların platformu daha hızlı bulmaları ve daha fazla mesafe kat etmeleri beklenen bir durumdur. Bu nedenle, uzamsal öğrenme fonksiyonunun karşılaştırılmasında gruplar arasında yanıltıcı sonuçlar verebilir. Mevcut bulgular, LHG sıçanların kontrol grubu ve LH+SeG sıçanlara göre daha düşük yüzme hızına sahip olduğunu göstermektedir.

Hipokampus, öğrenme ve bellek süreçlerinde ve yer-yön bulmada önemli role sahiptir. Bilindiği üzere aşırı tiroid hormonuna maruz kalma, beyin gelişiminin erken safhasında, sıçanların hipokampusunda belirgin kimyasal ve morfolojik değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin işlevsel rolünü araştırmanın sınırlı sayıda çalışma vardır. Anne sıçanlara T4 hormonu verilerek oluşturulan maternal hipertiroidinin²⁴ ve neonatal dönemde T3 hormonu ile¹⁰ oluşturulan hipertiroidinin uzamsal öğrenme fonksiyonunu bozduğu bildirilmiştir. Ay-

rica, laboratuvarımızda yapmış olduğumuz daha önceki çalışmalarda, yetişkin dönemde T4 hormonu ile tedavi edilerek oluşturulan hipertiroidin²⁵ ve laktasyonel dönemde maternal olarak oluşturulan hipertiroidin²⁵ morris su tankı testinde uzamsal öğrenme fonksiyonunu bozduğunu gösterdik.⁸ Bu çalışmalarla uyumlu olarak, mevcut çalışma bulgularımız laktasyon döneminde T4 hormonu ile tedavi edilen anne sıçanların yavrularında uzamsal öğrenme fonksiyonunun genç-erişkin dönemde bozulduğunu ortaya koydu.

Bu çalışmada başlıca, laktasyon döneminde maternal olarak oluşturulan hipertiroidin²⁵ neden olduğu bozulmuş uzamsal öğrenme fonksiyonuna selenyumun iyileştirici etkisi olup olmadığı araştırıldı. Bu doğrultuda yapmış olduğumuz öğrenme denemelerinde, erişkin dönemde selenyum takviyesi yapılan laktasyonel hipertiroidili sıçanların uzamsal öğrenme fonksiyonunun kontrol grubu ile benzer sonuçlar gösterdiği bulundu. Selenyum beyinde özellikle DIO2 ve DI3 enzim aktivitesini artırarak etkisini gösterir.²⁶ Hipotiroidili sıçanlarda görülen bozulmuş öğrenme ve bellek fonksiyonunu ve azalmış UDG yanıtlarını selenyum takviyesinin düzelttiği bildirilmiştir.²⁰ Hipotiroide gözlenen bu bozukluklarda selenyumun DIO2 enzim aktivitesini artırarak T4 hormonun aktif form olan T3 hormonuna dönüşümünü katalize ederek gösterdiği düşünülmektedir.¹² Her ne kadar, hipertiroidili sıçanlarda görülen öğrenme fonksiyonundaki bozukluğu selenyum takviyesinin nasıl düzelttiğine dair çalışma bulunmasa da selenyum bu etkisini muhtemelen DIO3 enzim aktivitesini artırarak gösterebilir. Çünkü DIO3 enzimi T4 hormonu inaktif formu olan rT3 (reverse T3) hormona dönüştürür.¹² Bu durumda, selenyum aşırı T4 hormonunun hipokampüste oluşturabileceği olumsuz etkileri T4 hormon düzeyini azaltarak ortadan kaldıracaklığı düşünülebilir ve bu konuda moleküler düzeyde detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışma bulgularımız laktasyon döneminde anne sıçanlara L-tiroksin verilerek oluşturulan maternal hipertiroidin²⁵ yavru sıçanlarda hipokampal bağımlı uzamsal öğrenme fonksiyonunda uzun süreli olumsuz etkileri olduğunu ve bu olumsuz etkiler üzerinde selenyumun iyileştirici etkileri olduğuna işaret etmektedir.

Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 12.03.2014 tarih ve 14/037 sayılı ile onaylanmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: CS, BT. Veri toplama/İşleme: EB, BT, UB, AÇ, CS. Veri analizi ve yorumlama: EB, BT, UB, AÇ, CS. Literatür taraması: UB, AÇ. Yazım: BT, EB. Gözden geçirme ve düzeltme: BT, EB. Danışmanlık: MA.

KAYNAKÇA

1. Reis-Lunardelli EAd, Ramirez MR, Castro CC, et al. Effects of an acute treatment with L-thyroxine on memory, habituation, danger avoidance, and on Na⁺, K⁺-ATPase activity in rat brain. *Curr. Neurovasc. Res.* 2007;4(4):259-267.
2. Calloni GW, Penno CA, Cordova FM, et al. Congenital hypothyroidism alters the phosphorylation of ERK1/2 and p38MAPK in the hippocampus of neonatal rats. *Dev. Brain Res.* 2005;154(1):141-145.
3. Morris RG, Garrud P, Rawlins Ja, et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature.* 1982;297(5868):681-683.
4. Anderson P, Morris R, Amaral D, et al. The hippocampus book. United Kingdom, Oxford University Press, 2007.
5. Hashimoto K, Curty FH, Borges PP, et al. An unliganded thyroid hormone receptor causes severe neurological dysfunction. *PNAS.* 2001;98(7):3998-4003.
6. Gerges NZ, Alzoubi KH, Park CR, et al. Adverse effect of the combination of hypothyroidism and chronic psychosocial stress on hippocampus-dependent memory in rats. *Behav. Brain Res.* 2004;155(1):77-84.
7. Hosseini M, Dastghaib SS, Rafatpanah H, et al. Nitric oxide contributes to learning and memory deficits observed in hypothyroid rats during neonatal and juvenile growth. *Clinics.* 2010;65(11):1175-1181.
8. Tan B, Bakkaloğlu U, Aşçıoğlu M, et al. Maternal l-thyroxine treatment during lactation affects learning and anxiety-like behaviors but not spatial memory in adult rat progeny. *Pharmacol. Rep.* 2021;73(2):454-463.
9. Nicholson JL, Altman J. The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of rat cerebellar cortex. I. Cell proliferation and differentiation. *Brain Res.* 1972;44(1):13-23.
10. Pavlides C, Westlind-Danielsson A, Nyborg H, et al. Neonatal hyperthyroidism disrupts hippocampal LTP and spatial learning. *Exp. Brain Res.* 1991;85(3):559-564.
11. Taşkın E, Artis AS, Bitiktas S, et al. Experimentally induced hyperthyroidism disrupts hippocampal long-

- term potentiation in adult rats. *Neuroendocrinology*. 2011;94(3):218-227.
12. Meinhold H, Campos-Barros A, Walzog B, et al. Effects of selenium and iodine deficiency on type I, type II and type III iodothyronine deiodinases and circulating thyroid hormones in the rat. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1993;101(2):87-93.
 13. Sur Ü, Erkekoğlu P, Koçer-Gümüşel B. Selenyum, Selenoproteinler ve Hashimoto Tiroiditi. *Fabad J. Pharm. Sci.* 2020;45(1):45-63.
 14. Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L, et al. Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *Biol. Chem.* 2007;388(10):1053-1059.
 15. Schomburg L, Köhrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol. Nutr. & Food Res.* 2008;52(11):1235-1246.
 16. Howie A, Walker S, Åkesson B, et al. Thyroidal extracellular glutathione peroxidase: a potential regulator of thyroid-hormone synthesis. *Biochem. J.* 1995;308(3): 713-717.
 17. Abedelhaffez A, Hassan A. Brain derived neurotrophic factor and oxidative stress index in pups with developmental hypothyroidism: neuroprotective effects of selenium. *Acta Physiol. Hung.* 2013;100(2):197-210.
 18. Liu M-C, Xu Y, Chen Y-M, et al. The effect of sodium selenite on lead induced cognitive dysfunction. *Neurotoxicology*. 2013;36:82-88.
 19. Babür E, Tan B, Yousef M, et al. Deficiency but Not Supplementation of Selenium Impairs the Hippocampal Long-Term Potentiation and Hippocampus-Dependent Learning. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019;192(2):252-262.
 20. Bitiktaş S, Tan B, Batakçı M, et al. Effects of selenium treatment on 6 - n - propyl - 2 - thiouracil - induced impairment of long-term potentiation. *Neurosci. Res.* 2016;109:70-76.
 21. Vara H, Martínez B, Santos A, et al. Thyroid hormone regulates neurotransmitter release in neonatal rat hippocampus. *Neuroscience*. 2002;110(1):19-28.
 22. IBM Corp. IBM SPSS Statistics V21. Published online 2012.
 23. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat. Protoc.* 2006;1(2):848-858.
 24. Zhang L, Hernández VS, Medina-Pizarro M, et al. Maternal hyperthyroidism in rats impairs stress coping of adult offspring. *J. Neurosci. Res.* 2008;86(6):1306-1315.
 25. Bitiktaş S, Kandemir B, Tan B, et al. Adult-onset hyperthyroidism impairs spatial learning: possible involvement of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Neuroreport*. 2016;27(11):802-808.
 26. Valverde-R C, Orozco A, Solís-S JC, et al. Iodothyronine deiodinases: emerging clinical crossroads. *Cell. Endocrinol. Health and Disease*. 2014:365-377.

Diyabetik Sıçan Böbrek ve Karaciğer Dokularında Karnozinin Tedavi Edici**Etkilerinin DNA Hasarı Açısından Değerlendirilmesi****Evaluation of the Therapeutic Effects of Carnosine in Terms of DNA Damage in
Diabetic Rat Kidney and Liver Tissues**

Esra BALCIOĞLU¹  Münevver BARAN²  Fazile CANTÜRK TAN³  Tuba ÖZKUL⁴ 

Arzu YAY¹  Menekşe ÜLGER¹  Betül YALÇIN¹  Demet BOLAT¹ 

ÖZ

Amaç: Diyabetes mellitus, insülin salgısının göreceli eksikliği veya dokuların insüline duyarlılığındaki azalmaya bağlı meydana gelen metabolik bir sendromdur. Oksidatif stresin diyabete bağlı komplikasyonların patofizyolojisinde rol oynadığı ve DNA hasarına neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada diyabetin böbrek ve karaciğer dokularında meydana getirdiği DNA hasarına karşı karnozinin tedavi edici etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: 32 tane Sprague Dawley cinsi sıçan; kontrol, streptozotosin (STZ), karnozin ve STZ+karnozin grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. 16 sıçana 50 mg/kg STZ intraperitoneal (ip) olarak uygulandı. STZ uygulamasından sonraki 3. günde hayvanların kan şekeri seviyesi ölçüldü ve 250 mg/dL'nin üzerindeki diyabet olarak kabul edildi. Diyabetli sıçanlardan 8'ine 10 gün süreyle karnozin uygulandı. Düzenli aralıklarla kan şekeri seviyeleri ve vücut ağırlıkları ölçüldü. Dekapitasyon sonrası elde edilen karaciğer ve böbrek dokularında Comet Assay yöntemi ile DNA hasarı belirlendi.

Bulgular: STZ grubunda vücut ağırlığında azalma ve kan glikoz düzeylerinde artış meydana geldiği tespit edildi. Comet Assay yöntemi sonuçlarına göre STZ grubunun böbrek ve karaciğer dokularında DNA hasarında artış, STZ+karnozin grubunda ise DNA hasarında azalma meydana geldiği belirlendi.

Sonuç: Antioksidan olarak kullanılan karnozinin böbrek ve karaciğer dokusunda diyabetin neden olduğu DNA hasarının azalmasına katkı sağladığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: comet assay; diyabetes mellitus; DNA hasarı; karnozin; streptozotosin

ABSTRACT

Purpose: Diabetes mellitus is a metabolic syndrome due to a relative deficiency of insulin secretion or a decrease in the sensitivity of tissues to insulin. It is known that oxidative stress plays a role in the pathophysiology of diabetes-related complications and causes DNA damage. In this study, it was aimed to examine the therapeutic effect of carnosine on DNA damage caused by diabetes on kidney and liver tissues.

Materials and Methods: 32 Sprague Dawley rats were divided into 4 groups as control, streptozotocin (STZ), carnosine and STZ+carnosine. 50 mg/kg STZ was administered intraperitoneally to 16 rats. On the 3rd day after STZ administration, the blood sugar level of the animals was measured and those above 250 mg/dL were considered as diabetes. Carnosine was administered to 8 rats that were considered to have diabetes for 10 days. Blood glucose levels and body weights were measured at regular intervals. After decapitation, DNA damage was determined by Comet Assay method in obtained liver and kidney tissues.

Results: It was determined that there was a decrease in body weight and an increase in blood glucose levels in the STZ group. According to the results of the Comet Assay method, it was determined that there was an increase in DNA damage in kidney and liver tissues of the STZ group, and a decrease in DNA damage in the STZ+carnosine group.

Conclusion: It was concluded that carnosine used as an antioxidant contributes to the reduction of DNA damage caused by diabetes in kidney and liver tissue.

Keywords: comet assay; diabetes mellitus; DNA damage; carnosine; streptozotocin

Gönderilme tarihi: 06.09.2021; Kabul edilme tarihi: 14.03.2022

¹ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Kayseri, Türkiye.

² Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri, Kayseri, Türkiye.

³ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, Kayseri, Türkiye.

⁴ Erciyes Üniversitesi, Halil Bayraktar S.H.M.Y.O. Elektronöfiziyojoloji Programı, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler, Kayseri, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Esra Balcioğlu, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Kayseri, Türkiye. e-posta: esrabalcioğlu79@hotmail.com

Makaleye atf için: Balcioğlu E, Baran M, Cantürk Tan F, Özkul T, Yay A, Ülger M, Yalçın B, Bolat D. Diyabetik sıçan böbrek ve karaciğer dokularında karnozinin tedavi edici etkilerinin DNA hasarı açısından değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):248-254. DOI: 10.46332/aemj.991916

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülin direnci sonucu gelişip hiperglisemi ve glikozüriyle kendini gösteren, kronik ve akut komplikasyonlara neden olabilen endokrin bir hastalıktır.¹ Diyabetin neden olduğu komplikasyonların ortaya çıkmasında en önemli etken olarak serbest radikal oluşumuyla antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik sonucu oluşan oksidatif stres gösterilmektedir.² Deneysel diyabet modelinin oluşturulmasında sıklıkla kullanılan streptozotosinin (STZ) etkilediği bölgelerden biri de nükleer DNA'dır. Streptozotosinin hücre içindeki dekompozisyonu ile meydana gelen reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona neden olur. Sonuç olarak STZ pankreasın β hücrelerinde hasar meydana getirerek insüline bağımlı ve insülin bağımsız diyabete neden olmaktadır.^{3,4} Bu da pankreası serbest oksijen radikal hasarına daha açık hale getirmektedir.⁴

Antioksidanların oksidatif stresin oluşumunu engelleyebileceği ile ilgili yapılan çalışmalara gün geçtikçe hız kazanmaktadır. Reaktif oksijen türleri tarafından hücrelerde hasara neden olan oluşumlar antioksidanlarla engellenerek hücre, doku ve organlardaki savunma sistemleri desteklenmektedir.⁵ Karnozin, serbest oksijen radikallerini etkisiz hale getirdiğinden dolayı kuvvetli antioksidan özelliğe sahip bir maddedir. Aynı zamanda literatürde karnozinin, NO üretimini artırıcı etkisi olduğunu gösteren bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Karnozinin, bu etkisini NOS üretimini tetikleyerek gösterdiği düşünülmektedir.⁶ Antioksidan özelliğe sahip olan karnozinin, oksidatif stres hasarına karşı hücrelerdeki koruyucu etkilerine ilaveten, yapılan hücre kültürü çalışmalarında hücrelerin yaşam süresini uzattığı, yaşlı hücreleri gençleştirdiği, proteinlerin ve DNA'nın glikasyonunu inhibe ettiği ve hücre homeostazinin korunmasında etkili olduğu belirlenmiştir.⁶ Aynı zamanda karnozinin, diyabette oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi olduğu da ifade edilmektedir.⁷⁻⁹ Karnozinin diyabette lipid peroksidasyonunu azaltıcı bir molekül olarak görev yapabildiği, katalaz aktivitesini anlamlı olarak artırdığı ve MDA seviyelerini de azalttığı gözlenmiştir.¹⁰

Literatürde karnozinin antioksidan özelliğini belirlemek için yapılan çalışmalar bulunmasına rağmen, biyolojik et-

kileri hakkındaki tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı; karnozinin antioksidan özelliğinden yararlanarak diyabetin karaciğer ve böbrek dokularında meydana getireceği DNA hasarı üzerine olumlu etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurul Başkanlığının 07.11.2019 tarih ve 19/210 nolu Etik Kurul onayı doğrultusunda planlandı ve uygulandı. Çalışmada, 32 adet Sprague Dawley cinsi (200-250 g) erkek sıçan kullanıldı. Araştırma süresince sıçanlar 19-21 °C sabit sıcaklıkta ve uygun laboratuvar koşullarında (12 saat aydınlık/karanlık), standart ve otomatik olarak klimatize edilen odalarda plastik kafeslerde barındırıldı. Deneysel boyunca sıçanlar günlük içme suyu ve pelet yemle beslendi. Deneysel başlangıcında sıçanların vücut ağırlıkları ölçülerek rastgele 4 gruba ayrıldı.

Kontrol grubuna; deneysel süresince intraperitoneal olarak serum fizyolojik uygulaması yapıldı. STZ grubuna; 0.1 M sitrat tamponu (pH:4.5) içerisinde hazırlanmış Streptozotosin (50 mg/kg, ip) uygulaması yapıldı.¹¹ STZ+Karnozin grubuna; 0.1 M sitrat tamponu (pH:4.5) içerisinde hazırlanmış Streptozotosin (50 mg/kg, ip) uygulaması+10 gün süreyle 10 mg/kg karnozin (ip) uygulaması yapıldı. Karnozin grubuna; On gün boyunca 10 mg/kg¹² karnozin uygulaması yapıldı. Deneysel sonunda sıçanlar Xylasin+Ketamin (10 mg/kg+75 mg/kg, ip) ile anestezi altına alınarak doku örnekleri çıkarıldı.

Kan Şeker Düzeylerinin Belirlenmesi

Sıçanlara herhangi bir madde uygulaması yapılmadan önce kuyruk veninden kan örnekleri alınarak glikometre ile ölçülüp kan glikoz seviyeleri belirlendi. Aynı gün 0.1 M sitrat tamponu (pH:4.5) içerisinde hazırlanmış STZ (50 mg/kg) enjeksiyonu yapıldı. STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra sıçanların kan glikoz düzeyleri ölçülerek, 250 mg/dL'nin üzerinde olanlar diyabetli olarak kabul edildi.⁶ Deneysel başladığı gün ile karnozin uygulamalarının 1., 5. ve 10. gününde olmak üzere kan glikoz düzeyleri ve vücut ağırlıkları toplam 4 kez ölçüldü.

Doku DNA Hasarının Değerlendirilmesi

Böbrek ve karaciğer dokusu DNA hasarı, tek hücre düzeyinde Comet assay kullanılarak araştırıldı. Comet assay nötral şartlar altında uygulandı.¹³ Floresan mikroskop (Olympus, BX51, Tokyo, Japonya) kullanılarak 200x büyütmede görüntüler alındı. Her gruptan rastgele seçilen 50 hücrenin görüntüsü, Comet Assay Software Project (CASP-1.2.2/Windows 2010) kullanılarak analiz edildi. DNA hasarının miktarını hesaplamak için yedi parametre (baş, kuyruk ve comet uzunluğu, baş DNA, kuyruk DNA, kuyruk momenti ve olive kuyruk momenti) kullanıldı. DNA hasarı, böbrek ve karaciğer hücrelerinin çekirdeklerinden göç eden ve kuyruklu yıldız neden olan parçalanmış DNA tarafından tespit edildi. Kuyruklu yıldız neden olmayan çekirdekler hasarsız olarak değerlendirildi.¹⁴

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel verilerin analizi SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences) yazılım programı kullanılarak sayısal değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar; normal dağılım gösteren değişkenlerde Tek Yönlü Varyans Analiziyle, fark olması halinde ise çoklu karşılaştırmalar Tukey

testiyle yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis Analiziyle yapıldı. Ortaya çıkan farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için de Dunn testi yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol ve deney gruplarının vücut ağırlığı bulgularının istatistiksel karşılaştırması Tablo 1'de sunulmuştur. Ortalama vücut ağırlıkları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; deney başlangıcında ($p=0.608$) ve karnozin uygulamasının 1. gününde vücut ağırlıkları açısından kontrol ve deney grupları arasında anlamlılık düzeyinde fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.142$). Karnozin uygulamasının 5. gününde ortalama vücut ağırlıkları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile karnozin ve STZ+karnozin grupları arasında anlamlı fark olmadığı, ancak kontrol grubu ve STZ grubu arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Karnozin uygulamasının 10. gününde ortalama vücut ağırlıkları tüm gruplar için istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; tek farkın kontrol ile STZ grupları arasında olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$).

Tablo 1. Kontrol ve deney gruplarına ait vücut ağırlıkları ve kan glikoz düzeyi.

Ölçüm günleri	Kontrol Ortalama±SD	STZ Ortalama±SD	Karnozin Ortalama±SD	STZ+Karnozin Ortalama±SD	p	
Vücut ağırlığı	Deney başlangıcında	273.13±25.47 ^a	257.13±17.91 ^a	268.50±43.57 ^a	281.88±51.16 ^a	.608
	Karnozin uygulamasının 1. günü	276.50±34.45 ^a	246.13±36.93 ^a	264.13±16.81 ^a	272.00±9.27 ^a	.142
	Karnozin uygulamasının 5. günü	282.75±38.75 ^a	236.13±14.74 ^b	270.00±12.43 ^a	257.50±20.50 ^{ab}	<0.001
	Karnozin uygulamasının 10. günü	284.25±30.59 ^a	253.00±17.32 ^b	269.13±15.36 ^{ab}	263.88±19.09 ^{ab}	<0.001
Kan glikoz düzeyi	Deney başlangıcında	111.50±16.69 ^a	112.25±27.21 ^a	117.88±21.29 ^a	115.88±18.86 ^a	.923
	Karnozin uygulamasının 1. günü	127.00±25.43 ^a	459.50±93.96 ^b	120.88±29.52 ^a	309.25±80.77 ^c	<0.001
	Karnozin uygulamasının 5. günü	132.38±17.53 ^a	752.00±95.71 ^b	128.13±23.94 ^a	364.00±71.02 ^c	<0.001
	Karnozin uygulamasının 10. günü	137.50±22.89 ^a	637.25±84.67 ^b	120.50±26.21 ^a	469.13±77.99 ^c	<0.001

Aynı satırda yer alan aynı harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir.

Tüm gruplara ait kan glikoz düzeylerine bakıldığında diyabetik gruplardaki sıçanların kan glikoz düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde yükseldiği ($p < 0.001$) saptanmıştır (Tablo 1). Deney başlangıcında ortalama kan glikoz düzeyleri istatistiksel

olarak değerlendirildiğinde; kontrol ve deney grupları arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.923$). Karnozin uygulamasının 1., 5. ve 10. gününde ortalama kan glikoz düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol ve karnozin grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı, fakat kontrol grubuyla kıyaslandığında STZ

ve STZ+karnozin grupları arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). İlâveten STZ+karnozin grubunda ortalama kan glikoz düzeyinin STZ grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlılık seviyesinde farklı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 1).

Çalışma sonunda sıçanlardan alınan böbrek (Şekil 1) ve karaciğer (Şekil 2) doku örneklerinde DNA hasar düzeyleri nötral comet yöntemiyle belirlendi.

Kontrol ve deney gruplarında DNA hasarını tayin ettiğimiz çalışmamızda, kontrol ve deney gruplarında, kontrol grubuna göre STZ grubunun comet parametrelerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görüldü. STZ grubuyla, karnozin ve STZ+karnozin grupları karşılaştırıldığında, antioksidan olarak karnozin uygulanan gruplarda comet parametreleri daha düşüktü (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. Böbrek dokusuna ait comet assay sonuçları.

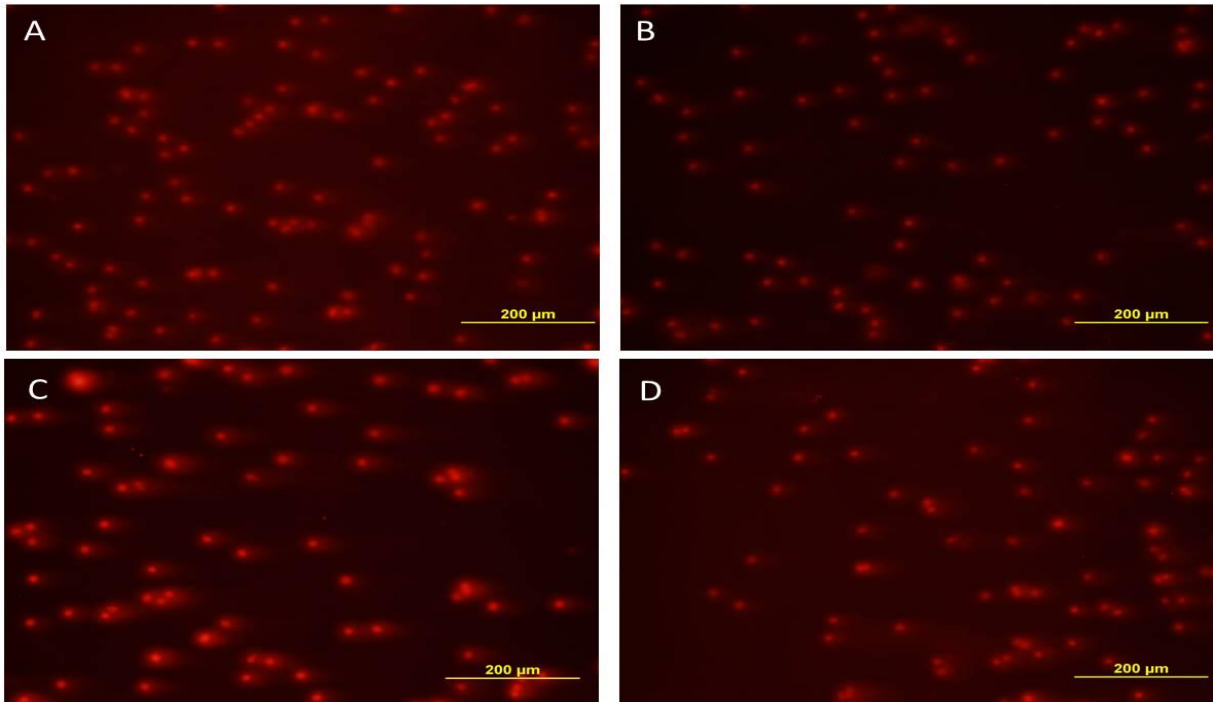
Ölçüm Bölgeleri	Kontrol Ortalama±SD	Karnozin Ortalama±SD	STZ Ortalama±SD	STZ+Karnozin Ortalama±SD	p
Baş uzunluğu (µm)	118.08±15.67 ^a	134.76±13.54 ^b	132.16±18.33 ^b	131.72±22.02 ^b	<0.001
Kuyruk uzunluğu (µm)	17.54±8.29 ^a	44.54±11.59 ^b	87.60±16.82 ^c	61.78±15.13 ^d	<0.001
Comet uzunluğu (µm)	135.60±17.02 ^a	179.30±21.68 ^b	219.76±27.24 ^c	193.50±29.78 ^d	<0.001
Baş DNA (%)	95.54±1.29 ^a	92.52±1.81 ^b	82.32±1.64 ^c	90.46±1.47 ^d	<0.001
Kuyruk DNA (%)	4.46±1.29 ^a	7.48±1.81 ^b	17.68±1.64 ^c	9.54±1.47 ^d	<0.001
Kuyruk momenti	1.16±0.37 ^a	3.50±1.46 ^b	15.48±4.00 ^c	6.64±3.04 ^d	<0.001
Olive kuyruk momenti	2.64±1.04 ^a	5.00±1.61 ^b	13.68±3.51 ^c	7.68±4.73 ^d	<0.001

Aynı satırda yer alan aynı harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir.

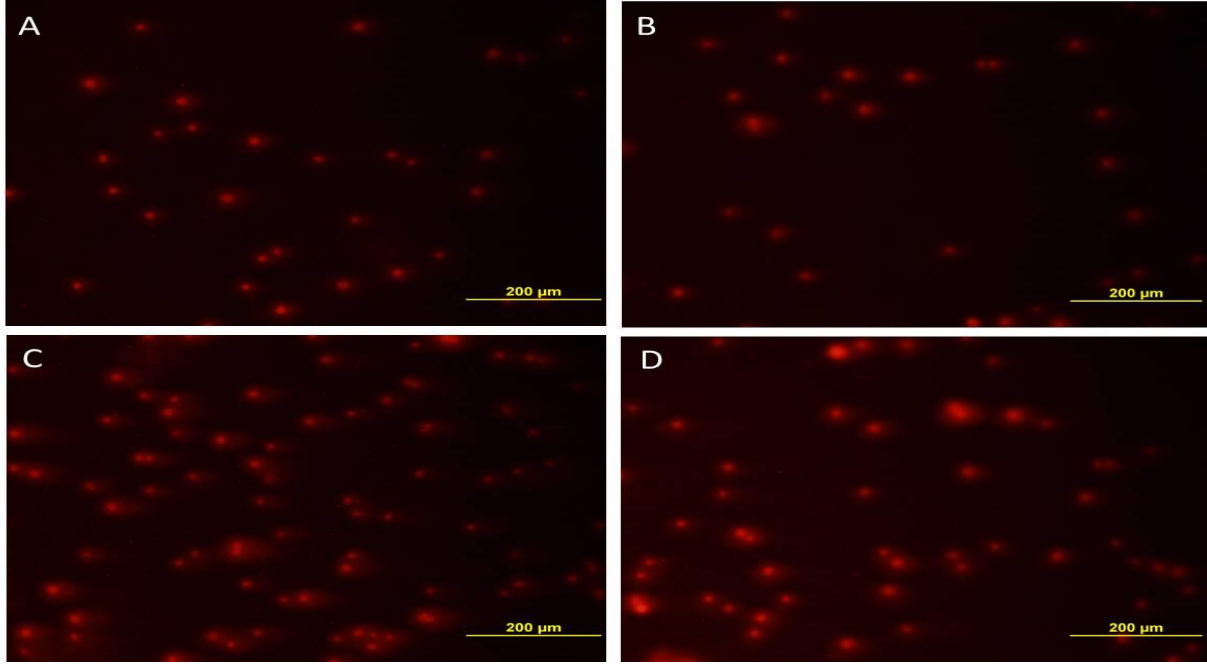
Tablo 3. Karaciğer dokusuna ait comet assay sonuçları.

Ölçüm Bölgeleri	Kontrol Ortalama±SD	Karnozin Ortalama±SD	STZ Ortalama±SD	STZ+Karnozin Ortalama±SD	p
Baş uzunluğu (µm)	131.40±19.93 ^a	136.76±22.09 ^{ab}	146.04±20.41 ^b	139.68±17.37 ^a	.004
Kuyruk uzunluğu (µm)	29.18±7.95 ^a	57.58±17.24 ^b	84.90±17.10 ^c	58.96±12.09 ^b	<0.001
Comet uzunluğu (µm)	160.58±24.40 ^a	194.34±25.43 ^b	230.94±27.11 ^c	198.64±19.99 ^b	<0.001
Baş DNA (%)	96.20±0.90 ^a	92.46±1.96 ^b	85.34±2.24 ^c	90.40±1.52 ^d	<0.001
Kuyruk DNA (%)	3.80±0.90 ^a	7.36±2.13 ^b	14.66±2.24 ^c	9.62±1.49 ^d	<0.001
Kuyruk momenti	1.34±0.47 ^a	6.16±3.17 ^b	12.58±4.47 ^c	5.74±1.98 ^b	<0.001
Olive kuyruk momenti	2.42±0.90 ^a	7.46±2.74 ^b	12.50±3.14 ^c	7.38±1.53 ^b	<0.001

Aynı satırda yer alan aynı harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir.



Şekil 1. Böbrek doku hücrelerine ait comet resimleri ve değerleri **A)** Kontrol tail DNA %4.46, **B)** Karnozin tail DNA %7.48, **C)** STZ tail DNA % 17.68, **D)** STZ+ Karnozin tail DNA % 9.54.



Şekil 2. Karaciğer doku hücrelerine ait comet resimleri ve değerleri **A)**Kontrol tail DNA % 3.8, **B)** Karnozin tail DNA % 7.36, **C)** STZ tail DNA % 14.66, **D)** STZ+ Karnozin tail DNA % 9.62.

Böbrek dokusuna ait baş uzunluğu parametresi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile karnozin, STZ ve STZ+karnozin grupları arasında anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0.001$). Kuyruk ve comet uzunluğu, baş DNA, kuyruk DNA, kuyruk ve olive kuyruk momenti bakımından elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol, karnozin, STZ ve STZ+karnozin grupları arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Karaciğer dokusuna ait baş uzunluğu parametresi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; en yüksek DNA hasarının STZ grubuna ait olduğu belirlendi. STZ grubundaki bu artış kontrol ve STZ+karnozin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık seviyesindeydi ($p<0.001$). Comet assay yöntemiyle baş ve kuyruk DNA ölçümlerinden elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol, karnozin, STZ ve STZ+karnozin grupları arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Ayrıca kuyruk ve comet uzunluğu, kuyruk ve olive kuyruk momenti açısından elde edilen veriler değerlendirildiğinde de; kontrol, STZ ve karnozin grupları arasında anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0.001$). Ancak yapılan analiz sonucunda elde edilen veriler açısından karnozin ve STZ+karnozin grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, pankreasın salgıladığı insülin hormonunun yetersizliği veya etkisizliği nedeniyle oluşan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki değişiklikleri içeren, hiperglisemiyle karakterize, mortalitesi ve morbiditesi yüksek metabolik bir hastalıktır.¹⁵ Diyabetik sıçanlarda hiperglisemi,^{16,17} polidipsi, poliüri ve canlı vücut ağırlığında azalma meydana geldiği bildirilmiştir.¹⁸ STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanların ağırlıklarının ilerleyen günlerle birlikte anlamlı bir şekilde azaldığı yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir.¹⁹⁻²² Bu çalışmada da, STZ grubunda ortalama vücut ağırlığında azalma meydana geldiği belirlendi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde 5. günde STZ grubuyla kontrol ve karnozin grupları arasında, 10. günde ise STZ grubu ile sadece kontrol grubu arasında anlamlılık seviyesinde fark olduğu belirlendi. Bununla birlikte vücut ağırlığı değerlendirildiğinde kontrol ve karnozin grupları arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Böylece karnozin uygulamasının diyabetli sıçanların canlı vücut ağırlığını yükselttiği ve diyabetin lipolitik ve proteolitik etkilerine karşı koruyucu olabileceği düşünüldü.

Literatürde deneysel diyabet modelinin oluşturulmasında kullanılan STZ'nin sitotoksik etkiye sahip olduğu ve pankreatik β hücrelerine karşı spesifik toksisite göstererek β hücrelerinde deformasyona neden olduğu,²³ bunun sonucu

olarak da glikoz oksidasyonunun bozulduğu, insülin sentezinde ve salgılanmasında azalma meydana geldiği bildirilmiştir.²⁴

Literatürde yer alan deneysel diyabet çalışmalarında kan glikoz düzeyinde artış meydana geldiği bildirilmiştir.²⁵⁻²⁹ Mevcut çalışmada da, deney başlangıcından bitimine kadar geçen tüm süreç içerisinde STZ ve STZ+karnozin gruplarında kan glikoz seviyesinde artışın devam ettiği belirlendi. Ancak antioksidan olarak kullanılan karnozinin STZ+karnozin grubunda kan glikoz düzeyini düşürdüğü, bu düşüşün STZ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi.

DNA kolaylıkla zarar görebilen bir moleküldür ve günde yaklaşık olarak on bin defa serbest radikal saldırısına maruz kalmaktadır. DNA'yı hedef alan serbest radikal saldırıları, hücre ölümlerine ve mutasyonlara neden olmaktadır.³⁰ Hidroksil radikalleri çoğunlukla bazlar ve deoksiribozlarla reaksiyona girerken, hidrojen peroksit membranlardan geçip çekirdeğin DNA'sına ulaşarak hücre disfonksiyonuna ve ölümüne neden olabilmektedir.³¹ Diyabetes mellitusta ilerlemiş glikozillenme ürünlerinin DNA'yı etkilemesi sonucunda, DNA zincirinde kırılmalar, kromozomal değişiklikler, DNA'nın replikasyonunda, tamirinde ve transkripsiyonunda bozukluklar oluşmaktadır.³² Kushwaha ve arkadaşları³³ streptozotisine bağlı diyabet oluşturulan sıçanlarda DNA hasarı ve apoptozise karşı enalaprilin koruyucu etkilerini araştırmışlar ve streptozotisin uygulanan DM grubunun karaciğer, kalp ve böbrek dokularında kuyruk uzunluklarının kontrol grubuna göre çok daha fazla olduğunu comet yöntemi ile ortaya koymuşlardır. Ayrıca deneysel hayvan çalışmaları dışında diyabetik hastalara ait DNA hasarının comet yöntemi ile aydınlatıldığı araştırmalarda hasarın artan hiperglisemiye paralel olarak yükseldiği de bildirilmiştir.³⁴⁻³⁷

Antioksidan ajanların, 'pro-oksidan' aktiviteye de sahip olduğu bilinmektedir.³⁸ Bazı antioksidan ajanların in vitro hidrojen peroksit ürettiği bildirilmiştir.³⁹ Bu ajanlar sitotoksik olabilir ve DNA zincir kırılmaları ve baz modifikasyonuna sebep olabilir. Bununla birlikte karnozin aracılı koruyucu etkinin kesin moleküler mekanizmaları hala tam olarak bilinmemesine rağmen;⁴⁰ mevcut çalışmanın karnozin grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek DNA hasarı olduğu belirlendi. Aynı zamanda karnozinin STZ ile

oluşan DNA hasarını azalttığı da tespit edildi. Bu durumda karnozinin STZ ile oluşan DNA hasarına karşı koruyucu etki oluşturabildiğini ancak kendisinin muhtemelen doz bağımlı DNA hasarı oluşturduğunu söyleyebiliriz. STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda serbest radikal üretiminde artış meydana geldiği bildirilmiştir. Serbest radikallerde meydana gelen artış antioksidan savunma bileşenlerini azaltarak, hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve hücre membranında oksidatif hasarın oluşmasına neden olmaktadır.⁴¹

Sonuç olarak; karaciğer ve böbrek dokularında diyabete bağlı olarak DNA hasarının meydana geldiği oluşturduğumuz deneysel diyabet modelinde belirlendi. Karnozinin, diyabete bağlı olarak ortaya çıkan böbrek ve karaciğer dokularındaki hasara karşı iyileştirici etki meydana getirdiği, DNA'da oluşan hasarı azaltarak hücre ve dokuları lipid peroksidasyonunun zararlı etkilerinden koruduğu düşünüldü.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurul Başkanlığının 07.11.2019 tarih ve 19/210 nolu Etik Kurul onayı doğrultusunda planlandı ve uygulandı.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: EB, MB, FCT, TÖ, AY, MÜ, BY, DB. Veri toplama/İşleme: EB, MB, FCT, TÖ, AY, MÜ, BY, DB. Veri analizi ve yorumlama: EB, MB, FCT, TÖ, AY, MÜ, BY, DB. Literatür taraması: EB, MB, FCT, AY. Yazım: EB, AY, MÜ, BY. Gözden geçirme ve düzeltme: EB, AY, MÜ, BY. Danışmanlık: EB.

KAYNAKÇA

1. Jangir RN, Jain, GC. Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions: a review. *Curr Diabetes Rev.* 2014;10(3):147-157.
2. Vural H, Sabuncu T, Arslan SO, Aksoy N. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J Pineal Res.* 2008;31(3): 193-198.
3. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia.* 2008;51(2):216-226.

4. Murata M, Takahashi A, Saito I, Kawanishi S. Site-specific DNA methylation and apoptosis: induction by diabetogenic streptozotocin. *Biochem Pharmacol.* 1999;57(8):881-887.
5. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41(12 Pt 2):1819-1828.
6. Yapışlar H, Aydoğan S. Effect of carnosine on erythrocyte deformability in diabetic rats. *Arch Physiol Biochem.* 2012;118(5):265-272.
7. Bakardijiev A, Bauer K. Biosynthesis, release and uptake of carnosine in primary cultures. *Biochemistry.* 2000;65(7):779-782.
8. Boldyrev AA. Problems and perspectives in studying the biological role of carnosine. *Biochemistry.* 2000;65(7):751-756.
9. Brownson C, Hipkiss AR. Carnosine reacts with a glycosylated protein. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(10):1564-1570.
10. Lee Y, Hsu C, Lin M, Liu K, Yin M. Histidine and carnosine delay diabetic deterioration in mice and protect human low density lipoprotein against oxidation and glycation. *Eur J Pharmacol.* 2005;513(1-2):145-150.
11. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001;50(6):536-546.
12. Mirzakhani N, Farshid AA, Tamaddofard E, Imani M, Erfanparast A, Noroozina F. Carnosine improves functional recovery and structural regeneration after sciatic nerve crush injury in rats. *Life Sciences.* 2018; 215:22-30.
13. Akdağ MZ, Daşdağ S, Cantürk F, Karabulut D, Caner Y, Adalier N. Does prolonged radiofrequency radiation emitted from Wi-Fi devices induce DNA damage in various tissues of rats? *J Chem Neuroanat.* 2016;75 (Pt B):116-122.
14. Akdağ M, Daşdağ S, Cantürk F, Akdağ MZ. Exposure to non-ionizing electromagnetic fields emitted from mobile phones induced DNA damage in human ear canal hair follicle cells. *Electromagn Biol Med.* 2018;37(2):66-75.
15. Altınova A, Aktürk M, Törüner FB, Arslan M. Type 1 Diabetes Mellitus and Insulin Resistance. *Review. Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2007;27(2):220-223.
16. Thang J, Kusaka I, Massey A, Rollins S, Zhang J. Increased Rho. A translocation in aorta of diabetic rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2006;27(5):543-548.
17. Satav JG, Katyare SS. Effect of STZ induced diabetes on oxidative energy metabolism in rat liver mitochondria. A comparative study of early and late effects. *Indian J Clin Biochem.* 2004;19(2):23-31.
18. Jangir RN, Jain GC. Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions: a review. *Curr Diabetes Rev.* 2014;10(3):147-157.
19. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatr Rev.* 2008;29(11):374-384.
20. Ballester J, Muñoz MC, Domínguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodríguez-Gil JE. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH-and LH-linked mechanisms. *J Androl.* 2013;25(5):706-719.
21. Kanter M, Aktas C, Erboga M. Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(3):719-725.
22. Khaki A, Fathiazad F, Nouri M, et al. Beneficial effects of quercetin on sperm parameters in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Phytother Res.* 2010; 24(9):1285-1291.
23. Sajedianfard J, Behroozi Z, Nazifi S, Rajaihan H. The effect of different oral doses of hydroalcoholic extract of silymarin on the blood oxidative stress indicators in streptozotocin induced diabetic rats. *Int J Pept Res Ther.* 2013;19(2):93-98.
24. Sajedianfard J, Behroozi Z, Nazifi S. The effects of a hydroalcoholic extract of Silymarin on serum lipids profiles in streptozotocine induced diabetic rats. *Comp Clin Pathol.* 2014;23(3):779-784.
25. Wainstein J, Ganz T, Boaz M, et al. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *J Med Food.* 2012;15(7):605-610.
26. Ahmadvand H, Noori A, Dehnoo MG, Bagheri S, Cheraghi RA. Hypoglycemic, hypolipidemic and antiatherogenic effects of oleuropein in alloxan-induced Type 1 diabetic rats. *Asian Pac J Trop Dis.* 2014;4(1):421-425.
27. Liu X, Jiang L, Lei L, et al. Carnosine alleviates diabetic nephropathy by targeting GNMT, a key enzyme mediating renal inflammation and fibrosis. *Clinical Science.* 2020;134(23):3175-3193.
28. Karkabounas S, Papadopoulou N, Anastasiadou C, et al. Effects of α Lipic Acid, Carnosine and Thiamine Supplementation in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blind Study. *J Med Food.* 2018;21(12):1197-1203.
29. Vahdatpour T, Nokhodchi, Zakeri-Mlani P, et al. L-leucine-glycine and carnosine dipeptides prevent diabetes induced by multiple lowdoses of streptozotocin in an experimental model of adult mice. *J. Diabetes Investig.* 2019;10(5):1177-1188.
30. Halliwell B, Dizdaroglu M. The measurement of oxidative damage to DNA by HPLC and GC/MS techniques. *Free Radic Res Commun.* 1992;16(2):75-87.
31. Aruoma OI, Halliwell B, Dizdaroglu M. Iron Ion-Dependent Modification of Bases in DNA by the Superoxide Radical-Generating System Hypoxanthine/Xanthine Oxidase. *J Biol Chem.* 1989;264(22): 13024-13028.
32. Türkmen F, Akkuş İ, Büyükbaş S, ve ark. Diabetes Mellitus'da Biyokimyasal Değişiklikler ve Komplikasyonlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 1990;10(1):1-10.
33. Kushwaha S, Vikram A, Jena GB. Protective effects of enalapril in streptozotocin induced diabetic rat: studies of DNA damage, apoptosis and expression of CCN2 in the heart, kidney and liver. *J Appl Toxicol.* 2011;32(9):662-672.
34. Hannon-Fletcher MP, O'Kane MJ, Moles KW, Weatherup C, Barnett CR, Barnett YA. Levels of peripheral blood cell DNA damage in insulin dependent diabetes mellitus human subjects. *Mutat Res.* 2000;460(1):53-60.
35. Blasiak J, Arabski M, Krupa R, et al. DNA damage and repair in type 2 diabetes mellitus. *Mutat Res.* 2004;554(1-2):297-304.
36. Sliwiska A, Blasiak J, Kasznicki J, Drzewoski J. In vitro effect of glioclazide on DNA damage and repair in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Chem Biol Interact.* 2008;173(3):159-165.
37. Kasznicki J, Kosmalski M, Sliwiska A, et al. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Biol Rep.* 2012;39(9):8669-8678.
38. Szeto YT, Collins AR, Benzie IFF. Effects of dietary antioxidants on DNA damage in lysed cells using a modified comet assay procedure. *Mutat Res.* 2002;500(1-2):31-38.
39. Chai PC, Long LH, Halliwell B. Contribution of hydrogen peroxide to the cytotoxicity of green tea and red wines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;304(4):650-654.
40. Peters V, Yard B, Schmitt CP. Carnosine and Diabetic Nephropath. *Curr Med Chem.* 2020;27(11):1801-1812.
41. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes.* 1991;40(4):405-412.

The Relationship of Vitamin D Levels with Disease Severity, Balance, and Falls in Parkinson's Disease

Parkinson Hastalığında D Vitamini Düzeyinin Hastalık Şiddeti, Denge ve Düşme ile İlişkisi

Merve Damla KORKMAZ¹ 

ÖZ

Amaç: Parkinson hastalığında serum D vitamini düzeyleri ile hastalık şiddeti, denge sorunları, düşme ve düşme korkusu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif, kesitsel olarak tasarlandı. Çalışmaya 45-80 yaş arası Parkinson hastaları ile sağlıklı kontroller dahil edildi. Çalışmanın sonuç ölçütleri, serum 25(OH) D vitamini seviyeleri, Hoehn&Yahr Ölçeği (HY), Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği-III (BPHDÖ-III), Berg denge ölçeği (BDÖ), Tinetti testi (TT) ve Uluslararası Düşme Etkinliği Ölçeği (DEÖ-U) idi.

Bulgular: Çalışmaya Parkinson hastalığı (PH) olan yetmiş iki katılımcı ve altmış sağlıklı kontrol dahil edildi. Ortalama 25(OH) D vitamini düzeyi PH grubunda 17.8 ± 8.2 ng/ml, kontrol grubunda ise 22.2 ± 9.7 ng/ml idi. Gruplar arasında 25(OH) D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.005$). PH grubundaki katılımcılar, HY ölçeğine göre iki gruba ayrıldı (Erken evre grubu: Evre 1-2; İleri Evre grubu: Evre 3-4). Ortalama 25(OH) D vitamini düzeyi erken evre grupta 18.6 ± 7.8 ng/ml iken ileri evre grupta 16.5 ± 8.8 ng/ml idi. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.299$). Pearson analiz sonuçlarına göre PH grubunda, 25(OH) D vitamini düzeyleri, HY evreleri, BDÖ, TT, DEÖ-U ve BPHDÖ-III arasında korelasyon yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: PH'da serum D vitamini düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü. Ancak PH'da serum D vitamini düzeyleri ile hastalık şiddeti, denge sorunu ve düşme korkusu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: düşme korkusu; nörodejenerasyon; postüral instabilite; vitamin D eksikliği

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the relationship between serum vitamin D levels with disease severity, balance problems and fear of falling in Parkinson's disease.

Materials and Methods: This was a retrospective, cross-sectional study. Participants with Parkinson's disease and healthy controls aged 45-80 years were included in the study. The outcomes of the study were serum 25(OH) vitamin D levels, Hoehn&Yahr Scale, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III, Berg balance scale, Tinetti test, and International Falls Efficacy Scale scores.

Results: Seventy-two participants with Parkinson's disease and sixty healthy controls were included in the study. The mean 25(OH) vitamin D level was 17.8 ± 8.2 ng/ml in the PD group, while it was 22.2 ± 9.7 ng/ml in the control group. There was a statistically significant difference in terms of 25(OH) vitamin D levels between the groups ($p=0.005$). The participants in the PD group were divided into two groups according to the HY scale scores (Early-stage group: Stage 1-2; Advanced-Stage group: Stage 3-4). The mean 25(OH) vitamin D level was 18.6 ± 7.8 ng/ml in the early-stage group, it was 16.5 ± 8.8 ng/ml in the advanced-stage group. No statistically significant differences were identified in both groups ($p=0.299$). There was no correlation between 25(OH) vitamin D levels, HY stages, BBS, TT, FES-I, and UPDRS-III in PD group ($p>0.05$).

Conclusion: Vitamin D levels were lower in PD than that in healthy controls. However, no significant relationship was found between vitamin D levels and disease severity, balance problem, and fear of falling in PD.

Keywords: fear of falling; neurodegeneration; postural instability; vitamin D deficiency

Received: 06.12.2021; Accepted: 24.03.2022

¹ Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Istanbul, Türkiye.

Corresponding Author: Merve Damla Korkmaz, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Istanbul, Türkiye. e-mail: mervedml@gmail.com

How to cite: Korkmaz MD. The relationship of vitamin D levels with disease severity, balance, and falls in Parkinson's disease. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):255-260. DOI: 10.46332/aemj.1033448

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by bradykinesia, resting tremor, rigidity, and postural instability. These motor symptoms are thought to be caused by the loss of dopaminergic cells in the basal ganglia.¹

Vitamin D is a secosteroid that is associated with calcium homeostasis, bone health, and also muscular, endocrine, immune, and central nervous systems.^{1,2} It is known that the enzyme that converts vitamin D to the active form and the vitamin D receptors are present in the human brain.³ Recent studies demonstrated the role of vitamin D in neurodegenerative diseases. Neuroprotective factors regulate nerve growth or protect the nerves against cytotoxicity.⁴ According to several studies, 1.25(OH)₂D₃ regulates the synthesis of Neurotrophin-3 (NT3) and glial cell line-derived growth factor (GDF).^{5,6} Additionally, 1.25(OH)₂D₃ has a direct effect on neural stem cells which differentiate into neurons, oligodendrocytes, and astrocytes.⁶

The relationship between PD and low serum vitamin D level is contradictory. Considering the aforementioned mechanisms, vitamin D may slow down the progression of PD.⁷ Lv et al. reported that PD patients had lower mean serum 25 (OH) vitamin D levels than healthy controls, and vitamin D deficiency increased the risk of PD.⁸ Contrary, in a Mendelian randomization study, it was found that there was no clear relationship between low 25 (OH) vitamin D concentration with risk of PD.⁹

Impairment of the balance and falls cause morbidity and mortality in PD.¹⁰ It is a fact that vitamin D has a positive effect on balance and gait in older adults.^{11,12} However, there are limited studies that demonstrate the correlation between fear of falling and balance problems with low serum vitamin D levels in patients with PD. In the present study, it was aimed to demonstrate the effect of serum 25 (OH) vitamin D levels on disease severity, balance and fear of falling in PD.

MATERIALS and METHODS

Study Design and Participants

A retrospective, cross-sectional study was conducted in an outpatient clinic in a hospital. The study protocol was reviewed and approved by the ethics committee of the Kanuni Sultan Suleyman training and Research Hospital. (Date 26.11.2021 and No. KAEK/2021.11.287).

Participants with PD aged 45-80 years who were admitted to the Physical Medicine and Rehabilitation Outpatient Clinic were recruited for the study. Healthy controls with the same demographic characteristics were also included in the study. The inclusion criteria were determined as participants aged 45-80 years, diagnosed with PD before admission to the outpatient clinic, and not receiving vitamin D supplementation in the last 6 months. Participants who did not respond to dopaminergic treatment, had serious comorbidities, had a history of disease affected the underlying vitamin D synthesis (Paget's disease, primary hyperthyroidism, renal disease, cancer, etc.) and received vitamin D, bisphosphonate, estrogen, and calcitonin treatment in the last 6 months were excluded from the study.

Outcome Measures

All files between January 2020 and September 2021 were scanned. Participants who met the inclusion criteria were included in the study. Their demographic characteristics and treatment history were obtained.

Disease severity was evaluated by Hoehn & Yahr Scale. This scale is used for staging the motor functions in PD. According to the scale, Stage 1 shows unilateral involvement without functional impairment, Stage 2 shows bilateral involvement without balance impairment, Stage 3 is a mild-to-moderate disease with mild deterioration in balance, Stage 4 shows advanced disease and difficulty to walk, and Stage 5 shows using a wheelchair or being bedridden.¹³

The motor examination section (Part III) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) was used for clinical staging. This is a clinical rating scale for PD that

was first created in the 1980s and is widely used. It was revised by the Movement Disorders Society in 2001.^{14,15}

Gait, balance and fall risk assessment of the participants were evaluated with the Berg Balance Scale (BBS) and the Tinetti Test (TT). BBS was created to assess balance and determine the fall risk in older adults. It consists of 14 items that directly evaluate performance. Each item is scored between 0-4 points. The highest score is 56 points. A score of 0-29 indicates that the balance is unstable, 21-40 indicates an acceptable balance, and 41-56 shows that the balance is at a good level.¹⁶ Sahin et al. performed the Turkish validity and reliability study of the scale.¹⁷

TT is designed to determine the fall risk. There are 13 items for the assessment of balance and 9 items for the assessment of gait. Impairment in gait and balance is seen as a decrease in the total TT score.¹⁸

Fear of falling was measured with the International Falls Efficacy Scale (FES-I). The scale assesses physical and social activities which may cause the possibility of falling. A high score reflects the increased fear of falling.¹⁹ The Turkish validation study of the scale was performed.²⁰

25 (OH) vitamin D levels were measured on the Cobas® 8000 (Roche, Basel, Switzerland) with the ECLIA method. Elecsys Vitamin D total II Kit was used. According to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline, serum 25 (OH) vitamin D levels <20 ng/ml were considered as deficiency, the values between 21-29 ng/ml were classified as insufficiency, and 30-100 ng/ml were sufficient level.²¹ Calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, creatinine, blood urea nitrogen, thyroid-stimulating hormone, and parathormone levels of the participants at the time of admission to the outpatient clinic were also investigated.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS software, version 23.0 (Statistics for MacOs, IBM Corp., Armonk, NY, USA). The normality of distribution was determined using histograms and the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive statistics of data were used to determine the mean (standard deviation values) in parametric variables and median (minimum and maximum

values) in non-parametric variables. For inter-group analysis, the independent samples t-test was used. Bivariate associations were determined using the Chi-square test for categorical variables. Spearman or Pearson analyses were used for correlation analysis depending on the distribution of the variables. For the sample size, the confidence interval was 95%, and p-values of <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

One hundred and two participants with PD who presented to the outpatient clinic were evaluated for eligibility. Seventy-two participants with PD met the inclusion criteria, and sixty healthy controls were included in the study. In PD group, thirty-four participants (47.2%) were female and thirty-eight (52.8%) were male. In the control group (C), thirty-two participants (53.3%) were female, and twenty-eight (46.7%) were male. Demographic data and clinical characteristics of the participants in PD and C groups are shown in Table 1.

Table 1. Demographic data and clinical characteristics of the participants.

Variables	PD group (n=72)	C group (n=60)	p
Age			
Mean (SD)	67.4 (8.3)	61.1 (8.5)	0.552
Gender n(%)			
Female	34 (47.2%)	32 (53.3%)	0.899
Male	38 (52.8%)	28 (46.7%)	
BMI			
Mean (SD)	29.0 (4.5)	29.9 (3.7)	0.135
25 (OH) Vitamin D (ng/mL)			
Mean (SD)	17.8 (8.2)	22.2 (9.7)	0.129
HY Scale n(%)			
Stage 1	12 (16.7%)	-	
Stage 2	33 (45.8%)		
Stage 3	16 (22.3%)		
Stage 4	11 (15.2%)		
Stage 5	-		
UPDRS-III			
Mean (SD)	23.3 (9.3)	-	
BBS			
Mean (SD)	38.6 (12.5)	-	
TT			
Mean (SD)	18.7 (6.4)	-	
FES-I			
Mean (SD)	28.1 (13.9)	-	

PD: Parkinson's disease, C: control, SD: standard deviation, BMI: Body-mass index, HY: Hoehn & Yahr, UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III, BBS: Berg balance scale, TT: Tinetti test, FES-I: International falls efficacy scale; p<0.05 is considered as significant for homogeneity test (Levene test).

The 25 (OH) vitamin D levels were below 20 ng/ml in 65.3% of the participants with PD. It was observed that the 25(OH) vitamin D levels were below 10 ng/ml in 19.4% of them. The mean vitamin D level was 17.8 ±8.2 ng/ml in PD group, while it was 22.2 ±9.7 ng/ml in C group. There was a statistically significant difference in terms of 25 (OH) vitamin D levels between the groups (p=0.005).

When the disease severity in PD group was evaluated clinically according to the HY scale, 12 participants (16.7%) were at Stage 1, 33 of them (45.8%) were at Stage 2, 16 (22.3%) were at Stage 3, and 11 (15.2%) were at Stage 4.

The participants in PD group were divided into two groups according to the HY scale (Early-stage group: Stage 1-2; Advanced-Stage group: Stage 3-4). The demographic characteristics, the scores of UPDRS-III, BBS, TT, and FES-I, and the mean 25(OH) vitamin D levels were homogenously distributed between the two groups (Table 2). The mean 25(OH) vitamin D level was 18.6 ± 7.8 ng/ml in early-stage group, whereas it was 16.5 ± 8.8 ng/ml in advanced-stage group. Upon the comparison of the 25(OH) vitamin D levels according to disease severity stages, no statistically significant differences were identified in both groups (p=0.299). Additionally, when the 25 OH) vitamin D levels were categorized into three groups according to the Endocrin Society Clinical Practice Guideline, there was no significant relationship between vitamin D groups and HY stages (p>0.05) (Table 3).

Table 2. Clinical characteristics according to disease severity in PD group.

Variables	HY stage 1-2	HY stage 3-4	p ^a	p ^b
Age				
Mean (SD)	66.7 (8.7)	68.7 (7.6)	0.156	0.338
Gender (%)				
Female	23 (51.1%)	11 (40.7%)	0.393	0.401
Male	22 (48.9%)	16 (59.3%)		
BMI				
Mean (SD)	28.9 (4.2)	29.1 (5.0)	0.096	0.096
BBS				
Mean (SD)	42.1 (12.4)	32.8 (10.5)	0.390	0.002
TT				
Mean (SD)	21.3 (5.1)	14.7 (6.0)	0.575	<0.001
UPDRS-III				
Mean (SD)	18.5 (7.2)	31.3 (6.2)	0.705	<0.001
FES-I				
Mean (SD)	22.6 (11.4)	37.1 (13.3)	0.249	<0.001
25 (OH) Vitamin D				
(ng/mL)				
Mean (SD)	18.6 (7.8)	16.5 (8.8)	0.299	0.299

HY: Hoehn & Yahr, SD: standard deviation, UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III, BBS: Berg balance scale, TT: Tinetti test, FES-I: International falls efficacy scale; p^a<0.05 is considered as significant for homogeneity of the variables (Levene test); p^b<0.05 is considered as significant for between group analysis (student's t test).

Table 3. The ranges of 25 (OH) vitamin D levels of the participants according to HY scale.

Parameters	25 (OH) Vitamin D levels			Total
	<20 ng/ml	21-30 ng/ml	31-100 ng/ml	
HY stage 1-2 n(%)	29 (64.4%)	11 (24.4%)	5 (11.1%)	45 (100%)
HY stage 3-4 n(%)	18 (66.7%)	6 (22.2%)	3 (11.1%)	27 (100%)
Total	47 (65.3%)	17 (23.6%)	8 (11.1%)	72 (100%)

Chi-square, p>0.05, HY: Hoehn & Yahr.

According to the Pearson analysis results, there was no correlation between 25 (OH) vitamin D levels, HY stages, BBS scores, TT scores, FES-I scores, and UPDRS-III scores in PD group (Table 4).

Table 4. Correlations between serum 25(OH) vitamin D levels and other variables.

Variables	HY scale	TT	BBS	UPDRS-III	FES-I
25 (OH) Vitamin D					
r	-.072	.146	.084	-.118	-.066
p	.550	.222	.480	.323	.584

HY: Hoehn & Yahr, UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III, BBS: Berg balance scale, TT: Tinetti test, FES-I: International falls efficacy scale; r: correlation coefficient, p: probability value for correlations (Spearman correlation analysis).

DISCUSSION

The effect of 25 (OH) vitamin D levels on disease severity, balance, and fear of falling in PD were evaluated in this study.

In recent studies, vitamin D levels in PD were found to be lower than those in the normal population.^{8,22-24} Bradykinesia, fear of falling as a result of deterioration in balance and coordination, decreased muscle strength, and immobility reduce sunlight exposure and may cause vitamin D deficiency in PD.^{22,25} In the present study, similarly, vitamin D levels were significantly lower in PD compared to healthy controls. In a cross-sectional study, it was found that the prevalence of vitamin D deficiency was 54.1% in PD.²⁵ Van den Bos et al. reported that 56.2% of PD patients had vitamin D deficiency.²² In the present study, 65.3% of the participants with PD had vitamin D deficiency. Serum 25 (OH) vitamin D levels were below 10 ng/ml in 19.4% of them. This result may be related to the fact that the participants were not questioned about sunlight exposure, diet, and gastrointestinal problems. Additionally, the seasonal changes may affect the vitamin D levels.²² Vitamin D deficiency is more common in Turkish population.²⁶ Çalış et al. found vitamin D levels being below 10 ng/ml in 46% of participants with PD.²⁷ Compared to the results, the lower rate in the current study

may be associated with differences in the geographic region.

The disease severity in PD is measured with the HY scale and UPDRS.^{13,14} Several studies were reported the inverse relationship between HY scale and mean serum 25(OH) vitamin D levels.^{7,25} In the present study, although there was a decrease in vitamin D levels as the HY stage increased, no significant relationship was found between disease stages in PD and vitamin D levels.

Progressive functional limitations, such as postural instability and gait disturbance in PD, lead to impaired balance and increased fall risk.²⁸ Few studies showed that vitamin D deficiency affected muscle mass and performance, balance, and fall risk in older adults.^{29,30} In a cross-sectional study, a positive correlation was found between mean serum 25(OH) vitamin D levels and automatic postural response in PD.¹⁰ In another study, it was stated that there was an increase in the frequency of falls in PD compared to the normal population. PD patients did not go out because of the fear of falling; thus, it resulted in a further decrease in vitamin D levels.²⁵ Furthermore, vitamin D deficiency increases the fall risk and balance problems.³⁰ According to the current study, it was observed that as the disease severity increased, there was an increase in balance problems and fear of falling. However, no significant relationship was found between serum vitamin D levels and balance and fear of falling.

According to the results of the study, reporting the lower vitamin D levels in PD patients is important for considering vitamin D supplementation in these patients. Furthermore, the strength of this study is that it will inspire further studies evaluating the effect of vitamin D supplementation on balance, fear of falling, and fall risk in PD.

This study has some limitations. First of all, it was designed retrospectively. Secondly, the physical activity levels of the participants and the seasonal situation at the time they applied to the clinic are not known. Thus, the level of vitamin D synthesis may be affected by these parameters.

Serum vitamin D levels were lower in PD than those in healthy controls. However, no significant relationship was

found between vitamin D levels and disease severity, balance problem, and fear of falling in PD. Further studies with a large number of participants are needed.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

A retrospective, cross-sectional study was conducted in an outpatient clinic in a hospital. Study protocol İstanbul S. B. Ü. It was reviewed and approved by the ethics committee of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital (Date 26.11.2021 and No. KAEK/2021.11.287).

Authors' Contributions

Concept/Design: MDK. Data Collection and/or Processing: MDK. Data analysis and interpretation: MDK. Literature Search: MDK. Drafting manuscript: MDK. Critical revision of manuscript: MDK.





REFERENCES

1. Peterson AL. A review of vitamin D and Parkinson's disease. *Maturitas*. 2014;78(1):40-44.
2. Fullard ME, Duda JE. A Review of the Relationship Between Vitamin D and Parkinson Disease Symptoms. *Front Neurol*. 2020;11:454.
3. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21-30.
4. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100-105.
5. Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res*. 1991;28(1):110-114.
6. Shirazi HA, Rasouli J, Ciric B, Rostami A, Zhang GX. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. *Exp Mol Pathol*. 2015;98(2):240-245.
7. Rimmelzwaan LM, van Schoor NM, Lips P, Berendse HW, Eekhoff EM. Systematic Review of the Relationship between Vitamin D and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2016;6(1):29-37.
8. Lv Z, Qi H, Wang L, et al. Vitamin D status and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2014;35(11):1723-1730.
9. Larsson SC, Singleton AB, Nalls MA, Richards JB. No clear support for a role for vitamin D in Parkinson's disease: A Mendelian randomization study. *Mov Disord*. 2017;32(8):1249-1252.
10. Peterson AL, Mancini M, Horak FB. The relationship between balance control and vitamin D in Parkinson's

- disease-a pilot study. *Mov Disord.* 2013;28(8):1133-1137.
11. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):315-322.
 12. Sahin Alak ZY, Ates Bulut E, Dokuzlar O, Yavuz I, Soysal P, Isik AT. Long-term effects of vitamin D deficiency on gait and balance in the older adults. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3756-3762.
 13. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004;19(9):1020-1028.
 14. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord.* 2007;22(1):41-47.
 15. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 2003;18(7):738-750.
 16. Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JI. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehabil Med.* 1995;27(1):27-36.
 17. Sahin F, Yilmaz F, Ozmaden A, Kotevolu N, Sahin T, Kuran B. Reliability and validity of the Turkish version of the Berg Balance Scale. *J Geriatr Phys Ther.* 2008;31(1):32-37.
 18. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34(2):119-126.
 19. Yardley L, Beyer N, Hauer K, Kempen G, Piot-Ziegler C, Todd C. Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). *Age Ageing.* 2005;34(6):614-619.
 20. Ulus Y, Durmus D, Akyol Y, Terzi Y, Bilgici A, Kuru O. Reliability and validity of the Turkish version of the Falls Efficacy Scale International (FES-I) in community-dwelling older persons. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54(3):429-433.
 21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930.
 22. Van den Bos F, Speelman AD, van Nimwegen M, et al. Bone mineral density and vitamin D status in Parkinson's disease patients. *J Neurol.* 2013;260(3):754-760.
 23. Evatt ML, DeLong MR, Kumari M, Auinger P, McDermott MP, Tangpricha V. High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2011;68(3):314-319.
 24. Wang J, Yang D, Yu Y, Shao G, Wang Q. Vitamin D and Sunlight Exposure in Newly-Diagnosed Parkinson's Disease. *Nutrients.* 2016;8(3):142.
 25. Gökşenoğlu G, Topal K, Paker N, Buğdaycı D, Kesiktaş N. Vitamin D deficiency and related factors in Ambulatory Patients with Mild To Moderate Parkinson's Disease. *Turk Geriatri Derg.* 2017;20(4):289-295.
 26. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Turk J Osteoporos.* 2014;20(2):71-74.
 27. Çalış HT, Sütbeyaz ST, Sunkak S, et al. Parkinson Hastalarında D Vitamini Düzeyinin Osteoporotik Kırıklar ve Postür Bozukluğu ile İlişkilendirilmesi. *Turk J Osteoporos.* 2017;23:16-20.
 28. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2017;13(11):689-703.
 29. Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:313-316.
 30. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D in geriatric patients. *Internist (Berl).* 2020;61(6):535-540.

Kuersetinin İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Investigation of the Effect of Quercetin on Human Breast Cancer Cell Line

Münevver BARAN¹  Özge GÖKTEPE^{2,3}  Gözde Özge ÖNDER^{2,3}  Zeynep Burçin GÖNEN³ 

Arzu YAY^{2,3} 

ÖZ

Amaç: Meme kanseri, farklı epigenetik değişiklikler ve genetik mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan yaygın bir kanserdir. Doğal olarak oluşan Kuersetin, antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-kanser özellikler sergileyen ve çok sayıda hücre içi hedefi yöneten bir flavonoid'dir. Bu çalışma da, MCF-7 meme kanseri hücre hattında Kuersetinin apoptoz /otofaji süreçleri üzerine olası etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Araçlar ve Yöntem: Kuersetinin IC50 değerini 3-4.5-dimetil-tiyazolil-2.5-difeniletrozolyum bromid (MTT) analiz ile belirlemek için MCF-7 meme kanseri hücre hattına farklı konsantrasyonlar da ve sürelerde (24, 48 ve 72. saatte) kuersetin uygulandı ve gruplar oluşturuldu. Kontrol grubu; hiç bir uygulama yapılmayan grup, Kuersetin 1; kuersetinin IC50 dozunun uygulandığı grup, Kuersetin 2; kuersetin'in IC50 dozunun yarısının uygulandığı grup, D 1; kuersetin 1 grubunda kuersetin hazırlanmasında kullanılan DMSO oranının uygulandığı grup ve D 2; kuersetin 2 grubun da kuersetin hazırlanmasında kullanılan DMSO oranının uygulandığı grup. Kuersetinin apoptotik etkisini değerlendirmek için TUNEL boyama yöntemi kullanılırken, otofajik etkisini ortaya çıkarmak için LC3/2 ve Beklin-1 immünofloresan boyama yöntemi uygulandı.

Bulgular: Kuersetinin hücreler üzerine etkisine bakıldığında, hücre canlılığının doz ve zamana bağlı olarak inhibe olduğu görüldü. Bunun yanında otofaji belirteçleri olan Beklin-1 ve LC3/2 immunreaktivitesinin de arttığı gözlemlendi.

Sonuç: Sonuç olarak, kuersetinin apoptoz ve otofaji yolları ile MCF-7 meme kanseri hücrelerini ölüme götürdüğü gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: apoptoz; kuersetin; MCF-7 hücre hattı; otofaji

ABSTRACT

Purpose: Breast cancer is a common cancer that occurs due to different epigenetic changes and genetic mutations. Naturally occurring Quercetin is a flavonoid that exhibits antioxidant, anti-inflammatory and anti-cancer properties and manages multiple intracellular targets. In this study, it was aimed to investigate the possible effect of Quercetin on apoptosis/autophagy processes in MCF-7 breast cancer cell line.

Materials and Methods: Quercetin was applied to MCF-7 breast cancer cell line at different concentrations and times (24, 48 and 72 hours) to determine the IC50 value of quercetin by 3-4.5-dimetil-tiyazolil-2.5-difeniletrozolyum bromid (MTT) analysis, and groups were formed. Control group; no treatment group, Quercetin 1; IC50 dose of quercetin administered group, Quercetin 2; group in which half the IC50 dose of quercetin was administered, D 1; In the quercetin 1 group, the DMSO ratio used in the preparation of the quercetin was applied, and D 2; In the quercetin 2 group, the DMSO ratio used in the preparation of the quercetin was applied, While TUNEL staining method was used to evaluate the apoptotic effect of quercetin, LC3/2 and Beclin-1 immunofluorescence staining method was applied to reveal its autophagic effect.

Results: When the effect of quercetin on cells was examined, it was observed that cell viability was inhibited depending on dose and time. In addition, it was observed that the autophagy markers Beclin-1 and LC3/2 immunoreactivity increased, too.

Conclusion: In conclusion, it was observed that quercetin led to death of MCF-7 breast cancer cells through apoptosis and autophagy pathways.

Keywords: apoptosis; autophagy; MCF-7 cell line; quercetin

Gönderilme tarihi: 06.10.2021; Kabul edilme tarihi: 29.03.2022

¹ Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Bilimler Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

² Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

³ Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Münevver Baran, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Bilimler Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye. e-posta: b.munevver@hotmail.com

Makaleye atf için: Baran M, Göktepe Ö, Önder GÖ, Gonen ZB, Yay A. Kuersetinin insan meme kanseri hücre hattı üzerine etkisinin incelenmesi. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):261-269. DOI: 10.46332/aemj.1005558

GİRİŞ

Meme kanseri, yüksek malignite ve mortalite açısından önemli bir kanser çeşididir.¹ Meme kanserinde tedaviye yönelik olarak cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi yöntemleri kullanılmakla birlikte ölüm oranı halen yüksek seviyelerdedir.²

Meme kanseri çeşitli morfolojik, histopatolojik ve prognostik özelliklere sahip olmasıyla oldukça heterojen bir hastalık grubu olmasından dolayı tedavilere farklı şekillerde cevap vermektedir.³ Tedaviye yanıtı arttırmak için meme kanserinin özelliklerinin belirlenmesi ve özgün ilaçların geliştirilmesi hastalığın prognozu açısından önemlidir.⁴

Hastalıkların tedavisinde kullanılan doğal ürünler ve bunların türevleri malign bozuklukların önlenmesinde fitokimyasalların önemini kanıtlamıştır.⁵ Çeşitli kanser türlerine karşı kullanılan fitokimyasallar anti-kanser özelliklere sahiptir.⁶ Birçok bitkinin içeriğinde bulunan Flavonoidler, düşük moleküler ağırlığa sahip polifenolik bileşiklerdendir.⁷ Bu bileşikler, kanserojen sürecin belirli aşamalarına müdahale edebilir, hücre proliferasyonunu inhibe edebilir ve çeşitli kanser hücrelerinde apoptozu indükleyebilir.⁸ Bu nedenle bilimsel çalışmaların çoğunluğu biyoyararlılığı oldukça yüksek olan kuersetin molekülü ile yapılmaktadır.⁹ Kuersetin lipofilik olduğundan, hücre zarları geçebilir ve birçok hücre içi yolağı tetikleyebilir.¹⁰ Çeşitli doğal biyoaktif moleküllerin varlığının yanı sıra, etkili kanser tedavisinin hala geliştirilmesi gerekmektedir. Dahası, etkili bir tedaviyi tasarlamak için, bu tür doğal moleküllerin tanınmış hücre hedefleriyle etkileşimlerini anlamak çok önemlidir. Hem in vivo ve hem de invitro çalışmalarla, Kuersetinin meme dahil çeşitli kanser hücrelerinde inhibe edici etkisi gösterilmiştir.¹¹ MCF-7 meme kanseri hücre hattı sıklıkla klinik öncesi araştırmalarda tercih edilmektedir.¹² MCF-7 hücreleri, östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanseri hücre hattı olup değişen nükleer reseptör ekspresyon seviyeleri ile farklı östrojen reseptörü pozitif olan tümör sınıflarını temsil etmektedir.¹³

Önemli anti-tümör aktiviteye sahip olan Kuersetinin hücre içi hedeflerinin farklı moleküler yollara sahip olduğuna inanılırken, bu aktivitenin tam mekanizmaları net değildir.¹⁰ Otofajiyi ve apoptozu doğal ürünlerle hedeflemek,

çeşitli bozuklukların önlenmesi ve tedavisi için potansiyel bir terapötik strateji olarak kabul edilir. Birkaç çalışma, kuersetinin anti-kanser etkilerinin, kanser hücrelerinde ve ksenograf modellerinde otofaji ve apoptozu indüklemeye kabiliyetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁴⁻¹⁸ Kuersetinin apoptozu tetikleyen etkilerini gösteren bu çalışmalarla birlikte, moleküler hedeflerini belirlemek için Kuersetinin farklı apoptotik yollar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar devam etmektedir. Literatürdeki mevcut bilgilere ek olarak bu çalışma ile MCF-7 meme kanseri hücre hattında apoptoz ve otofaji mekanizmaları üzerine Kuersetinin olası etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Hücre Kültürü

MCF-7 hücre hattının kültürü için Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) besiyerinin içerisine %10 Fetal Sığır Serum (FBS), %1 L-Glutamin ve Penisilin Streptomisin ilave edildi. 25 cm²'lik flasklardaki taze besiyerine ekilen hücreler 37°C'lik nemli atmosfere sahip %5 CO₂ içeren nemli ortam içeren inkübatör içinde yeterli yoğunluğa ulaşana kadar büyütüldü. Daha sonra tripsin ilave edilerek pasajlama protokolü uygulandı. Hücreler tekrar besiyeri ile süspansiyon halinde bir araya getirildi ve flaslara ekilerek aynı atmosferde büyütülmeye devam edildi.

Kuersetinin Hazırlanması

Kuersetin (Sigma Aldrich) DMSO'da çözdürüldü ve hazırlanan 10mM'lık stok çözeltisi filtreden geçirilerek steril hale getirildi. Uygulamada doz belirlemek için kullanılacak olan kuersetin çözelti besiyeri ile seyreltilerek hazırlandı.

MTT Hücre Canlılık Testi

Hücre kültüründe ilaç uygulamaları çalışmalarında sitotoksik ya da proliferatif etkileri belirlemek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır.¹⁹

Kuersetinin IC₅₀ (hücrelerin %50'nin öldüğü konsantrasyon) dozunun belirlenmesi amacıyla MTT hücre canlılık testi uygulandı. Bu amaçla, kuersetin dozları 5 µM, 10 µM, 15 µM, 20 µM ve 40 µM olarak belirlendi.²⁰ Aynı zamanda uygulanan dozların zamana bağlı etkisini görmek

için 24, 48 ve 72. saatler analiz edildi. Öncelikle yeterli sayıda 96 kuyucuklu plakaya 3×10^3 hücre/kuyu olacak şekilde hücre ekimi yapıldı. Belirlenen dozlar üç farklı kuyuya olacak şekilde uygulandı. Kontrol grubuna hiçbir ilaç uygulanmadı. Belirlenen süre sonunda ilgili plakada ki hücreler üzerine 10µl MTT solüsyonu eklenip, 4 saat süreyle 37°C'lik, %5 CO₂'li nemli atmosferde inkübasyona bırakıldı. MTT solüsyonu dökülerek hücrelerin üzerine DMSO eklenmiştir. Plakalardaki renk değişimi absorbans değerleri 570 nm dalga boyunda olan spektrofotometre ile okunmuştur. Böylelikle Kuersetinin MCF 7 hücre hattındaki hücrelerin canlılığı üzerine dozun (IC50 değeri) etkisi ve etkinlik zamanı belirlendi ve ardından çalışma için gruplar oluşturuldu;

Kontrol grubu: İlaç uygulaması yapılmayan hücre hattı grubu, Kuersetin 1 grubu: Hücrelere üzerine Kuersetinin IC50 dozunun uygulandığı grup, Kuersetin 2 grubu: Kuersetinin belirlenen IC50 dozunun yarısının uygulandığı grup, D 1 grubu: Kuersetin 1'in hazırlanmasında kullanılan DMSO oranının uygulandığı grup ve D 2 grubu: Kuersetin 2'nin hazırlanmasında kullanılan DMSO oranının hücrelere uygulandığı grup.

24 kuyucuklu platalere hücre ekimi yapıldıktan sonra belirlenen dozlarda kuersetin ve DMSO eklenerek 24 saat inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklar DPBS ile iki kez yıkandı ve hazırlanan formaldehit solüsyonu ile tespit işlemi yapıldı.

TUNEL Boyama Metodu

Apoptozu değerlendirmek için TUNEL (terminal deoxynucleotide transferase-mediated 2'-deoxyuridine 5'-triphosphate nick end labeling) boyamasında ApopTag® Fluorescein In Situ Apoptosis Detection Kit'i (EMD Millipore, Darmstadt, Germany) kullanıldı ve Datasheet üzerindeki talimatlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Hücre ekilmiş yuvarlak lameller buffer ile yıkandı, equilibration buffer da bekletildikten sonra yıkamadan TUNEL karışımı ile 1 saat inkübasyona bırakıldı. Sonrasında lamellerin üzerine stop/wash buffer uygulandı ve 37°C'lik etüvde bekletildi. Yıkama işleminden sonra antidigoxigenin conjugate solüsyonunda 30 dk. oda ısısında muamele edildi. Tekrar lameller yıkandı ve çekirdek boyaması için DAPI (4', 6-diamino-2-phenylindole) damlatıldı. Su bazlı kapatıcı

ile lam üzerine yuvarlak lameller kapatıldı. Olympus BX51 floresan mikroskobu (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) altında hücreler incelendi ve fotoğraflar çekildi.

İmmunofloresan Boyama Metodu

Hücre hattında LC-3/2 ve Beklin-1 ekspresyon seviyelerini değerlendirmek için immunofloresan boyama tekniği uygulandı. Daha önceden ekilmiş olan yuvarlak lameller buffer ile yıkandıktan sonra goat serum ile 60 dk. inkübasyona bırakıldı. Ardından hücreler LC-3/2 ve Beklin-1 antikorları ile overnight olacak şekilde +4°C'de bekletildi. Ertesi gün buffer ile iki kez yıkandıktan sonra oda sıcaklığında sekonder antikor ile inkübe edildi. Tekrar buffer ile yıkanan lamellere çekirdek boyanması için DAPI damlatıldı. Hücreler yıkama işleminin ardından su bazlı kapatıcı ile kapatıldı. Olympus BX51 floresan mikroskopta incelendi ve fotoğraflandı.

İstatistiksel Analiz

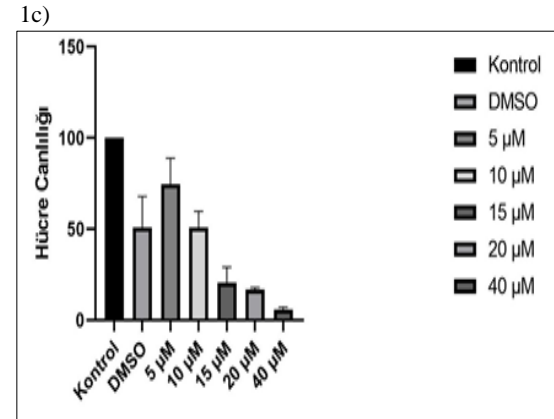
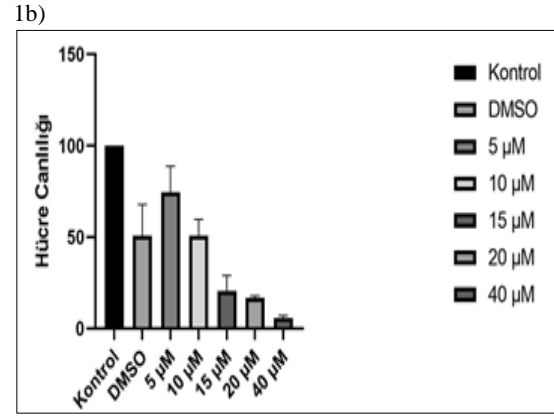
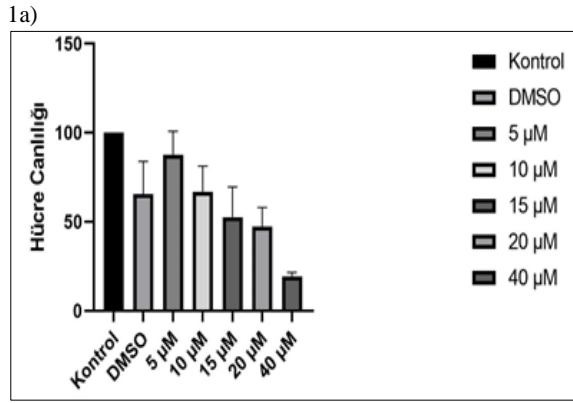
Tüm istatistiksel analizler Graphpad prism Version 8.0 istatistik yazılım programı aracılığı ile gerçekleştirildi. Verilerin Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakıldı. Normal dağılım gösterenler gruplarda One Way Anova uygulanırken, normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Kruskal Wallis testleri yapıldı. Anlamlılık gösteren değişkenlerin post-hoc karşılaştırmaları One Way Anova testi için Bonferroni, Kruskal Wallis testi için Dunn's testi ile gerçekleştirildi. $p < 0.05$ 'ten küçük olan p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

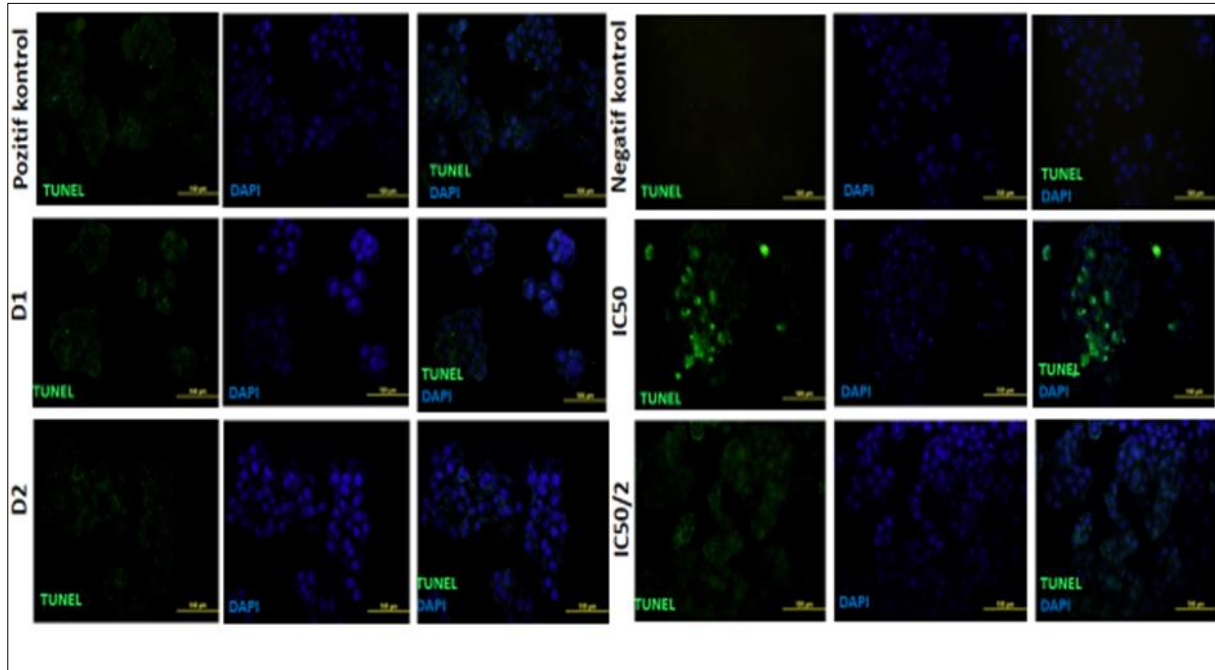
Hücre canlılığını test etmek için MTT analizi yapıldı. İlk olarak kuersetin'in farklı dozları MCF-7 hücreleri üzerine uygulandı ve 24, 48 ve 72 saat aralıklar ile hücre canlılıklarına bakıldı. Yüzde canlılık değerlerinin doz gruplarına (5 µM ile 40 µM dozları arasında) göre karşılaştırmaları one sample t test ile bakıldı ve istatistiksel olarak 5 µM ile 40 µM dozları arasında anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi (Şekil 1). Uygulama saatlerinin birbiri ile karşılaştırılması tek yönlü ANOVA testi ile yapıldı. MTT analiz sonuçlarına göre 24. saatte ki IC 50 dozu 15 µM olarak belirlendi. Kuersetin uygulanan MCF-7 hücre gruplarında

kontrol grubuna göre hücre canlılığında 24. saat sonunda doz artışına bağlı olarak azalma gözlemlendi. Sonuç olarak kuersetinin hücre canlılığı üzerine negatif etkisinin yanı sıra proliferasyonu inhibe edici özelliğe sahip olduğunu gösterdi. Böylece hücreler apoptoza giderken otofaji yolundaki değişimleri değerlendirebilmek için 24 saatlik uygulama işleminin çalışma açısından yeterli olabileceği gösterilmiştir (Şekil 1).

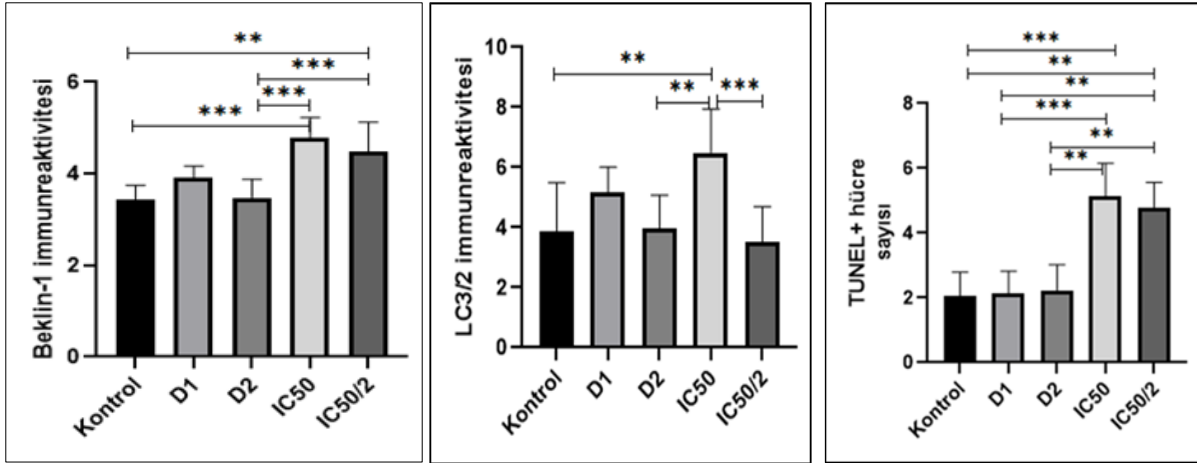
TUNEL metodu ile MCF-7 hücre hattı üzerine kuersetinin farklı dozlarının apoptoz üzerine olası etkisi ile değerlendirildiğinde TUNEL (+) apoptotik cisimcikler floresan mikroskopta yeşil ışımalar şeklinde görüldü (Şekil 2).



Şekil 1. Kuersetinin MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi. 24 saat (1a), 48 saat (1b) ve 72 saat (1c) boyunca farklı konsantrasyonlarda kuersetin uygulaması sonucunda elde edilen hücre canlılığı grafikleri.



Şekil 2. İlk sütundaki yeşil yansımalar TUNEL+ apoptotik cisimcikleri göstermektedir. DAPI: 4,6-diamidine-2'-phenylindole. Skala bar: 100 µm'dir (Tunel boyama).



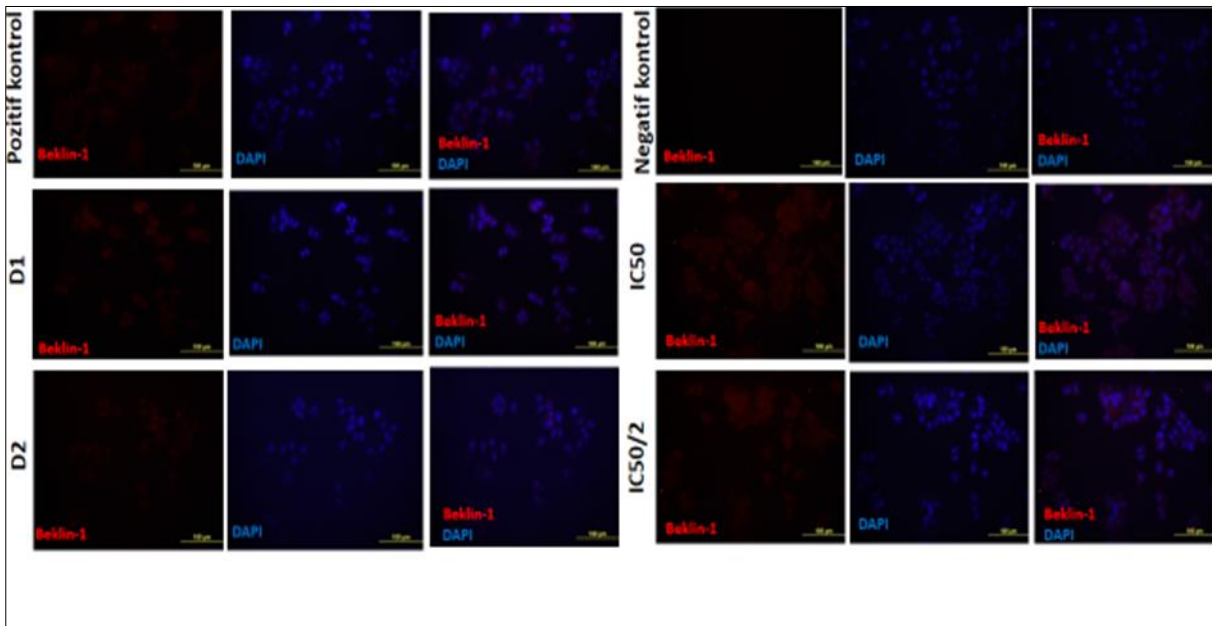
Şekil 3. MCF-7 hücrelerine uygun konsantrasyonda kuersetin uygulaması sonucunda elde edilen TUNel pozitif hücre sayısı, Beklin-1 ve LC3/2 immünreaktivite sonuç grafikleri (** p<0.01, *** p<0.001).

IC50 grubu hem kontrol hem de D1 grubu ile aralarında anlamlı bir farklılık vardı (p<0.001). IC50/2 grubuyla ayrı olmak üzere kontrol, D1 ve D2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Ayrıca IC50 ile D2 grubu arasında farklılık vardı (p<0.01). Diğer gruplar arasında farklılık görülmemiştir (p>0.999) (Şekil 3).

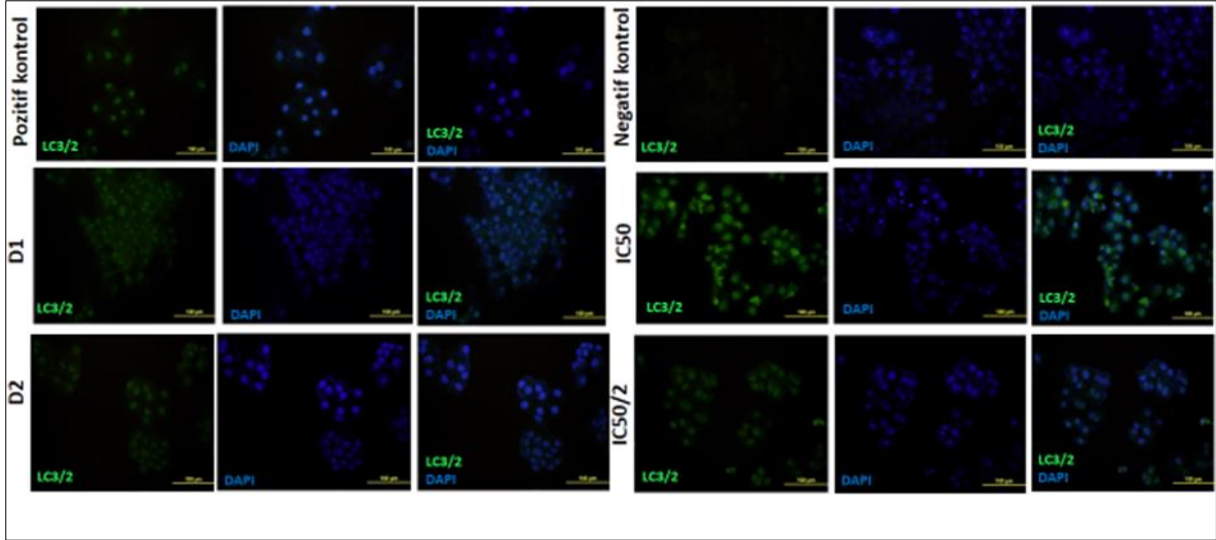
Kuersetinin MCF-7 hücre hattı üzerindeki etkisinde otofaji markerlarından hem LC3/2 hem Beklin-1 immünreaktivite değerlendirildiğinde IC50 dozunun uygulandığı grupta en yüksek immünreaktivite olduğu gözlemlendi (Şekil 3). Floresan mikroskopta hücre sitoplazmalarında kırmızı yansımalar Beklin-1 ekspresyonunu gösterdi. IC50 grubuna ait Beklin-1 immünreaktivite yoğunluğunun hem kontrol

grubu ile hem de D2 grubu ile aralarında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (p<0.001). Bu farklılık IC50/2 grubu ile D2 grubu arasında da gözlemlenmiştir (p<0.001). Diğer taraftan ise kontrol grubu ile IC50/2 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlendi (p<0.01). Kalan gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0.05) (Şekil 4).

Floresan mikroskopta sitoplazma içerisinde dağılık halde yeşil floresan ışımalar da LC3/2 ekspresyonu işaret etti. LC3/2'ün immünreaktivite yoğunluğuna bakıldığında IC50 grubu ile hem kontrol grubu arasında hem de D2 grubu arasında farklılık gözlemlendi (p<0.01). Aynı zamanda IC50 grubu ile IC50/2 grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görüldü (p<0.001) (Şekil 5).



Şekil 4. Kuersetinin uygulanan MCF-7 meme kanseri hücre hattında gruplardaki Beklin-1 ekspresyonları. Beklin-1 ekspresyonu floresan mikroskopta hücrede kırmızı floresan yansımalar şeklinde görülmektedir. DAPI: 4,6-diamidino-2'-phenylindole. Skala bar: 100 µm'dir (İmmüno-floresan boyama).



Şekil 5. Kuersetin uygulanan MCF-7 meme kanseri hücre hattında gruplardaki LC3/2 ekspresyonları. LC3/2 ekspresyonu floresan mikroskopta hücre sitoplazmasında dağınık halde yeşil floresan yansımalar şeklinde görülmektedir. DAPI: 4,6-diamidino-2'-phenylindole. Skala bar: 100 μm 'dir (İmmunofloresan boyama).

TARTIŞMA

Kadınlarda genetik, hormonal ve çevresel faktörlere bağlı olarak gelişen meme kanserinin önlenmesinde flavonollerin rol oynayabileceği bildirilmektedir.²¹ Çeşitli doğal maddeler arasında flavonlar, flavonoller ve flavanonlar gibi flavonoidler, kanser tedavisinde kullanılan en umut verici gruplardan biridir.²² Flavonoidler ile uzun yıllar çalışılmış olmasına rağmen, biyolojik aktivitelerinde ki hücrel mekanizmaları hala netliğe kavuşmamıştır.

Meme kanseri hücreleri, içerdikleri hormon reseptörleri aracılığı ile östrojene duyarlı olabilir. Serbest radikal süpürücüsü özelliğine sahip olan kuersetin, DNA hasarlarını önleyerek östrojen agonisti/antagonisti olarak hareket eder. Yapılan çalışmalara göre besinlerde bulunan östrojenik flavonoidlerden olan kuersetin, meme kanserinin doza bağlı olarak ilerlemesine neden olabilir.²³ Kuersetinin, farklı orjinde kanser hücre dizilerinde büyüme ve proliferasyonu baskıladığı, hücre siklusunu G1 veya G2 fazında durdurduğu, anti-anjiyojenik, anti-proliferatif, anti-inflamatuar, metastazı baskılayıcı ve apoptozisi indükleyici işlevleri olduğu gösterilmiştir.⁹

Kuersetin potansiyel bir antikanser ajan olarak umut vaatmektedir. İn vitro çalışmalar ile flavonoidlerin, kinaz aktivitesiyle apoptoz indüksiyonu ve proliferasyon inhibisyonu gibi çeşitli anti-kanser etkileri açıklanmaya çalışılmıştır.²⁴ Kaspaz kaskadının doğrudan aktivasyonu ve

mitokondriyal yol aracılığıyla apoptozun uyarılmış indüksiyonu, nazofarengeal karsinom CNE2 ve HK1 hücreleri, timustan türetilmiş HPBALL ve oral skuamöz karsinom SCC-9 hücreleri dahil olmak üzere farklı orjinde insan hücre dizilerinde bildirilmiştir.²⁵⁻²⁸

Apoptoz, fitokimyasallar tarafından hedeflenip premalign veya malign hücreleri yok etmek için önemli bir yolaktır. Kemoterapinin asıl hedeflerinden bir tanesi, kanserli hücrelerde apoptozu indüklemektir.¹⁰ Kuersetin ayrıca p38MAPK yolu ile Twist'in baskılanması aracılığıyla meme kanseri hücrelerinde apoptozu indükler.²⁹ Samarn Dechsupa ve ark. Kuersetinin sadece anti-proliferasyon özelliğine sahip olmadığını, aynı zamanda xenografikli meme kanserinde bir apoptoz indükleyici olduğunu göstermişlerdir.³⁰ Kuersetinin kanser hücrelerinde apoptozu indüklemesinden dolayı bu molekül onkoloji alanında ayrı bir öneme sahip olmuştur. Kuersetinin kanser hücreleri üzerindeki pro-apoptotik etkisinin yanı sıra, tümörijenik olmayan hücrelerdeki apoptotik aktivitesi de rapor edilmiştir.³¹

Meme kanserlerinin çoğunun östrojen reseptörü pozitif ve östrojen, östrojen reseptörüne bağlanarak kanser hücreleri büyümesinde, hayatta kalmasında ve gen ekspresyonunu düzenleyici mekanizmasında önemli bir rol oynar. Chou ve arkadaşları, MCF-7 hücre hattında kuersetinin 10, 50, 100, 150 ve 175 μM farklı dozları uygulandıktan 24. ve 48. saatlerdeki etkisi değerlendirildiğinde, hücreleri doza ve zamana bağlı olarak inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Hücre

siklusu analizi ile G0/G1 fazında hücre sayısının anlamlı şekilde azaldığı ve apoptotik hücre ölümünün indüksiyonu yoluyla canlı MCF-7 hücrelerinin yüzdesini azalttığı görülmüştür.³² Bir başka çalışmada ise, MCF-7 meme kanseri hücreleri 24 saat kuersetin (25-100 µM) ile muamele edildikten sonra yapılan Hoechst 33342 boyaması sonucunda indüklenmiş kromatin yoğunlaşması ile apoptotik hücre ölümü gözlenmiştir.³³

MDA-MD-453 meme kanseri hücre hattında 24 saat uygulanan 100 µM Kuersetinin, G1 fazında bulunan hücrelerin fraksiyonunda bir azalma ile ilişkili G2/M fazındaki hücre fraksiyonunda bir artışa neden olduğu bildirilmiştir.³⁴ Bir başka hücre hattında yapılan çalışmada, kuersetin (24 saatlik inkübasyon için 5-40 µM) konsantrasyonuna bağımlı olarak hücre canlılığını azalttığı ve akut miyeloblastik lösemi HL60 hücrelerinde çok düşük apoptotik etkiye neden olduğu görülmüştür.³⁵ Çalışmamızda ise, MCF-7 hücre hattına 24 saatlik 15 µM'lık kuersetin uygulanması sonrasında en yüksek TUNEL immünreaktivitesi IC50 dozunda görülmektedir.

Otofaji, apoptoz ve hücre döngüsüne ek olarak, hücrelerin proliferatif aktivitelerini düzenleyebilen bir süreçtir.³⁶ Otofaji sırasında, otofagozom oluşumuyla ilişkili bir dizi otofaji geni aktive edilir.³⁷ Beklin-1, otofaji mekanizmasında sitoplazmada görev alan ve otofagozom için gerekli bir proteindir. Vezikül oluşumunda hücredeki diğer proteinlerle etkileşerek süreç başlatılmış olur.³⁸ Otofaji sürecinde LC3/2 proteini sitoplazmada yer alan otofagozomların membranına bağlı olarak bulunan bir protein olup aynı zamanda geç dönem otofaji belirteci olarak da bilinir.³⁹ Otofajinin indüklenmesi ile LC3/2 hücrede sitoplazmada yaygın granüler dağılım şekli olup otofagozomların yansımasının bir belirteçidir.

Kuersetinin otofajiyi uyardığı ve yüksek glikoz kaynaklı hasara karşı insan umbilikal ven endotel hücrelerini (HUVEC'ler) koruduğu görülmüştür. LC3/2 ve Beklin-1 ekspresyonu, kuersetin ile tedavi edilen hücrelerde artarken, p62 protein seviyesi, tek başına yüksek glikoza kıyasla yüksek glikoz koşulu altında önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.⁴⁰

Kuersetin tedavisinden sonra doza ve zamana bağlı bir şekilde önemli ölçüde yukarı-regüle edilmiş LC3/2 ekspresyonu ve aşağı regüle edilmiş P62 ekspresyonu gözlemlendi. Ayrıca, hücreleri kuersetin (80 µmol/L) ile muamele edilip 0, 6, 12 ve 24. saat sonra yapılan analiz sonuçları, kuersetin tedavisi ile LC3'ün yukarı regülasyonu gösterilmiştir. Birlikte ele alındığında kuersetinin, HCC hücrelerinde otofajiyi indüklediği görülmüştür.⁴¹ Çalışmamızda ise, immüno Floresan boyama ile Beklin-1 ve LC3/2'nin en yüksek immünreaktivitesi IC 50'de görülmektedir.

Kuersetinin, CAOV3 insan yumurtalık kanseri hücrelerinde p-STAT3/Bcl-2 eksenini yoluyla endoplazmik retikulum stresini indükleyerek, aynı zamanda mitokondriyal aracılı apoptoz ve koruyucu otofajiyi teşvik ettiği gösterilmiştir.¹⁸ Kuersetinin etkilerine yönelik yapılan çalışmaların çoğu in-vitro olmasına rağmen, yapılan in-vivo çalışmalarda da kuersetinin biyoyararlanımının öne çıktığı düşünülmektedir. In vivo bir çalışmada ise, MCF-7 ve CT-26 tümörleri taşıyan fareler, kontrol grubuna kıyasla kuersetin (50, 100 ve 200 mg/kg) ile tedavi edilen grupta tümör hacminde önemli bir azalma sergilediği görülmüştür. TUNEL metoduna göre, kontrol gruplarına göre tedavi edilenlerde apoptotik hücre yüzdesinde bir artış gözlenmiş olmasına rağmen, istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı bildirilmiştir.¹⁶ Çalışmamız da kuersetinin, doza ve zaman bağımlı olarak MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. Literatür ile uyumlu olarak kuersetinin apoptoz ve otofaji ile tümör ilerlemesini inhibe ettiği görülmüştür.

Kanser hücreleri mevcut kemoterapötik maddelere karşı direnç ve azalmış duyarlılık gösterebildiği için doğal ilaçlara artan bir ihtiyaç vardır. Kuersetinin diğer pek çok aktivitesinin yanında apoptotik ve otofajik olarak biyolojik aktivite göstermesi nedeni ile kanser önleyici doğal bir ajan olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu yaklaşımları daha iyi açıklayabilmek için gelecekte yapılacak diğer tedaviye yönelik çalışmalara öncülük edebileceğine inanılmaktadır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma, hücre kültürü ile ilgili olduğundan etik kurul onayı gerektirmemektedir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: MB. Veri toplama/İşleme: MB, GÖÖ, ÖG. Veri analizi ve yorumlama: MB, AY, ZBG. Literatür taraması: MB, ÖG Yazım: MB, AY, GÖÖ. Gözden geçirme ve düzeltme: MB, GÖÖ, ÖG, AY, ZBG. Danışmanlık: MB, AY, ZBG.

KAYNAKÇA

- Akkuzu MZ, Küçüköner M, Irtegun S, ve ark. Meme kanserinde Brca-1 ve Brca-2'de sık görülen polimorfizm mutasyonlarının bölgemizde varlığı. *Dicle Med J.* 2019;46(4):623-631.
- Kampa M, Nifli AP, Notas G, Castanas E. Polyphenols and cancer cell growth. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2007;159:79-113.
- Sonnenblick A, Fumagalli D, Sotiriou C, Piccart M. Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up? *Cancer Treat Rev.* 2014;40:1089-1095.
- Eliyatkın N, Yalcın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: from traditional, old-fashioned way to a new age, and a new way. *J Breast Heal.* 2015;11:59-66.
- Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(10):768-780.
- Thomasset SC, Berry DP, Garcea G, Marczylo T, Steward WP, Gescher AJ. Dietary polyphenolic phytochemicals—promising cancer chemopreventive agents in humans? A review of their clinical properties. *Int J Cancer.* 2007;120(3):451-458.
- Birman, H. Bitkisel flavonoid bileşiklerinin biyoaktiviteleri ve muhtemel etki mekanizmaları. *İst Tıp Fak Derg.* 2012;75(3):46-49.
- Cárdenas M, Marder M, Blank VC, Roguin LP. Antitumor activity of some natural flavonoids and synthetic derivatives on various human and murine cancer cell lines. *Bioorg Med Chem.* 2006;14(9):2966-2971.
- Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto S, Russo GL. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(1):6-15.
- Chien SY, Wu YC, Chung JG. Quercetin-induced apoptosis acts through mitochondrial and caspase-3-dependent pathways in human breast cancer MDA-MB-231 cells. *Hum Exp Toxicol.* 2009;28(8):493-503.
- Lamson DW, Brignall MS. Antioxidants and cancer III: Quercetin. *Altern Med Rev.* 2000;5(3):196-208.
- Comşa Ş, Cîmpean AM, Raica M. The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 Years of experience in research. *Anticancer Res.* 2015;35(6):3147-3154.
- Sweeney EE, McDaniel RE, Maximov PY, Fan P, Craig Jordan V. Models and mechanisms of acquired antihormone resistance in breast cancer: Significant clinical progress despite limitations. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2012;9(2):143-163.
- Granato M, Rizzello C, Gilardini Montani MS, et al. Quercetin induces apoptosis and autophagy in primary effusion lymphoma cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and STAT3 signaling pathways. *J Nutr. Biochem.* 2017;41:124-136.
- Jia L, Huang S, Yin X, Zan Y, Guo Y, Han L. Quercetin suppresses the mobility of breast cancer by suppressing glycolysis through Akt-mTOR pathway mediated autophagy induction. *Life Sci.* 2018;208:123-130.
- Hashemzaei M, Delarami Far A, Yari A, et al. Anti-cancer and apoptosis inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncol Rep.* 2017;38(2):819-828.
- Kim H, Moon JY, Ahn KS, Cho SK. Quercetin induces mitochondrial mediated apoptosis and protective autophagy in human glioblastoma U373MG cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:596496.
- Liu Y, Gong W, Yang ZY, et al. Quercetin induces protective autophagy and apoptosis through ER stress via the p-STAT3/Bcl-2 axis in ovarian cancer. *Apoptosis.* 2017;22(4):544-557.
- Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods.* 1983;65(1-2):55-63.
- Hashemzaei M, Delarami Far A, Yari, A, et al. Anti-cancer and apoptosis inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncology reports.* 2017;38(2):819-828.
- Corre LL, Chalabi N, Delort L, Bignon Y, Bernard-Gallon DJ. Differential expression of genes induced by resveratrol in human breast cancer cell lines. *Nutr Cancer.* 2006;56(2):193-203.
- Kandaswami C, Lee LT, Lee PP, et al. The antitumor activities of flavonoids. *In Vivo.* 2005;19(5):895-909.
- Maggiolini M, Bonofiglio D, Marsico S, et al. Estrogen receptor α mediates the proliferative but not the cytotoxic dose-dependent effects of two major phytoestrogens on human breast cancer cells. *Mol Pharmacol.* 2001;60(3):595-602.
- Wang L, Lee IM, Zhang SM, Blumberg JB, Buring JE, Sesso HD. Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89(3):905-912.
- Lautraite S, Musonda AC, Doehmer J, EdwardsGO, Chipman JK. Flavonoids inhibit genetic toxicity produced by carcinogens in cells expressing CYP1A2 and CYP1A1. *Mutagenesis.* 2002;17(1):45-53.
- Haghiac M, Walle T. Quercetin induces necrosis and apoptosis in SCC-9 oral cancer cells. *Nutr Cancer.* 2005;53(2):220-231.
- Mozhgan FS, Seyed BJ, Bahareh H. The *Cuscuta kotschyana* effects on breast cancer cells line MCF7. *J Med Plants Res.* 2011;5(27):6344-6351.
- Russo M, Spagnuolo C, Bilotto S, Tedesco I, Maiani G, Russo GL. Inhibition of protein kinase CK2 by quercetin enhances CD95-mediated apoptosis in a human thymus-derived T cell line. *Food Res Int.* 2014;63(Part B):244-51.
- Ranganathan S, Halagowder D, Sivasithambaram ND. Quercetin suppresses twist to induce apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *PLoS One.* 2015;10:e0141370.
- Dechsupha S, Kothan S, Vergote J, et al. Quercetin, Siamois 1 and Siamois 2 induce apoptosis in human breast cancer MDA-MB-435 cells xenograft in vivo. *Cancer Biol Ther.* 2007;6(1):56-61.
- Ishikawa Y, Kitamura M. Anti-apoptotic effect of quercetin: intervention in the JNK-and ERK-mediated apoptotic pathways. *Kidney Int.* 2000;58(3):1078-1087.
- Chou CC, Yang JS, Lu HF, et al. Quercetin mediated cell cycle arrest and apoptosis involving activation of a caspase cascade through the mitochondrial pathway in human breast cancer MCF-7 cells. *Arch Pharm Res.* 2010;33(8):1181-1191.

33. Lee YK, Park S Y, Kim YM, Lee WS, Park OJ. Regulation of MCF-7 cell apoptosis by phytochemical Quercetin through AMPK-mTOR signaling pathway. *Cancer Prev. Res.* 2010;15(4):320-325.
34. Choi EJ, Bae SM, Ahn WS. Antiproliferative effects of quercetin through cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer MDA-MB-453 cells. *Arch Pharm Res.* 2008;31(10):1281-1285.
35. De Blas E, Estan MC, de Frutos, MDCG, Ramos J, del Carmen Boyano-Adanez M, Aller P. Selected polyphenols potentiate the apoptotic efficacy of glycolytic inhibitors in human acute myeloid leukemia cell lines. Regulation by protein kinase activities. *Cancer Cell Int.* 2016;16(1):1-16.
36. Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res.* 2014;24(1):9-23.
37. Nencioni A, Cea M, Montecucco F, et al. Autophagy in blood cancers: biological role and therapeutic implications. *Haematologica.* 2013;98(9):1335-1343.
38. Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome formation: core machinery and adaptations. *Nat Cell Biol.* 2007;9(10):1102-1129.
39. Martinet W, De Meyer GR, Andries L, Herman AG, Kockx MM. Detection of autophagy in tissue by standard immunohistochemistry possibilities and limitations. *Autophagy.* 2006;2(1):55-57.
40. Rezabakhsh A, Rahbarghazi R, Malekinejad H, Fathi F, Montaseri A, Garjani A. Quercetin alleviates high glucose-induced damage on human umbilical vein endothelial cells by promoting autophagy. *Phytomedicine.* 2019;56:183-193.
41. Wu L, Li J, Liu T, et al. Quercetin shows anti-tumor effect in hepatocellular carcinoma LM3 cells by abrogating JAK2/STAT3 signaling pathway. *Cancer Med.* 2019;8(10):4806-4820.

Evaluation of the Relationship between Childhood Adenoid Tissue and Subcutaneous Fat Tissue Using MRI

Çocukluk Çağı Adenoid Dokusu ve Deri Altı Yağ Dokusu İlişkisinin MRG Kullanılarak Değerlendirilmesi

Mehmet ŞİRİK¹  Mehtap KOPARAL²  Ibrahim Hakan BUCAK³ 

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, çocuk hastalarda boyun bölgesindeki deri altı yağ dokusu kalınlığı ile nazofaringeal hava geçişi arasındaki ilişkinin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmamızda Haziran 2018 ile Aralık 2018 tarihleri arasında herhangi bir nedenle beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılan 4-6 yaş arası 93 çocuğun (46 erkek ve 47 kadın) tıbbi görüntüleme kayıtları adenoid doku kalınlığı ve oksipital deri altı yağ dokusu kalınlığının değerlendirilmesi amacıyla geriye dönük olarak incelendi. Bu amaçla hastalardan son bir yıl içinde alınan tek düzlemli (sagittal düzlem) hızlı sıralı MRG görüntüleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 46(%49.5) erkek ve 47(%50.5) kadın olmak üzere toplam 93 olgu dahil edildi. Cinsiyete göre nazofaringeal adenoid doku kalınlıkları ile oksipital bölge subkutan yağ doku kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Ortalama adenoid doku kalınlığı erkeklerde 9.8±2.13 mm iken kadınlarda 9.25±1.74 mm olarak ölçüldü (p=0.178). Oksipital bölgeden elde edilen ortalama deri altı yağ dokusu kalınlığı erkeklerde 5.65±1.26 mm, kadınlarda ise 5.84±1.28 mm olarak bulundu (p=0.465). Ancak, oksipital deri altı yağ dokusu kalınlığı, adenoid doku kalınlığı (Rho=0.488 p=0.000) ve nazofaringeal hava yolu darlığı yüzdesi (Rho=0.482 p=0.000) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu.

Sonuç: Oksipital subkutan yağ dokusu kalınlığı ve adenoid doku kalınlığı arttıkça nazofaringeal hava yolunun önemli ölçüde daraldığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: adenoid; MRG; obezite; pediatri; uyku apnesi

ABSTRACT

Purpose: In this study, it was aimed to evaluate the relationship between subcutaneous fat tissue thickness in the neck region and nasopharyngeal air passage in pediatric patients with magnetic resonance imaging (MRI).

Materials and Methods: In our study, medical imaging records of 93 children (46 male and 47 female) aged between 4-6 years, who underwent brain magnetic resonance imaging (MRI) for any reason between June 2018 and December 2018, were retrospectively examined on the purpose of evaluation of adenoid tissue thickness and occipital subcutaneous fat tissue thickness. Single plane (sagittal plane) rapid sequence MRI images taken from the patients within the last one year were used for this purpose.

Results: A total of 93 cases, 46(49.5%) male and 47(50.5%) female, were included in the study. No statistically significant difference was observed in nasopharyngeal adenoid tissue thickness and occipital region subcutaneous fat tissue thicknesses according to gender. While the mean adenoid tissue thickness was 9.8±2.13 mm in men, it was measured as 9.25±1.74 mm in women (p=0.178). The mean subcutaneous fat tissue thickness obtained from the occipital region was 5.65±1.26 mm in male, whereas it was found to be 5.84±1.28 mm in women (p=0.465). However, a significant moderate positive correlation was found between the occipital subcutaneous fat tissue thickness, adenoid tissue thickness (Rho=0.488 p=0.000) and the percentage of nasopharyngeal air passage stenosis (Rho=0.482 p=0.000).

Conclusion: The nasopharyngeal air passage was observed to be significantly narrowed as occipital subcutaneous fat tissue thickness and adenoid tissue thickness increased.

Keywords: adenoid; MRI; obesity; pediatric; sleep apnea

Received: 05.12.2021; Accepted: 20.04.2022

¹ Department of Radiology, Faculty of Medicine, Adiyaman University, Adiyaman, Türkiye.

² Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Adiyaman University, Adiyaman, Türkiye.

³ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Adiyaman University, Adiyaman, Türkiye.

Corresponding Author: Assistant Professor Mehtap Koparal, Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Adiyaman University, Adiyaman, Türkiye.
e-mail: drmehtapkoparal@gmail.com

How to cite: Şirik M, Koparal M, Bucak İH. Evaluation of the Relationship between childhood adenoid tissue and subcutaneous fat tissue using MRI. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):270-275. DOI: 10.46332/aemj.1032736

INTRODUCTION

Adenoid tissue, along with other lymph tissues (Waldeyer ring) that surround the part of the oropharynx and nasopharynx, serves as the primary defense system at the anterior opening part of the pharynx.¹ While lymphoid tissues (especially adenoids and tonsils) grow rapidly in childhood, they stop growing and even shrink in puberty and young adulthood.² In the case of adenoid hypertrophy, the disturbance in nasal airflow leads to obstruction in the nasopharyngeal airway.³ In childhood, adenoid hypertrophy accompanies many other clinical conditions as well, such as disruption in sleep patterns, growth retardation, poor school performance, and pediatric obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS).^{1,3-6} The relationship between adenoid hypertrophy and the development of OSAHS, caused by the growth of adipose tissue in the pharynx and neck region, has already been noted, especially in obese pediatric patients.⁷ Moreover, obesity and adenoid hypertrophy have already been defined as risk factors for the growth of OSAHS.⁷⁻⁹ Although lateral cephalometric radiography is a common method to evaluate the adenoid size,^{7,10} there is no specifically established guideline yet which can be used to evaluate adenoid hypertrophy and upper airway narrowing.¹¹ Nasoendoscopy (gold standard), rhinomanometry, acoustic rhinometry, computed tomography, and magnetic resonance imaging (MRI) methods are some other testing methods that are used in the diagnosis of adenoid hypertrophy.^{3,11}

In this study, we aimed to study the relationship between subcutaneous adipose tissue thickness and adenoid dimensions as an indicator of obesity in rapid sequence MRI in single plane (sagittal plane) because of its supremacy in the studies of soft tissue planes. Therefore, we investigated the role of rapid-sequence MRI in a single plane (sagittal plane) in adenoid size and upper airway obstruction, particularly because of its supremacy in the studies of soft tissue planes and due to the absence of the X-ray method.

MATERIALS and METHODS

The study is a retrospective study conducted on registered archive information. This manuscript is exempted from

obtaining informed consent. The study protocol was approved by the ethical committee of Adiyaman University (decision date: 20.11.2018, IRB number: 2018/8-29).

Study Population

In our study, medical imaging records of 4-6 years old pediatric patients, who underwent brain magnetic resonance imaging (MRI) for any reason between June 2018 and December 2018, were retrospectively analyzed based on the purpose of evaluating adenoid tissue thickness and occipital subcutaneous fat tissue thickness. Single plane (sagittal plane) rapid sequence MRI images, taken from the patients within last one year, were used for this purpose.

- ✓ Those who have had nasal, nasopharyngeal, or adenoidectomy surgery;
- ✓ Those with a pathology that might close the nasal passage such as septum deviation, concha bullosa and nasal polyp;
- ✓ Image records of patients with antrochoanal polyps, cystic fibrosis, and choanal atresia were excluded from the study.

Sample Size Calculation

A total of 130 pediatric patients' image record was analyzed. Only 93 patients, who have gone through MRI, were included in the study. A post-hoc power analysis was done based on the primary outcome variable, which was adenoid tissue thickness. A total sample size of 96 patients (48 male+48 female) provides 80.0% of power to compare the mean adenoid tissue thickness in two independent groups with an effect size of 0.5, an alpha error of 5%, and a two-tailed hypothesis.¹²

Method of Measurement

In all cases, the MRI images were obtained using the 1.5 Tesla magnetic field strength Philips Achieva MR device (Philips Medical System, Best, Netherlands) with a head coil. A section from the cranial midline, where the thickest part of the adenoid tissue can be seen in the sagittal plane, was selected from T1-weighted images for the analysis (time to repeat (TR):497 ms, time to echo (TE): 12 ms, FOV: 220X230, slice thickness: 5 mm, matrix: 290X214,

NSA: 1, gap: 1mm, voxel: 0.75x1.07x5, slices: 22 section)
(Figure 1).



Figure 1. MRI adenoid tissue thickness and occipital subcutaneous fat tissue thickness

Moreover, the percentages of occipital subcutaneous fat tissue thickness, nasal passage width and nasopharyngeal stenosis were calculated. MRI evaluation and measurements were performed by an experienced radiologist.

Statistical Analysis

SPSS 21.0 software was used for statistical analyses (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical data of the cases in this study were expressed as numbers and percentages. The Shapiro-Wilk's test was applied for the evaluation of normal distribution. Data that have none-normal distribution was expressed as median, minimum, and maximum while data showing normal distribution were stated as mean±standard deviation. While Mann-Whitney U test was used to evaluate the distribution of nonparametric data between the groups, the distribution of parametric data was

evaluated with the Independent Samples t-test. The correlation between numerical data was analyzed through Spearman and Pearson correlation analyses. Correlation coefficient; for Spearman's test, Rho values less than 0.2-0.4 were considered as weak correlation; values between 0.4-0.6 were moderately correlation; between 0.6-0.8 were strongly correlation; between of 0.8-1.0 were considered as very strong correlation. The statistical significance threshold was defined as a p-value <0.05.

RESULTS

A total of 93 children, who underwent brain MRI for any reason, were included in the study. A total of 93 cases, 46(49.5%) male and 47(50.5%) female, were included in the study. 37(39.8%) of the cases were four-year-old, 42(45.2%) of them were five-year-old, and 14(15.1%) cases were six-year-old.

The mean nasopharyngeal adenoid tissue thickness was noted as 9.52±1.95 mm. While the mean adenoid tissue thickness was 9.8±2.13 mm in men, it was measured as 9.25±1.74 mm in women (p=0.178). The mean subcutaneous fat tissue thickness obtained from the occipital region was 5.65±1.26 mm in men, whereas it was found to be 5.84±1.28 mm in women (p=0.465). The mean percentage of nasopharyngeal air passage stenosis is 63.76, a minimum of 27.04, and a maximum of 82.72. While the percentage of air passage stenosis was 63.39±10.36 in men, it was 60.28±11.01 in women (p=0.153). No statistically significant difference was observed in nasopharyngeal adenoid tissue thickness and occipital region subcutaneous fat tissue thicknesses across gender groups (Table 1).

Table 1. Comparison of the percentage rates of nasopharyngeal adenoid tissue thickness, nasal passage width, occipital region subcutaneous fat tissue thickness and nasopharyngeal air passage stenosis according to gender

Variables	Male n=46	Female n=47	Total n=93	P value
*Adenoid tissue thickness	9.8±2.13	9.25±1.74	9.52±1.95	p=0.178
**Occipital subcutaneous fat thickness	5.65±1.26	5.84±1.28	5.74±1.26	p=0.465
***Percentage of Nasopharyngeal air passage stenosis	63.39±10.36	60.27±11.01	61.81±10.75	p=0.153
****Nasal passage width	15.38±1.65	15.4±1.34	15.39±1.49	p=0.178
Age (Mean±SD)	4.67±0.66	4.83±0.73	4.75±0.70	/
Age (Median; min-max)	5(4-6)	5(4-6)	5(4-6)	/

* Adenoid tissue thickness of male and female: t=1.356, p=0.178

** Occipital subcutaneous fat thickness of male and female: t=0.733 p=0.465

*** Nasopharyngeal air passage stenosis percentage for male and female: Z=1.479 p=0.153

**** Nasal passage width for male and female: t=1.356 p=0.178

Nasal passage width was determined to have a moderate positive correlation with adenoid tissue thickness ($p < 0.0001$, $r = 0.545$). However, no significant correlation was found between occipital region subcutaneous fat tissue thickness and nasopharyngeal air passage width ($p = 0.111$, $r = 0.166$). A significant moderate positive correlation was also determined among the occipital subcutaneous fat tissue thickness, adenoid tissue thickness and the percentage of nasopharyngeal air passage stenosis.

Furthermore, it was determined that there was a very strong positive correlation between adenoid tissue thickness and the percentage of nasopharyngeal air passage stenosis (Table 2).

As the occipital subcutaneous fat tissue thickness and adenoid tissue thickness increased, nasopharyngeal air passage was observed to significantly narrow (Figure 2-4).

Table 2. Findings related to correlation analysis in numerical data

Variables	Adenoid tissue thickness	Total nasal passage width	Suboccipital subcutaneous fat tissue thickness
Total nasal passage width	$p < 0.0001$ Rho=0.545	Rho=1	$p = 0.111$ Rho=0.166
Suboccipital sub-cutaneous fat tissue thickness	$p < 0.0001$ Rho=0.488	$p = 0.111$ Rho=0.166	Rho=1
Percentage of nasopharyngeal air passage stenosis*	$p < 0.0001$ Rho=0.829	$p = 0.091$ Rho=0.387	$p < 0.0001$ Rho=0.535

*Nonparametric correlation analysis (Spearman's Rho test analysis) was used since the percentage of nasopharyngeal air passage stenosis doesn't show a normal distribution (Shapiro Wilks test, $p = 0.003$) ($n = 93$).

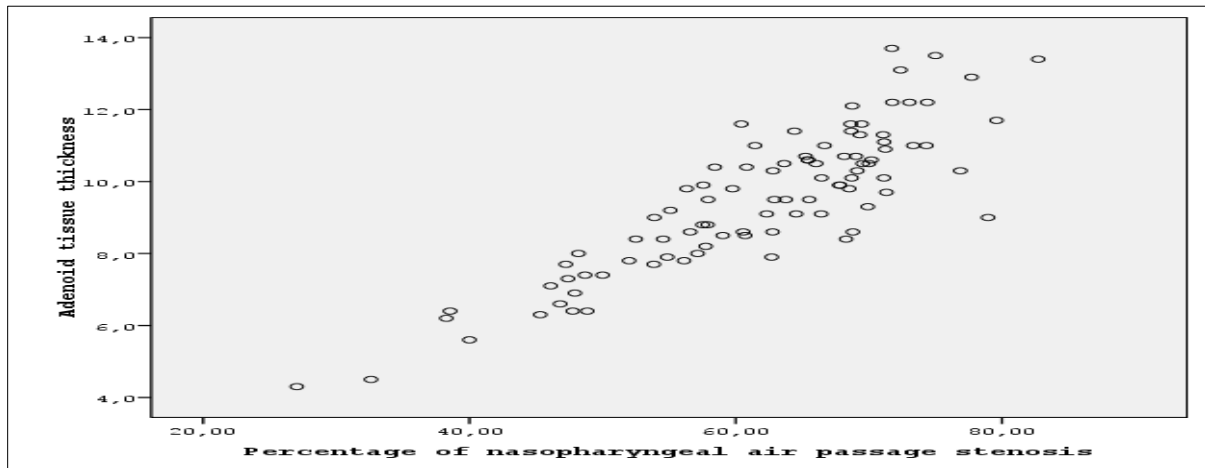


Figure 2. Scatterplot of adenoid tissue thickness and the percentage of nasopharyngeal air passage stenosis

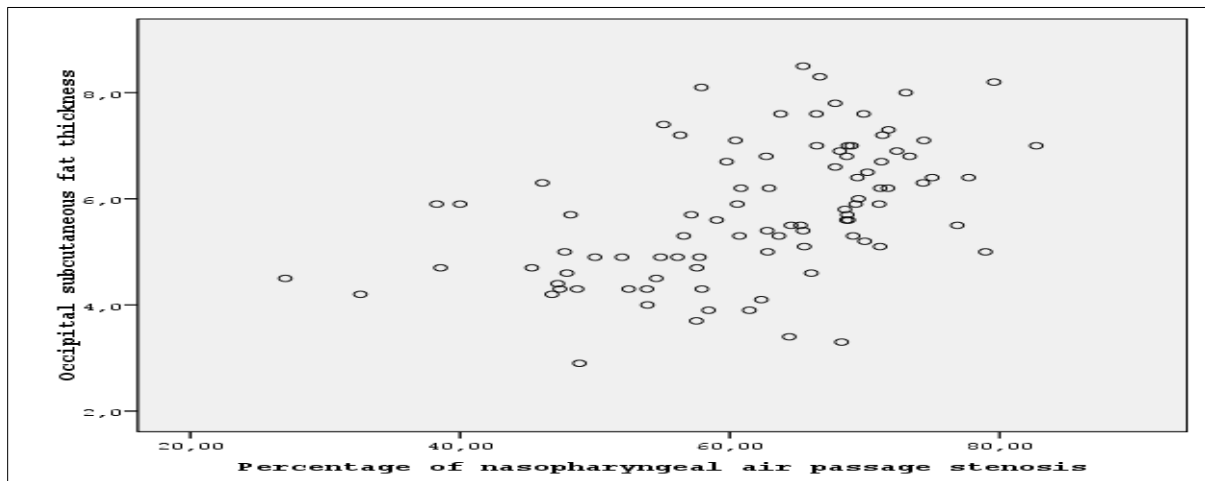


Figure 3. Scatterplot of occipital subcutaneous fat thickness and the percentage of nasopharyngeal air passage stenosis

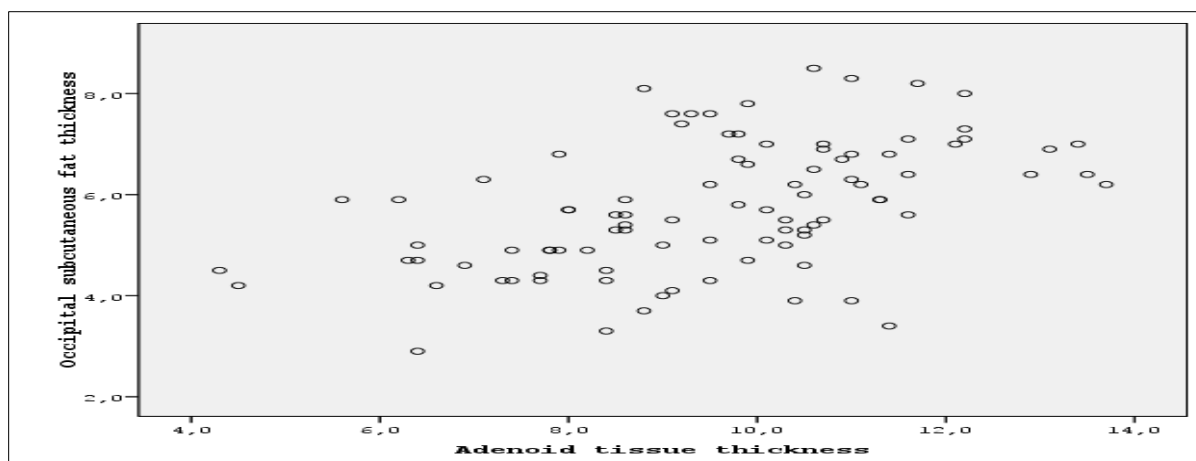


Figure 4. Scatterplot of occipital subcutaneous fat thickness and adenoid tissue thickness

DISCUSSION

The adenoid is a group of lymphoid tissues located in the upper part of the nasopharyngeal cavity, at the base of the sphenoid.¹³ Adenoid tissue is there since the birth and it continues to grow with age. It reaches its maximum level at the age of about 6 and later it starts to degenerate. Degeneration generally starts after 10 years of age and completely disappears at puberty.¹⁴ According to Pruzansky, the largest size of adenoid was seen at the age of 4-6 years in his radiological measurements.¹⁵ Therefore, Pediatric patients aged 4-6 years were included in our study.

Adenoid hypertrophy is commonly seen in childhood. In childhood, adenoid hypertrophy leads to upper airway obstruction as it fills the nasopharynx. This causes mouth breathing, nasal draining, and sleep disorders such as sleep apnea.¹⁶ Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a respiratory disorder which is characterized by the collapse of the upper airway. Its prevalence in childhood is 1-2%, and is most commonly caused due to adenotonsillar hypertrophy (ATH). However, obesity along with adenotonsillar hypertrophy represents one of the main risk factors for OSAHS in children.¹⁷

Adipose tissue stored in the pharynx and neck region in obese children plays a critical role in the growth of OSAHS together with adenoid and tonsil hypertrophy.⁹ Based on this, by comparing adenoid tissue thickness and occipital subcutaneous fat tissue thickness through MRI images, we aimed to explore the relationship between obesity and adenoid tissue thickness and stenosis that might occur in the nasopharyngeal air passage. We evaluated the

relationship between subcutaneous adipose tissue thickness, which is an important indicator of obesity, and adenoid tissue thickness with MRI imaging method due to its well-known superiority in soft tissues studies. As a result, a positive correlation was determined between adenoid tissue thickness and subcutaneous fat tissue thickness.

In the study of Daar et al., the rate of adenoid and tonsil hypertrophy was found to be higher in obese children compared to non-obese children.⁷ The study by Kang et al. showed that the coexistence of obesity and adenoid hypertrophy in the preschool age group significantly increased the risk of OSAHS.⁸

Patient's clinical complaints, endoscopy and lateral radiographs are widely used by physicians to identify adenoid hypertrophy.¹⁸ Radiologically, several methods have been used to show the measurement of adenoid tissue yet none of them have been accepted or applied widely. Measurements haven't been sufficient to express the maximum thickness of the nasopharyngeal tissue.¹⁹ In the study of Wang et al., it was shown that ultrasonography can be used in adenoid hypertrophy diagnosis and post-operative follow-ups.¹³

However, there is not any study in the literature that has used MRI as a method for measuring the dimensions of adenoid tissue and nasopharyngeal airway patency. MRI not only has the superiority in the evaluation of adenoid tissue, especially in showing the soft tissues and its pathologies, but also it is important not to use X-rays as a method in pediatric patients.

In conclusion, we think that MRI analysis in a single plane (sagittal plane) will make an important contribution to the literature in the diagnosis and treatment protocol of adenoid hypertrophy along with other childhood pathologies which might occur due to adenoid hypertrophy. Due to the limited number of patients and the retrospective nature of the study, related future studies involving a larger population will contribute significantly to the literature.

The limitation of the study is that the study was conducted in a retrospective design, and polysomnography could not be performed in the included cases due to the current pandemic conditions; therefore, it could not be clearly stated whether the patients had sleep apnea or not. In this sense, prospective studies in children diagnosed with sleep apnea by polysomnography will significantly contribute to this issue in line with the results of our study.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

The study protocol was approved by the ethical committee of Adiyaman University (decision date: 20.11.2018, IRB number: 2018/8-29).

Authors' Contributions

Concept/Design: MS, MK. Data Collection and/or Processing: MK, IHB. Data analysis and interpretation: MS, MK. Literature Search: MS, MK, IHB. Drafting manuscript: MK. Critical revision of manuscript: MS, IHB. Supervision: MS, MK, IHB.

REFERENCES

1. Wetmore RF. Tonsils and Adenoids. In: Nelson Textbook of Pediatrics; Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, 20th ed., Philadelphia, Elsevier, 2015;2023-2026.
2. Ishida T, Manabe A, Yang SS, Yoon HS, Kanda E, Ono T. Patterns of adenoid and tonsil growth in Japanese children and adolescents: A longitudinal study. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-7.
3. Major MP, Saltaji H, El-Hakim H, Witmans M, Major P, Flores-Mir C. The accuracy of diagnostic tests for adenoid hypertrophy: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(3):247-254.
4. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr.* 1999;135(1):76-80.
5. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics.* 1998;102(3):616-620.
6. Shen L, Lin Z, Lin X, Yang Z. Risk factors associated with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in Chinese children: A single center retrospective case-control study. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203695.
7. Daar G, Sarı K, Gencer ZK, Ede H, Aydın R, Saydam L. The relation between childhood obesity and adenotonsillar hypertrophy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(2):505-509.
8. Kang KT, Chou CH, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Associations between adenotonsillar hypertrophy, age, and obesity in children with obstructive sleep apnea. *PLoS One.* 2013;8(10):e78666.
9. Kang KT, Lee PL, Weng WC, Hsu WC. Body weight status and obstructive sleep apnea in children. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(7):920-924.
10. Bitar MA, Birjawi G, Youssef M, Fuleihan N. How frequent is adenoid obstruction? Impact on the diagnostic approach. *Pediatr Int.* 2009;51(4):478-483.
11. Duan H, Xia L, He W, Lin Y, Lu Z, Lan Q. Accuracy of lateral cephalogram for diagnosis of adenoid hypertrophy and posterior upper airway obstruction: A meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;119:1-9.
12. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-191.
13. Wang Y, Jiao H, Mi C, Yang G, Han T. Evaluation of Adenoid Hypertrophy with Ultrasonography. *Indian J Pediatr.* 2020;87(11):910-915.
14. Niedzielska G, Kotowski M, Niedzielski A. Assessment of pulmonary function and nasal flow in children with adenoid hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(3):333-335.
15. Pruzansky S. Roentgencephalometric studies of tonsils and adenoids in normal and pathologic states. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1975;84(2):55-62.
16. Wang DY, Bernheim N, Kaufman L, Clement P. Assessment of adenoid size in children by fiberoptic examination. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1997;22(2):172-177.
17. Amaddeo A, de Sanctis L, Olmo Arroyo J, Giordanella JP, Monteyrol PJ, Fauroux B. Obésité et SAOS de l'enfant. Obesity and obstructive sleep apnea in children. *Arch Pediatr.* 2017;24(1):34-38.
18. Major MP, Flores-Mir C, Major PW. Assessment of lateral cephalometric diagnosis of adenoid hypertrophy and posterior upper airway obstruction: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;130(6):700-708.
19. Fujioka M, Young LW, Girdany BR. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal-nasopharyngeal ratio. *AJR Am J Roentgenol.* 1979;133(3):401-404.

Evaluation of Fibromyalgia Frequency in Chronic Urticaria Patients and Its Association with Urticaria Severity

Kronik Ürtiker Hastalarında Fibromiyalji Sendromu Sıklığının Değerlendirilmesi

Emine Müge ACAR¹  Senem ŞAŞ² 

ÖZ

Amaç: Kronik ürtiker, nedeni tam olarak aydınlatılmamış kaşıntılı bir deri hastalığıdır. Otoimmünite ve psikojenik faktörlerin de patogeneze rolü olabileceği düşünülmektedir. Fibromiyalji sendromu (FMS) psikojenik nedenlerle ilişkili olabileceği düşünülen bir romatizmal hastalıktır. Çalışmamızda kronik ürtiker hastalarında FMS sıklığı ve şiddetini araştırmayı ve kronik ürtikere eşlik eden fibromiyalji varlığının klinik özelliklere ve dermatoloji yaşam kalitesine etkisini değerlendirmeyi planladık.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmaya kronik ürtiker tanısı almış ve sistemik hastalık öyküsü olmayan 100 hasta, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 100 sağlıklı kontrol dahil edildi. Ürtiker şiddeti dermatoloji yaşam kalite indeksi skorları (DYKI) hesaplanarak değerlendirildi. Klinik şiddet ve fonksiyonel disabilite durumları vizuel analog skala (VAS) ve fibromiyalji etki anketi (FIQ) ile değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 37.7±1.32, kontrol grubunun ise 40.7±11.2 olarak saptandı (p=0.09). Hasta grubundaki FMS sıklığı (%45) kontrol grubundan (%13) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p=0.00). Kronik ürtiker süresi FMS'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.001). FIQ ve DLQI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (p=0.019). Hasta ve kontrol grubunda FMS süreleri, VAS ve FIQ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.432, p=0.201, p=0.332).

Sonuç: Kronik ürtiker hastalarında FMS sıklığının artmış olduğunu görülmektedir. Bu sonuç kronik ürtiker patogenezindeki nöromediatorların kronik dönemdeki etkileriyle ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: fibromiyalji; kaşıntı; kronik ürtiker; nörojenik inflamasyon; yaşam kalitesi

ABSTRACT

Purpose: Chronic urticaria is a skin disease with unknown etiology. Autoimmunity and psychogenic factors have been suggested to play a role in pathogenesis. Fibromyalgia is a rheumatic disease that may be associated with psychogenic factors. The aim of the study was to determine the frequency and severity of fibromyalgia and the effect of fibromyalgia coexistence on clinical features and dermatology life quality index in urticaria patients.

Materials and Methods: One hundred patients with chronic urticaria and no history of any systemic disease and 100 age- and sex-matched healthy controls were included. Urticaria severity was evaluated by the dermatology life quality index (DLQI). Clinical severity and disability status were evaluated by the visual analog scale (VAS) and fibromyalgia impact questionnaire (FIQ).

Results: The mean age of the chronic urticaria patient group was 37.7±1.32, and that was 40.7±11.2 in the control group (p=0.09). Fibromyalgia frequency (45%) in the chronic urticaria group was significantly higher than in the control group (13%) (p=0.00). The duration of chronic urticaria was significantly higher in the patients with FMS than in the patients without FMS (p=0.001). There was a statistically significant correlation between FIQ and DLQI (p=0.019). No significant differences in terms of FMS durations, VAS, and FIQ values were detected between groups (p=0.432, p=0.201, p=0.332).

Conclusion: High frequency of fibromyalgia in chronic urticaria patients was found. This may be related to the chronic effect of neuromediators involved in chronic urticaria pathogenesis.

Keywords: chronic urticarial; fibromyalgia; neurogenic inflammation; pruritus; quality of life

Received: 29.07.2021; Accepted: 27.04.2022

¹ Kırşehir Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology and Venereal Diseases, Kırşehir, Türkiye.

² Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation. Department of Rheumatology, Kayseri, Türkiye.

Corresponding Author: Emine Müge Acar, Kırşehir Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology and Venereal Diseases, Kırşehir, Türkiye.
e-mail: drmugetacar@gmail.com

How to cite: Acar EM, Şaş S. Evaluation of fibromyalgia frequency in chronic urticaria patients and its association with urticaria severity. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):276-281. DOI: 10.46332/aemj.975877

INTRODUCTION

Urticaria is a skin disease characterized by erythematous and edematous plaques. Chronic urticaria is a type of urticaria that lasts more than 6 weeks. Autoimmunity, drugs, infections, food, and malignancies have been proposed to play a role in the etiology of chronic urticaria.¹⁻³ In addition, psychogenic factors are also thought to play a role in chronic urticaria etiopathogenesis.⁴

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a rheumatic disease characterized by widespread chronic pain and tender points in specific regions. FMS is more commonly seen in female patients. FMS and chronic urticaria show similarities since psychogenic factors play a role in the pathogenesis of both diseases.⁵⁻⁷ Data revealing that neurogenic inflammation plays a role in the pathogenesis of both diseases exist.⁸⁻¹⁰ Variable results have been obtained in the studies investigating the association between chronic urticaria and fibromyalgia. In some studies, the frequency of FMS in chronic urticaria patients was found to be higher than in healthy controls, while reports revealing that the frequency of FMS is not different from that of the normal population also exist.¹¹ The evaluation of chronic urticaria and FMS association is essential for the determination of the triggering factors and targeted mechanisms in urticaria treatment. In our study, we aimed to evaluate the effect of accompanying fibromyalgia on the clinical features of urticaria and dermatology life quality index by examining the frequency and severity of FMS in urticaria patients.

MATERIALS and METHODS

In this cross-sectional and controlled study, we included 100 chronic urticaria patients (31 male, 69 female) with disease duration of longer than 6 weeks and with no history of diabetes, malignancy, rheumatologic, endocrinological, cardiovascular, cerebrovascular, inflammatory disease and alcohol consumption and age and sex-matched 100 healthy controls (31 male, 69 female) were included. The patients who were previously diagnosed with FMS were not included. The patients diagnosed with depression and using antidepressant and anticonvulsant (gabapentin, pregabalin vs.) treatment were not included.

The demographic data of the patients, chronic urticaria and FMS durations, coexisting diseases and drug use were recorded. Before starting the study, ethics approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Ahi Evran University (Approval Date: 23.05.2017 Approval number: 2017-09/84). The study was conducted according to the Principles of the Helsinki Declaration. Food, drug, stress, and infections were questioned as triggering factors. Dermatology life quality index scores were calculated to detect urticaria severity. The Dermatology life quality index questionnaire is a life quality scale widely used in determining the severity of dermatologic diseases.^{12,13} The validation of the Turkish version of the DLQI was performed by Ozturkcan et al.¹³ There are ten questions with 4 possible answers related to the effect of the dermatological disease on the social and physical activities of the patient in the questionnaire. The questionnaire includes questions regarding symptoms and feelings, daily activities, leisure, work and school life, personal relationships, and treatment. The maximum value of Dermatology life quality index questionnaire scores is 30, and the minimum value is 0. The high values show low life quality.

In our study, VAS scale, which was developed by Price et al., was used to determine the pain severity related to FMS. In this scale, the severity of pain was determined as numbers between 0 and 10. The number 0 refers to no pain, 1-4 mild pain, 5-6 moderate pain, and 7-10 severe pain.^{14,15}

All the patients were evaluated by a Physical Medicine and Rehabilitation specialist and diagnosed with FMS according to the 2010 ACR (American College of Rheumatology criteria).¹⁶ The criteria consisted of the Widespread Pain Index (WPI), computed as the number of areas in which the patient felt pain in the last week, and a Symptom Severity Scale (SSS), in which, apart from the number of somatic symptoms in general, fatigue, waking unrefreshed and cognitive symptoms are considered cardinal symptoms in the diagnosis of FMS. To satisfy the 2010 criteria, patients have to meet: (1) $WPI \geq 7$ and $SSS \geq 5$ or WPI between 3–6 and $SSS \geq 9$; (2) presence of symptoms at a similar level for at least 3 months; and (3) absence of other disorders that would explain the pain.¹⁶

The patients who were diagnosed with FMS were examined for the severity of FMS. The clinical severity of FMS and functional disability were evaluated with a validated Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)¹⁷. FIQ includes ten questions referring to pain severity, daytime fatigue, morning tiredness, stiffness, anxiety, and depression. Low scores point to the low effect of the disease.¹⁷⁻¹⁸

Statistical Analysis

The analysis of the obtained statistical data was performed with the SPSS version 21.0 software program (IBM Corp Armonk NY, USA). The sample size of the study was calculated with power analysis that was performed with G power 3.1.9.6 (Franz Faul, Universitat Kiel Germany). The minimum size of the total sample size was calculated to be 197 patients with power analysis in which $w=0.20$, power $(1-\beta)=0.80$, degree of freedom =1, and the effect size was taken for the Chi-square test. Power analysis was performed for independent groups t-test when the effect size was taken as $d=0.45$, power $(1-\beta)$ was taken as $=0.85$, and the minimum sample size was calculated as 180 cases. In this study, when these minimum sample sizes were taken into consideration, the sample size was determined as 200 patients.

Categoric variables were stated as numbers and percentages, while numeric values were stated as mean±standard deviation, median, and minimum and maximum values. For comparison of categoric variables, the Chi-square test, for comparison of mean values, independent samples t-test, and for comparison of median values, Mann-Whitney U test was used. The Pearson correlation test was used to analyze the correlation between groups.

RESULTS

In our study, 100 chronic urticaria patients (31 male 69 female) and age and sex-matched healthy controls (31 male 69 female) were included. The mean age of the patients was detected as 37.7 ± 1.32 and 40.7 ± 11.2 in the control group. No statistical significance was detected between groups in terms of age and sex ($p=0.09$, $p=1.00$, respectively). Gastritis was present in 8 patients, allergic rhinitis

in 12 patients, asthma in 5 patients, and vertigo in 5 patients. As triggering factors, stress was detected in 77(77%) of the patients, food in 17(17%), and infections in 5(5%) patients (3 patients with upper respiratory tract infections. In 2 patients, urinary infections and in 3 patients (3%), drug use were found to be associated with chronic urticaria. 2 patients were using amoxicillin-clavulanic acid, 1 patient was using lansoprazole.

In the patient group, 45(45%) patients and 13(13%) cases in the control group were diagnosed with FMS. In the patient group, FMS frequency was statistically significantly higher than in the control group ($p=0.00$). In the patient group, the majority of the patients diagnosed with FMS were composed of female patients ($n=34$, 75.5%). Similarly, the majority of the patients diagnosed with FMS in the control group were composed of female patients ($n=12$, 92.3%). In the patient group, urticaria duration was 27.9 ± 5.1 months, while FMS duration was 28.7 ± 3.59 months. No significant difference in terms of FMS and urticaria duration was detected ($p=0.902$). In the control group, the duration of FMS was detected as 33.0 ± 2.61 months, and no statistically significant difference in terms of FMS was detected between groups ($p=0.432$). The mean value of the FIQ score was detected as 42.3 ± 2.82 and 49.1 ± 6.05 in the patient and the control group, respectively (Table 1). The median value of VAS score in the patient group was 7(3-10) and 5(2-10) in the control group. No statistically significant difference was detected in terms of FIQ and VAS scores between groups ($p=0.332$, $p=0.201$) (Table 1). There was a statistically significant correlation between FIQ and DLQI values ($p=0.019$).

When patients with FMS and without FMS in the study group were compared, the mean age of the patients with FMS was 40.5 ± 13.31 , while patients without FMS were 35.4 ± 12.71 . No significant difference between DLQI values of patients with FMS and without FMS was detected ($p=0.763$). No significant difference between the mean age values was detected between groups ($p=0.057$). No significant difference in gender distribution was found between patients with FMS and without FMS groups ($p=0.097$). Chronic urticaria duration in patients with FMS group was 40.0 ± 46.3 months and 16.76 ± 16.70 months in patients without FMS group. Chronic urticaria duration in patients

with FMS group was significantly higher than in patients without FMS group ($p=0.001$) (Table 2).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patient and control groups

Variables	Patient group	Control group	p
Age	37.7±1.32	40.7±11.2	0.090
FMS cases	45	13	0.000
Chronic urticaria duration (months)	27.9±5.1	-	
FMS duration (months)	28.7±3.59	33.0±2.61	0.432
DLQI	10.41±0.70	-	
FIQ	42.3±2.82	49.1±6.05	0.332
VAS	7 (3-10)	5 (2-10)	0.201

DLQI: Dermatology life quality index, FIQ: Fibromyalgia impact questionnaire, VAS: Visual analog scale, $p<0.05$ was accepted as statistically significant

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the patients with FMS and the patients with and without FMS in chronic urticaria patient groups

Variables	The patients with FMS	The patients without FMS	p-value
Age	40.5±13.31	35.4±12.71	0.057
Gender			
Female	34	33	0.097
Male	11	22	
Chronic urticaria duration	40.0±46.3	16.76±16.70	0.001
DLQI	10.64±6.87	10.22±7.03	0.763

DLQI: Dermatology life quality index, $p<0.05$ was considered statistically significant

DISCUSSION

Chronic urticaria and FMS are clinical conditions whose etiopathogenesis has not been completely elucidated yet. Chronic urticaria has been shown to coexist with various stress-related diseases. Psychosocial, behavioral, and neurobiological factors have been suggested to play a role in FMS development.¹⁹ Increased frequency of some skin diseases have been reported in FMS patients. In a study by Erdogan et al., the frequency of xerosis, dermatographism, lichen simplex chronicus, neurotic excoriation, and seborrheic dermatitis and pruritus, burning and stinging sensation were reported to be higher in FMS patients.²⁰

Neuroinflammation is thought to play a role in the etiology of chronic urticaria and FMS. This suggests a close relationship between chronic urticaria and FMS.²¹⁻²⁷ There are some studies that reveal an increased frequency of FMS in chronic urticaria patients, while studies suggesting no difference in the frequency of FMS compared to normal population also exist.^{5-7,11} In our study, the frequency of FMS in the chronic urticaria patient group (45%) was statistically significantly higher than in the control group (13%). This frequency was higher than those in Mathkor et al.

(%34.1) and Oktayoğlu et al. (%32.5) but lower than in Toressani et al. (70%)⁵⁻⁷ Toressani et al. stated that this result was unexpectedly high as the frequency of fibromyalgia was 2.2% in the general population. It is also notable that the frequency of fibromyalgia in the control group was higher than in the study of Toressani et al. This result may be related to different geographic and demographic characteristics of the study population.

Torresani et al. reported that FMS-related symptoms, such as pain, started before the initiation of urticaria, and this suggests that chronic urticaria development may be the result of neurogenic inflammation in FMS.⁶ Differing from the study by Torresani et al., no statistically significant difference was detected between chronic urticaria and FMS durations in chronic urticaria patients. The result that no significant difference was detected in FMS durations between the patient and the control groups reveals that the presence of chronic urticaria is not a risk factor for early development of FMS compared to healthy controls. In a study by Gözübüyüköğulları et al. Chronic urticaria durations in the patients with FMS were found to be higher than in the patients without FMS, but this was not statistically significant. Contrary to this study, the finding that chronic urticaria duration in the patients with FMS was significantly higher than in the patients without FMS may result from the high number of cases in the control group. This result suggests that the long-term effect of the mediators playing a role in chronic urticaria may also play a role in the development of FMS. The finding that there is no significant difference in the DLQI values in the patients with and without FMS suggests that the severity of chronic urticaria is not higher in the patients with FMS. In our study, similar to that of Gözübüyüköğulları et al., no significant difference between the mean age values of the patients with and without FMS was detected. This finding suggests that age does not affect the development of FMS.

Autoimmunity is a condition that accompanies both chronic urticaria and FMS. Especially chronic inflammatory diseases such as SLE are commonly seen in both diseases.²⁹⁻³¹ Gözübüyüköğulları et al. reported that the patients with FMS had a higher percentage of thyroid autoimmunity than the patients without FMS, but the results were not statistically significant. In our study, the presence

of chronic inflammatory disease was taken as an exclusion criterion, and autologous serum skin test and thyroid autoimmunity were not evaluated.

Similar to the study of Yener et al., the detection of correlation between FIQ and DLQI suggests that common pathogenetic pathways play a role in both diseases.³² Yener et al. reported higher FIQ and VAS values in chronic urticaria patients than in healthy controls. In our study, the fact that no difference was detected between FIQ and VAS values between groups reveals that the presence of chronic urticaria does not cause an increase in the severity of FMS.

The limitations of the study include a small number of patients in a rural region and the absence of an evaluation of autologous serum skin test and thyroid antibodies. Also, specific scales such as the Pittsburgh sleep quality index, which measures sleep quality and sleep disturbance, and the Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) scale were not used.³³ In addition, anxiety and depression were not examined. The absence of an evaluation of distress with anxiety and depression scales is also among the limitations of the study.

In conclusion, the results obtained in our study revealed that the frequency of FMS in chronic urticaria is higher than in healthy controls. These findings are in line with the literature. FMS development in chronic urticaria patients may be related to the chronic term effects of neuromediators in chronic urticaria. The triggering of the diseases with psychogenic factors and the role of neuroinflammation in etiopathogenesis suggest that chronic urticaria and FMS are closely related. Further studies investigating the association between chronic urticaria and FMS are warranted.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Before starting the study, approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Ahi Evran University (Approval Date: 23.05.2017 Approval number: 2017-09/84).

Authors' Contributions

Concept/Design: EMA, SŞ. Data Collection and/or Processing: EMA, SŞ. Data analysis and interpretation: EMA, SŞ. Literature Search: EMA, SŞ. Drafting manuscript: EMA. Critical revision of manuscript: SŞ, EMA. Supervision: SŞ.

REFERENCES

1. Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(11):997-1009.
2. Öztürk S, Erel F, Çalışkaner AZ, Karaayvaz M, Güleş M, Kartal Ö. Kronik İdiopatik Ürtiker'de Katkı Maddeli Gıdalar ile Doğal Gıdalarda Bulunan Vazoaktif Maddelerin Rolü. *Kor. Hek.* 2007;6(5):351-356.
3. Schocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. In *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(2):90-95.
4. Colgecen E, Ozyurt K, Gul AI, Utas S. Evaluation of etiological factors in patients with chronic urticaria. *Acta Dermatovenerologica Croat.* 2015;23(1):36-36.
5. Mathkhor AJ, Mohammed JQ. Prevalence of fibromyalgia syndrome in chronic urticaria. *Middle East J Fam Med.* 2020;7(10):102.
6. Torresani C, Bellafiore S, De Panfilis G. "Chronic urticaria is usually associated with fibromyalgia syndrome." *Actaderm-venereol.* 2009;89(4):389-392.
7. Oktayoglu P, Ucmak D, Caglayan M et al. Is there an association between chronic urticaria and fibromyalgia syndrome? *Arch Rheumatol.* 2014;29(1):28-34.
8. Steinhoff M, Stander S, Seeliger S et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol.* 2003;39(11):1479-1488.
9. Littlejohn GO, Weinstein C, Helme RD. Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrome. *J Rheumatol.* 1987;14(5):1022-1025.
10. Eneström S, Bengtsson A, Frödin T. Dermal IgG deposits and increase of mast cells in patients with fibromyalgia- relevant findings or epiphenomena? *Scand J Rheumatol.* 1997;26(4):308-313.
11. Hapa A, Ozdemir O, Evans SE et al. Evaluation of the frequency of fibromyalgia in patients with chronic urticarial. *Turkderm.* 2012;46(4):202-205.
12. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-216.
13. Oztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol.* 2006;45(11):1300-1307.
14. Jones KR, Vojir CP, Hutt E, Fink R. Determining mild, moderate, and severe pain, equivalency across pain-intensity tools in nursing home residents. *J Rehabil Res Dev.* 2007;44(2):305.
15. Paul SM, Zelman, DC, Smith M, Miaskowski C. Categorizing the severity of cancer pain: further exploration of the establishment of cutpoints. *Pain.* 2005;113(1-2):37-44.
16. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al., 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-329.
17. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int.* 2000;20(1):9-12.
18. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(39):154-162.

19. Antai-Otong D. The art of prescribing. Depression and fibromyalgia syndrome (FMS): pharmacologic considerations. *Perspect Psychiatr Care*. 2005;41(3):146-148.
20. Erdogan HK, Sas S, Acer E, Bulur I, Altunay IK, Erdem HR. Cutaneous findings in fibromyalgia syndrome and their effect on quality of life. *Dermatol Sin*. 2016;34(3):131-134.
21. Kim SH. Skin biopsy findings: implications for the pathophysiology of fibromyalgia. *Med Hypotheses* 2007;69(1):141-144.
22. Maggi CA. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Prog Neurobiol*. 1995;45(1):1-98.
23. Slominski AT, Zmijewski MA, Zbytek B, Tobin DJ, Theoharides TC, Rivier J. Key role of CRF in the skin stress response system. *Endocr Rev*. 2013;34(6):827-884.
24. Theoharides TC, Singh LK, Boucher W et al. Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects. *Endocrinology*. 1998;139(1):403-413.
25. Arck P, Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5-6):347-356.
26. Basak PY, Erturan I, Yuksel O, Kazanoglu OO, Vural H. Evaluation of serum neuropeptide levels in patients with chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(5):483-483.
27. Rossing K, Novak N, Mommert S, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum and skin levels of patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(10):1392-1399.
28. Gözübüyükogulları A, Onan DT, Allı N. Fibromyalgia syndrome in chronic urticaria patients. *Turkderm*. 2014;48(4):215-218.
29. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983;119(8):636-640.
30. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(4):461-465.
31. Bazzichi L, Rosso A, Giuliano T, et al. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clin Rheumatol*. 2007;26(12):2115-2120.
32. Yener M, Erturan I, Ceyhan AM, Inal EE, Kazanoglu OO. The evaluation of prevalence of fibromyalgia in patients with chronic urticaria. *Med Sci Monit: Int. J. Clin. Exp. Med*. 2013;19:757-761.
33. Beyazal MS, Tüfekçi A, Kırbaş S, Topaloğlu MS. The impact of fibromyalgia on disability, anxiety, depression, sleep disturbance and quality of life in patients with migraine. *Arch Neuropsychiatr*. 2018;55(2):140-145.

Comparison of N-Acetyl Cysteine and Resveratrol Treatments in Acetaminophen Toxicity Model in Rabbits

Tavşanlarda Yapılan Asetaminofen Toksikoloji Modelinde N-Asetilsistein ve Resveratrol Tedavilerinin Karşılaştırılması

Hasan Gazi UYAR¹  Ayşegül BAYIR²  Hasan KARA²  Pınar KARABAĞLI³ 

Abdullah SİVRİKAYA⁴  Ali ÜNLÜ⁴ 

ÖZ

Amaç: Asetaminofen güvenli bir analjezik ilaçtır fakat yüksek dozlarda akut karaciğer hasarına neden olmaktadır. Asetaminofen intoksikasyonunda tedavisinde N-asetil sistein (NAC) kullanılmaktadır. Resveratrolun (RES), asetaminofen intoksikasyonu modellerinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda amaç, asetaminofen intoksikasyonunda NAC ile resveratrol tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırmaktır.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmamızda 6'sı kontrol grubunda olmak üzere, 28' i 4 farklı çalışma grubunda olmak üzere toplam 34 tavşan kullanıldı. Asetaminofen (APAP) (n=7) grubunda hayvanlara 2 gr/kg asetaminofen orogastrik tüp aracılığıyla verildi. Asetaminofen+N-asetilsistein (APAP+NAC) (N=7) grubunda hayvanlara 2 gr/kg asetaminofen orogastrik tüp aracılığıyla verildi ve takibinin 1. saatinde 150 mg/kg NAC intramüsküler (i.m) uygulandı. Asetaminofen+resveratrol (APAP+RES) (N=7) grubunda hayvanlara 2 gr/kg asetaminofen orogastrik tüp aracılığıyla verildi ve takibinin 1. saatinde orogastrik tüple 100 mg/kg resveratrol verildi. Asetaminofen+Nasetilsistein+Resveratrol (APAP+NAC+RES) (N=7) grubunda ise hayvanlara 2 gr/kg asetaminofen orogastrik tüp aracılığıyla verildi ve takibinin 1. saatinde orogastrik tüple 100 mg/kg resveratrol verildi ve 150 mg/kg NAC i.m uygulandı. ALT, AST, total GSH ve kan asetaminofen düzeyleri çalışıldı. Hayvanlar 24. saatte kurban edildi. Karaciğer dokusu histopatolojik inceleme için kullanıldı.

Bulgular: Sonuçlarımızda 12 saat GSH düzeyi APAP+NAC grubunda APAP+RES grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.007). Histopatolojik çalışmada, apoptozis için kullandığımız HSCORE düzeyi kontrol grubunda APAP grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük tespit edildi (p=0.007). Bu sonuç asetaminofen toksisitesini karaciğer hücrelerinde apoptozisi tetiklediğini gösteriyor.

Sonuç: Resveratrol asetaminofen toksisitesi tedavisinde NAC'a alternatif bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: asetaminofen; NAC; parasetamol; resveratrol; toksisite

ABSTRACT

Purpose: Acetaminophen is safe analgesic drug but it may cause hepatic failure in high doses. N-acetyl cysteine (NAC) is used in the treatment of acetaminophen intoxication. Resveratrol may be used in experimental acetaminophen intoxication models. Purpose, compare the efficacy of NAC and resveratrol treatments in acetaminophen intoxication.

Materials and Methods: We used 34 rabbits. Six rabbits were included in control group, and 7 rabbits were enrolled in other groups. Asetaminofen (APAP) (N=7) group. The animals were administered 2 g/kg of acetaminophen by an orogastric tube. Asetaminofen+N-acetylcysteine (APAP+NAC) (N=7) group, 150 mg/kg NAC was administered intramuscular (i.m) to animals at 1st hour following 2 g/kg of acetaminophen administration by orogastric tube. Asetaminofen+resveratrol (APAP+RES) (N=7) group, animals received 100 mg/kg resveratrol by orogastric tube at 1st hour following oral administration of 2 g/kg of acetaminophen by orogastric tube. e. Asetaminofen+N-acetyl cysteine+resveratrol (APAP+NAC + RES) (N=7) group, animals received 100 mg/kg resveratrol by orogastric tube and 150 mg/kg NAC i.m at 1st hour following oral administration of 2 g/kg of acetaminophen by orogastric tube. ALT, AST, GSH, and acetaminophen levels were measured. Animals were sacrificed at the 24th hour. Liver samples were obtained for histopathological examination.

Results: According to our results, the GSH level at 12th hour was significantly different between APAP+NAC group and APAP+RES group (p=0.007). In histopathological examination, HSCORE level we used for apoptosis was statistically significantly lower in control group than in APAP group (p=0.007). Its supports that acetaminophen toxicity triggers apoptosis in liver cells.

Conclusion: Resveratrol may be an alternative treatment option to NAC in the treatment of acetaminophen toxicity.

Keywords: acetaminophen; NAC; paracetamol; resveratrol; toxicity

Received: 24.01.2022; Accepted: 30.04.2022

¹Emergency Medicine Service, Meram State Hospital, Konya, Türkiye.

²Department of Emergency Medicine, University of Selçuk, Faculty of Medicine, Konya, Türkiye.

³Department of Medical Pathology, University of Selçuk, Faculty of Medicine, Konya, Türkiye.

⁴Department of Medical Biochemistry, University of Selçuk, Faculty of Medicine, Konya, Türkiye.

Corresponding Author: Hasan Gazi Uyar, Emergency Medicine Service, Meram State Hospital, Konya, Türkiye. e-mail: dr.hasangaziuyar@gmail.com

How to cite: Uyar HG, Bayır A, Kara H, Karabağlı P, Sivrikaya A, Ünlü A. Comparison of n-acetylcysteine and resveratrol treatments in acetaminophen toxicity model in rabbits. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):282-289. DOI: 10.46332/aemj.1060025

INTRODUCTION

Acetaminophen (N-acetyl-p-aminophenol or paracetamol) is a commonly used analgesic and antipyretic drug worldwide.¹ In all age groups, suicidal attempts with acetaminophen (APAP) are frequently encountered due to it being frequently prescribed and easy availability. APAP toxicity is the most common cause of acute liver failure in the United States. There are many studies suggesting that APAP causes hepatic failure by damaging the liver tissue.²

NAC is used in patients with APAP toxicity, and it has some serious side effects. These side effects include acute allergic reactions such as anaphylaxis, anaphylactic shock, angioedema, and urticaria. Moreover, relatively frequent side effects, such as nausea and vomiting, are also observed. These side effects suggest that new antidotes should be developed for APAP toxicity. One of these new antidotes is resveratrol.

Resveratrol (3,4,5-trihydroxystilbene) is a natural antioxidant in the polyphenol structure found in abundance in fruits, such as grapes, peanuts, strawberries, and cherries.³ It is a strong antioxidant and prevents oxidative damage by binding to reactive free oxygen radicals and chelating metal.⁴ Resveratrol increases the level of glutathione through the glutamate-cysteine ligase enzyme and neutralizes the free oxygen radicals.⁵ Resveratrol has been shown to increase hepatic glutathione, induce phase-2 hepatic enzymes and remove free radicals. It has been demonstrated that resveratrol inhibits the nuclear factor kappa β (NF- κ B), which is the transcription factor in the inflammatory cascade,⁶⁻¹⁰ and also decreases the NF- κ B core translocation and affects transcription.¹¹ Resveratrol has also been shown to have a hepatoprotective effect against many hepatotoxic agents such as ethanol and carbontetrachloride together with APAP.¹²

To the best of our knowledge, there is no experimental study in the literature comparing NAC and resveratrol treatments in terms of protective and therapeutic aspects in APAP-induced hepatotoxicity. In this study, we aimed to compare the efficacy of NAC and resveratrol therapies with biochemical parameters and tissue histopathological examination in an experimental APAP toxicity model in rabbits.

MATERIALS and METHODS

Approval was obtained from the Experimental Animals Ethics Committee of Selcuk University Experimental Medicine Application and Research Center (Approval date, no: 14.07.2015-2015/77). All procedures were carried out in accordance with the provisions in the Helsinki Declaration on the care and use of laboratory animals.

Experimental Method

In our study, we used a total of 34 New Zealand rabbits. The rabbits were divided into 5 groups. Six of these rabbits were included in the control group, and 7 rabbits were enrolled in each of the other groups. The rabbits in the control group did not receive any medication or treatment. At the beginning of the experiment, venous blood samples were drawn from the dorsal ear artery of all subjects to measure the serum ALT, AST and total GSH levels.

The rabbits in the sham group were given 2 g/kg of acetaminophen via an orogastric tube. The rabbits in the APAP+NAC group received 150 mg/kg NAC i.m. 1 hour after administration of 2 g/kg of acetaminophen orally via an orogastric tube. The rabbits in the APAP+resveratrol group received 100 mg/kg resveratrol orally via an orogastric tube 1 hour after administration of 2 g/kg acetaminophen via the orogastric tube. The rabbits in the APAP+NAC+resveratrol group received 100 mg/kg resveratrol orally via an orogastric tube and 150 mg/kg NAC i.m. 1 hour after administration of 2 g/kg of acetaminophen orally via an orogastric tube. Venous blood samples were obtained to measure the serum ALT, AST, total GSH and APAP levels at the 1st hour, 12th hour and 24th hour from all subjects except those in the control group. The subjects were sacrificed 24 hours after the experiment under anesthesia by decapitation. Tissue samples were obtained from the caudate lobe of the liver of all subjects to detect apoptosis histopathologically.

Biochemical Method

Arterial blood samples were obtained from all rabbits into tubes with EDTA and gel tubes. Samples obtained into EDTA tubes were centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes.

After the separation of the plasma, the remaining erythrocyte package was added to the physiological serum (0.9% NaCl) approximately five times the blood volume and centrifuged at 1500 rpm for 5 minutes. After centrifugation, the supernatant was poured away, and the same amount of saline was added again, and this process was repeated twice. The total GSH level in the washed erythrocytes was analyzed with the Shimadzu brand prominence model HPLC System (Japan) using Immuchrom (Lot no: IC1800-150828) HPLC assay kits.

The arterial blood samples obtained into plain tubes were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes after clotting and the serum samples were separated. The AST, ALT and APAP levels in these serum samples were measured. The serum AST and ALT levels were analyzed in the architect-C 16000 auto-analyzer using the Abbott test kits (lot no. 47489UN15 and 47820UQ06, respectively).

The serum APAP levels were analyzed by a method developed in the LC-MS/MS device in the Biochemistry Laboratory of Selcuk University Medical Faculty. For the APAP sample preparation, 200 μ l of acetonitrile was added to 100 μ l of plasma and vortexed for 30 sec. It was then centrifuged at 13000 rpm for 5 minutes. 10 μ L of LC-MS/MS was injected from the resulting supernatant.

Mass spectrometry analysis was performed with an electrospray ion source (ESI) in positive mode and ABSCIEX API 3200 triple quadrupole mass spectrometer (USA) Shimadzu LC-20-AD (Kyoto, Japan). Calculation of the data was carried out with the ABSCIEX Analyst Software Wizard version 1.6.1. The Phenomenex brand Luna C18 (3 μ m, 4.6 \times 50mm) was used as the analytical column. The mobile phase was made using a 50% acetonitrile / water (v/v) isocratic pump. The analysis time was set to 2 minutes.

Pathological Examination

The liver tissues of 34 rabbits sacrificed were transferred to the Pathology Department at Selcuk University Faculty of Medicine in 10% formalin solution. Paraffin-embedded tissue blocks prepared from samples obtained from the tissues were cut to 4 microns thick sections using the Leica brand RM2255 model microtome device in the laboratory and then taken onto Poly-L-Lysin-coated positive loaded

slides. The sections were stained with anti-Caspase-3 antibody (polyclonal rabbit Abcam USA ab4051) in a semi-automatic Ventana Benchmark XT immunohistochemistry staining device after 60 min deparaffinization in a 60°C oven.

The staining procedure was performed with a 60 min incubation period, 1/350 concentration, and 36 minutes pre-treatment with citrate. The stained preparations were evaluated by a researcher and a pathologist under a light microscope. Each preparation was examined in at least 5 big magnification areas (x400), and the presence and intensity of intra-nuclear and/or intra-cytoplasmic expression were assessed. The histological scoring (HSCORE) method was used in the pathological evaluation of the experimental groups. The HSCORE is the value obtained by multiplying the total density of the positively stained hepatocytes by the staining intensity.

$$\text{HSCORE} = \sum \text{Pi} (I+1)$$

I, staining intensity (0=no staining, 1=mild, 2=moderate, and 3=intense staining)

Pi, the percentage rate of staining for each density.(76)

Statistical Analysis

The data were recorded in pre-prepared forms. Statistical analyses were performed using the SPSS for Windows 18 program. Comparison between the groups was made through analysis of variance (ANOVA) in repeated measurements. The Bonferroni-corrected one-way analysis of variance and a pairwise comparison with the Tukey HSD test were used as Post Hoc tests. A p-value of lower than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The mean weight of all subjects in the groups was 2044 g, and there was no statistically significant difference between the groups (p=0.422).

When the baseline GSH levels of the groups were examined, the highest GSH level was determined as 38543 μ mol/L in the APAP+Resveratrol group and the lowest was 9085 μ mol/L in the control group. The mean baseline

GSH level of all groups was 23138 $\mu\text{mol/L}$. There was a statistically significant difference in the baseline GSH levels between the groups ($p=0.027$). The 12th-hour GSH level was the highest in the APAP+Resveratrol group with 4872 $\mu\text{mol/L}$, and the lowest GSH level was 2308 $\mu\text{mol/L}$ in the APAP+NAC group. There was a statistically significant difference between the groups in terms of the mean GSH level at the 12th hour ($p=0.010$).

There was no statistically significant difference between the groups in terms of the mean GSH level at the 1st hour and the 24th hour ($p>0.05$, for both). The mean GSH level at the 24th hour was the highest in the APAP+NAC+Resveratrol group with 5617.1429 $\mu\text{mol/L}$ and the lowest mean GSH level was determined in the APAP group with 3815.1667 $\mu\text{mol/L}$ (Figure 1).

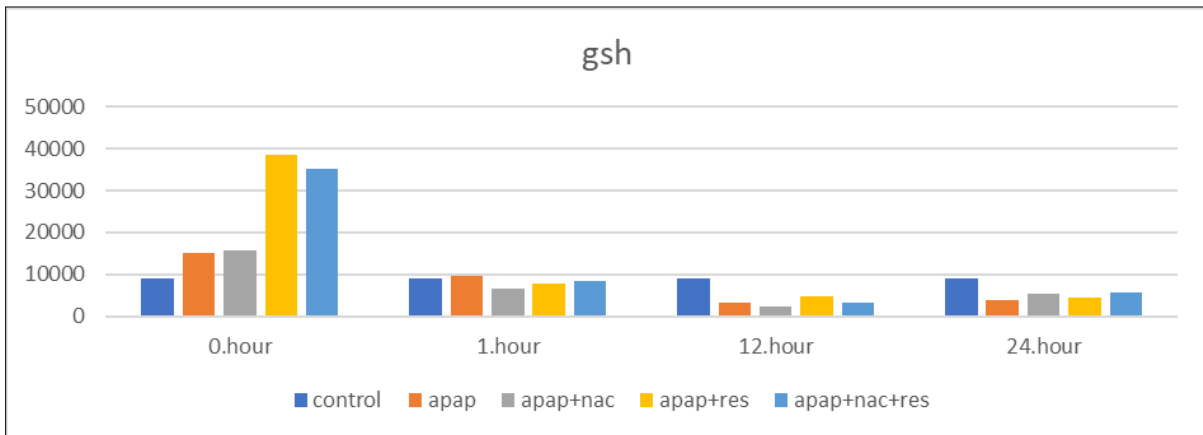


Figure 1. Chart showing the mean GSH levels of the study groups at baseline/1st/12th/24th hours

There was no statistically significant difference between the pairwise comparisons of the groups regarding the mean GSH levels at baseline, 1st hour and 24th hour ($p>0.05$, for all).

of the APAP+RES group was significantly higher than that of the APAP+NAC group ($p=0.007$). There was no statistically significant difference in other pairwise comparisons of the groups regarding the 12th-hour GSH levels ($p>0.05$ for all) (Figure 2).

When we compared the groups in terms of the mean GSH levels at the 12th hour, we found that the mean GSH level

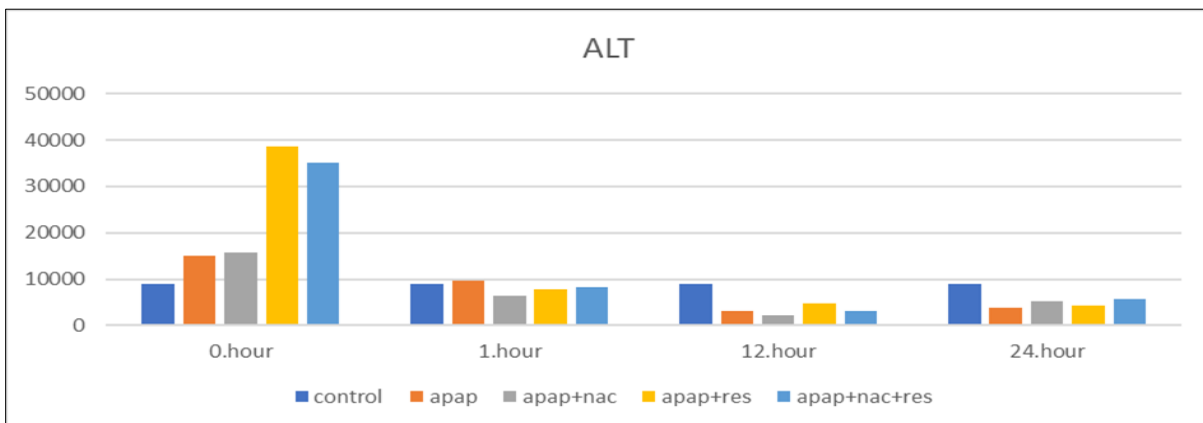


Figure 2. Chart showing the mean ALT level of the study groups at baseline/1st/12th/24th hours

There was no statistically significant difference between the groups in terms of the mean ALT levels at baseline, 1st hour, 12th hour and 24th hour ($p>0.05$, for all).

There was no statistically significant difference between the groups in terms of the mean ALT levels at baseline, 1st hour, 12th and 24th hours ($p>0.05$, for all) (Figure 3).

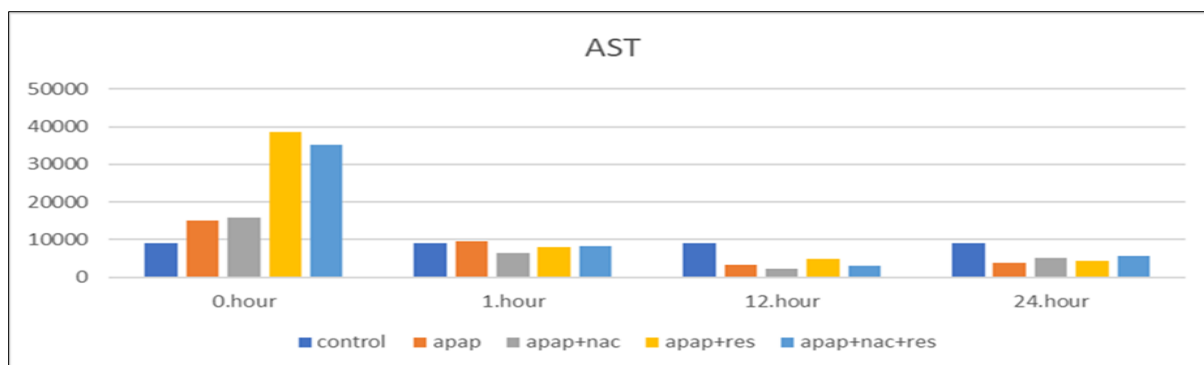


Figure 3. Chart showing the mean AST level of the study groups at baseline/1st/12th/24th hours

There was no statistically significant difference between the groups regarding the mean AST levels at the baseline, 1st hour, 12th hour, and 24th hour ($p > 0.05$, for all) (Figure 4).

There was no statistically significant difference between the groups regarding the mean APAP levels at the 1st hour, 12th hour, and 24th hour ($p > 0.05$, for all).

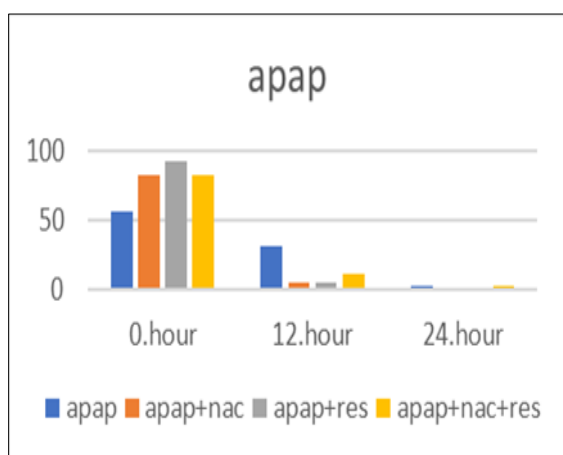


Figure 4. Chart showing the mean APAP level of the study groups at the 1st/12th/24th hours

HSCORE (Histological Scoring System)

The histological scoring (HSCORE) method was used in the histopathological evaluation of liver tissue samples of the rabbits in the study groups.

At the end of the experiment, liver tissue sampling was carried out from the liver caudate lobe of each subject, and the apoptosis status was examined according to the HSCORE using the anti-caspase-3 immunohistochemical staining method. The lowest rate of apoptosis was found in the control group, and the highest apoptosis rate was observed in the APAP group ($p = 0.012$) (Figure 5).

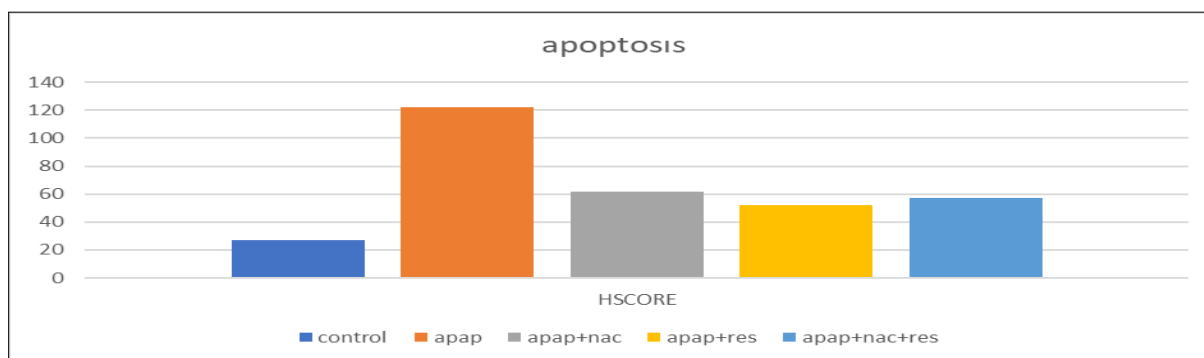
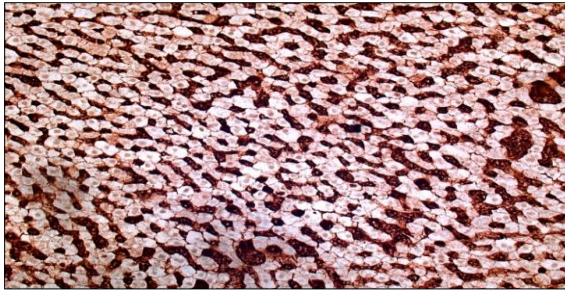


Figure 5. The mean HSCORE value of the study groups

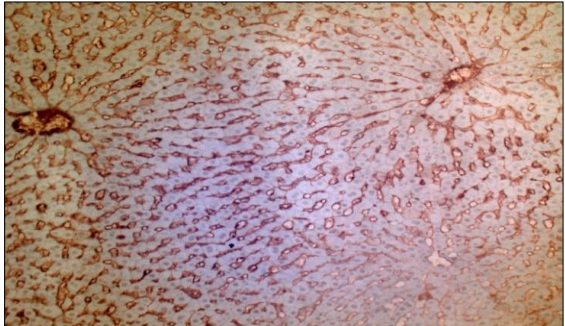
There was a statistically significant difference between the control group and the APAP group in terms of apoptosis rate ($p = 0.007$). There was no statistically significant difference in apoptosis rate of the other pairwise comparisons between the groups.

Microscopic Changes

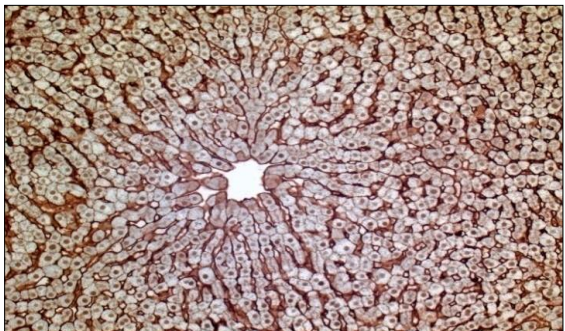
Tissue integrity and overall appearance of the cells were normal in the control group. There was no significant staining with anti-caspase 3 in the control group. The APAP group showed marked staining in both the cytoplasm and the nucleus (Picture 1, 2, 3)



Picture 1. Histopathological appearance of a tissue sample in the control group at x200 magnification by the anti-caspase 3 method. No significant staining was observed in the hepatocytes in either the cytoplasm or the nucleus of this sample.



Picture 2. The appearance of a tissue sample in the APAP+RES group at x200 magnification using the anti-caspase 3 method. This subject in the APAP+RES group has no staining in either the cytoplasm or the nucleus of hepatocytes.



Picture 3. The appearance of a tissue sample in the APAP+NAC+RES group at x200 magnification by the anti-caspase 3 method. In the hepatocytes of this subject in the APAP+NAC+RES group, the nucleus showed staining, but there was no significant staining in the cytoplasm.

DISCUSSION

In this study, we aimed to investigate whether Resveratrol treatment is an alternative or superior to NAC in the APAP toxicity in an experimental rabbit model. According to the results of our study, the serum GSH levels at baseline and the 12th hour showed statistically significant differences between the groups. The mean serum GSH level at the 12th hour was significantly lower in the APAP+NAC group compared to the APAP+RES group. When the mean GSH levels at the 24th hour were examined, and the highest serum GSH level was measured in the APAP+NAC+RES

group, the difference between the groups was not statistically significant. These findings suggest that resveratrol treatment may have favorable effects in the treatment of APAP toxicity when used alone or with NAC. When the groups were compared in terms of apoptosis, as expected, the HSCORE was lower in the control group than in the APAP group. In other words, apoptosis was induced together with hepatocyte damage due to APAP toxicity. In our study, no staining was detected in the nucleus and cytoplasm of the hepatic tissue of control subjects after staining using the anti-caspase 3 method. In the stained liver tissue samples of the APAP+RES group, we obtained similar results to the control group. In other words, the nucleus and cytoplasm stainings were not detected in the liver tissue samples of animals in the APAP+RES group. However, we detected nucleus and cytoplasm staining in hepatocytes, which are indicators of apoptosis, not only in the APAP group but also in the APAP+NAC group. This suggests that resveratrol use in APAP toxicity has protective effects on liver tissue, and this effect is superior to that of NAC.

There was a significant difference between the study groups regarding the serum ALT levels at the baseline, 1st hour, 12th hour and the 24th hour. Besides, the APAP group was the group with the highest ALT level throughout the experiment and especially with a sharp increase at the 12th hour. On the other hand, the ALT levels of the APAP+RES and APAP+NAC+RES groups were found to be lower than that of APAP+NAC and APAP groups during the experiment. The ALT levels of the APAP+RES group were found to be lowest at the 24th hour compared to the other groups. This may be interpreted as resveratrol having protective effects against liver damage caused by APAP toxicity. The same interpretation can be made by considering the serum AST levels of all groups during the experiment and by comparing the groups with each other in terms of the AST levels.

In our study, we measured the serum APAP level, which is an important parameter for treatment success and prognosis. There was no significant difference in the serum APAP levels between the groups, while in the APAP+RES, APAP+NAC, and APAP+NAC+RES groups, the sharp decrease at the 12th hour compared to the

1st hour was not observed in the APAP group. This suggests that resveratrol is as effective as NAC in the treatment of APAP toxicity. However, the serum APAP levels at the 24th hour decreased to very close values in all groups, including the APAP group. This result indicates that serum APAP levels decrease to very low levels within 24 hours in cases with APAP toxicity, even if treatment was not begun with NAC or any other drug.

Wojnarova et al. also used resveratrol as a hepatoprotective agent, as we used in our study. Resveratrol is a natural SIRT1 activator. SIRT1 (silent information regulator T1 protein) is an important molecule that regulates the cell cycle, apoptosis, and inflammation. In this study, the authors compared resveratrol, which they used as hepatoprotective agent, with CAY10591 (synthetic selective activator of SIRT1), an artificial SIRT1 activator, in a rat model of APAP toxicity. Resveratrol and CAY have been shown to reduce acetaminophen-mediated hepatotoxicity both *in vivo* and *in vitro* experiments. In addition, both treatments have been shown to increase SIRT1 activity, which is reduced by APAP.¹³ In our study, the protective effects of resveratrol treatment at cellular level were observed in APAP toxicity.

Several studies have also shown the hepatoprotective activity of resveratrol.¹⁴⁻¹⁷ Resveratrol demonstrates a hepatoprotective effect against liver damage resulting from free radicals and inflammatory cytokines via increasing the levels of antioxidant enzymes and GSH. Resveratrol also shows a hepatoprotective effect by making changes in the signal transduction pathway.

There are many studies on the protective effect of resveratrol on liver diseases such as ethanol-induced liver damage, liver damage caused by carbon tetrachloride, liver damage with atherogenic diet, liver damage with various chemicals and acetaminophen-induced liver damage.

In their experimental APAP toxicity-induced mice model using 30 mg/kg resveratrol, Şener et al. demonstrated the hepatoprotective effects of resveratrol in acetaminophen-induced liver injury by reducing free radicals via antioxidant mechanisms. They found that resveratrol decreased the serum levels of ALT, AST, MDA and TNF- α and in-

creased the GSH activity. They found that resveratrol reduced inflammation by reducing neutrophil infiltration.¹⁸ Consistent with this study, we showed in our study that resveratrol has favorable effects both biochemically and histopathologically.

Masubuchi et al. reported that resveratrol reduced the serum ALT, IL-6 and TNF- α levels in an experimental study using 75 mg/kg resveratrol in a mice model and exhibited the hepatoprotective effect.¹⁹

In a study by Wadsworth et al., resveratrol was shown to reduce the expression of a number of pro-inflammatory cytokines, including TNF- α .²⁰ However, none of these studies compared Resveratrol with NAC therapy.

In a rat model with APAP-induced liver injury, Elbe et al. used light and electron microscopy to examine the APAP-induced liver tissue and found an increase in the malondialdehyde (MDA) level and a reduction in GSH level, CAT(catalase) and SOD(superoxide dismutase) activity. They interpreted that APAP-induced hepatotoxicity was mediated by oxidative stress. In rats treated with resveratrol, they found significant beneficial changes in tissue oxidative stress indicators.²¹

In our study, the fact that resveratrol treatment was not given before the toxicity and that the duration of follow-up was limited to 24 hours were the main limitations. In addition, as a general rule, the results obtained from experimental studies cannot be generalized to humans.

The improvement effect of resveratrol in serum markers in the treatment of the experimental APAP toxicity model was similar to NAC. On the other hand, the hepatoprotective and curative effects on liver tissue were superior to NAC treatment.

Our study can be a reference for further studies to be carried out experimentally on this subject. Different results may be obtained with different experimental models, with a longer follow-up period and more frequent blood sampling.

In addition, our study also contains important results for clinical studies. Our results should be supported by further large-scale clinical studies.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Approval was obtained from the Experimental Animals Ethics Committee of Selçuk University Experimental Medicine Application and Research Center (Approval date, no: 14.07.2015-2015/77).

Authors' Contributions

Concept/Design: HGU, AB, HK, AU. Data Collection and/or Processing: AB, HGU, AS, HK, PK, AU. Data analysis and interpretation: HGU, AB, AU, AS, PK. Literature Search: AB, PK, AS. Drafting manuscript: HGU, HK. Critical revision of manuscript: HGU, AB, HK. Supervision: AB.

REFERENCES

- Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit. Rev. Toxicol.* 2001;31(1):55-138.
- Bonkovsky HL, Kane RE, Jones DP, Galinsky RE, Banner B. Acute hepatic and renal toxicity from low doses of acetaminophen in the absence of alcohol abuse or malnutrition: evidence for increased susceptibility to drug toxicity due to cardiopulmonary and renal insufficiency. *Hepatology.* 1994;19(5):1141-1148.
- De La Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications *Biochem Soc Trans.* 2007;35(5):1156-1160.
- Dernek S, İközler M, Erkasap N, et al. Cardioprotection with resveratrol pretreatment: improved beneficial effects over Standard treatment in rat hearts after global ischemia. *Scand Cardiovasc J.* 2004;38(4):245-254.
- Robb EL, Page MM, Wiens BE, Stuart JA. Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: Specific and progressive induction of MnSOD. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;367(2):406-412.
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. 2006. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006;444(7117):337-342.
- Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. 2006. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell.* 2006;127(6):1109-1122.
- Saiko P, Szakmary A, Jaeger W, et al. Resveratrol and its analog: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutat Res.* 2008;658(1-2):68-94.
- Mann CD, Neal CP, Garcea G, et al. Phytochemicals as potential chemopreventive and chemotherapeutic agents in hepatocarcinogenesis. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18(1):13-25.
- Muriel P. NF-kB in liver diseases: a target for drug therapy. *J Appl Toxicol.* 2009;29(2):91-100.
- Pendurthi UR, Williams JT, Rao LV. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: a possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(2):419-426.
- Kuo D, Mitchell R, McGill Yuchao X, Mary LB, Hartmut J. Resveratrol prevents protein nitration and release of endonuclease from mitochondria during acetaminophen hepatotoxicity. *Food Chem. Toxicol.* 2015;81:62-70.
- Wojnarova L, Kutinova N, Farghali H, Kucera T. Sirtuin 1 Modulation in Rat Model of Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *Physiol. Res.* 2015;64(4):477-487.
- Bishayee A, Darvesh AS, Politis T, McGory R. Resveratrol and liver disease: from bench to bedside and community. *Liver Int.* 2010;30(8):1103-1114.
- Wang Z, Jiang Y, Fan X, et al. Hepatoprotective effect of resveratrol against acetaminophen-induced liver injury is associated with inhibition of CYP-mediated bioactivation and regulation of SIRT-p53 signaling pathways. *Toxicol Lett.* 2015;236(2):82-89.
- Farghali H, Kutinova Canova N, Lekic N. Resveratrol and related compounds as antioxidants with an allosteric mechanism of action in epigenetic drug targets. *Physiol Res.* 2013;62(1):1-13.
- Černý D, Kutinova Canova N, Martinek J, et al. Effects of resveratrol pretreatment on tert-butylhydroperoxide induced hepatocytotoxicity in immobilized perfused hepatocytes: Involvement of inducible nitric oxide synthase and hemoxygenase-1. *Nitric Oxide.* 2009;20(1):1-8.
- Sener G, Toklu HZ, Şehirli AO, Velioglu-Oğunc A, Cetinel S, Gedik N. Protective effects of resveratrol against acetaminophen-induced toxicity in mice. *Hepatol. Res.* 2006;35(1):62-68.
- Masubuchi Y, Suda C, Horie T. Involvement of mitochondria permeability transition in acetaminophen-induced liver injury in mice. *J. Hepatol.* 2005;42(1):110-116.
- Wadsworth TL, Koop DR. Effects of the wine polyphenolics quercetin and resveratrol on pro-inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages. *Biochem Pharmacol.* 1999;57(8):941-949.
- Elbe H, Gul M, Çetin A, et al. Resveratrol reduces light and electron microscopic changes in acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats: Role of Inos expression. *Ultrastruct. Pathol.* 2018;42(1):39-48.

Serebral Palsili Çocuğu Olan Ebeveynlerde Bakım Yükü, Psikolojik Durum ve Yaşam Kalitesi İlişkisi

The Relationship Between Care Burden, Psychological Status, and Quality of Life in Parents Who Have a Child Diagnosed with Cerebral Palsy

Esra GÜNDEDE¹  Emre ŞENOCAK²  Aysel YILDIZ ÖZER² 

ÖZ

Amaç: Serebral Palsili (SP) bir çocuğa bakım veren ebeveynlerin bakım yüklerinin sağlıklı bir çocuğa bakım veren ebeveynlerden fazla olduğu bilinmektedir. Bu çalışma ile birincil bakım veren ebeveynlerin bakım yükü (BY) ile psikolojik durumları (PD) ve yaşam kaliteleri (YK) arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Araçlar ve Yöntem: Çalışma, SP'li çocuğa sahip 101 ebeveyn ile prospektif olarak gerçekleştirilen bir kesitsel çalışmadır. Bu çalışmada ebeveynlerin BY, PD ve YK sırasıyla Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri ve Kısa Form-36 ile ölçüldü. Ayrıca SP'li çocukların YK'sı Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ile fonksiyonellikleri ise Pediatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü ile değerlendirildi.

Bulgular: Analiz sonuçlarına göre bakım verenlerin büyük çoğunluğu annelerden oluşmaktaydı (%90.09). Değerlendirmeler sonrasında çocukların günlük yaşam aktiviteleri (GYA) ve fonksiyonellik seviyeleri orta düzeyde bulundu. Bununla paralel olarak ebeveynlerin bakım yükleri orta-ciddi düzeyde iken psikolojik durumları hafif depresif olduğu görüldü. Ebeveynlerin BY ile PD arasında orta düzey ($r=0.472$, $p<0.001$), YK alt boyutu olan fiziksel fonksiyon ile negatif yönlü orta düzey ($r=-0.475$, $p<0.001$) bir korelasyon vardı. Çoklu regresyon modeline bakıldığında ise çocukların GYA seviyeleri ve ebeveynlerin PD durumları bakım yükünün %27.4'ünü açıklamaktadır.

Sonuç: SP'li çocuğa bakım veren ebeveynlerin bakım yüküne bağlı olarak psikolojik sağlıkları olumsuz yönde etkilenmekte ve yaşam kaliteleri düşmektedir. Bu sebeple bakım planlamaları ve hizmetleri sadece SP'li çocuklara yönelik değil bakım veren ebeveynleri de kapsayıcı şekilde olması faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: bakım yükü; depresyon; serebral palsy

ABSTRACT

Purpose: It is known that the care burden of parents who care child diagnosed with cerebral palsy (CP) is higher than that of the parents who care for a healthy child. The study aim was to examine the relationship between this caregiving burden (CB) and parents' psychological state (PS) and quality of life (QoL).

Materials and Methods: The study is a prospective cross-sectional study completed with 101 parents of children with CP. The CB, PS, and QoL of parents were measured with Zarit Caregiver Burden Scale, Beck Depression Inventory, and Short Form-36, respectively. In addition, the QoL of CP was assessed with the Katz Activities of Daily Living Scale and functionality was measured with the Pediatric Functional Independence Measure.

Results: The majority of caregivers were mothers (90.09%). The daily living activities and functionality of the children were moderate levels. While the CB of the parents was moderate to severe, their PS was mildly depressed. There was a positive moderate ($r=0.472$, $p<0.001$) correlation between CB and PS, and a negative moderate correlation with physical function sub-dimension of QoL ($r=-0.475$, $p<0.001$). According to the multiple regression model, the daily living activity levels of the children and the PS of the parents explain 27.4% of the CB.

Conclusion: CB of the parents who care for the child with CP affects their psychological health and their QoL. It would be more beneficial if care plans and services are inclusive not only for children with CP but also for parents who care for them.

Keywords: cerebral palsy; care burden; depression

Gönderilme tarihi: 14.12.2021; Kabul edilme tarihi: 09.05.2022

¹Kardelen Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi, İstanbul, Türkiye.

²Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Emre Şenocak, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye.
e-posta: emre.senocak@windowslive.com

Makaleye atf için: Gündede E, Şenocak E, Yıldız özer A. Serebral palsili çocuğu olan ebeveynlerde bakım yükü, psikolojik durum ve yaşam kalitesi ilişkisi. Ahi Evran Med J. 2022; 2022;6(3):290-296. DOI: 10.46332/aemj.1036724

GİRİŞ

Serebral palsi (SP), non-progresif seyirli, hareket ve duyu bozuklukları ile karakterize nörogelişimsel bir hastalıktır. Çocukluk çağı motor, duyu ve/veya bilişsel problemlerle karakterize en yaygın özür lülük nedenidir.¹ Hastalığa ek olarak SP'li çocuklarda mental retardasyon, üriner inkontinans, görme bozuklukları, uyku bozukluğu, beslenme sorunları, solunum ve kas-iskelet sistemi problemleri görülebilir.² Geniş spektrumlu bu sorunlar özellikle bakım veren ebeveynin bakım yükünü ve biyopsikososyal sağlığını olumsuz etkilemektedir.^{3,4}

Bakım yükü, bakım veren kişinin yaşadığı fiziksel, psikolojik, finansal ve sosyal sorunlar neticesinde meydana gelen yük artışını veya kendini baskı altında hissetmesini ifade eder.⁵ Serebral palsili çocuğa sahip ailelerin yükü, vakitlerinin büyük bir kısmını çocuklarının bakımına ayırmak zorunda oldukları için artmakta ve aileler tüm sosyal ilişkilerini kısıtlamak durumunda kalmaktadır.⁶ Bakım yükünün artması, sosyal izolasyon, sosyoekonomik ve sosyokültürel diğer problemlerin varlığı ebeveynler üzerindeki baskıyı artırmakta ve engelli çocuğa sahip ebeveynlerin yaşam standartlarında bozulmaya, fiziksel, ruhsal tükenmişliğe, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlar yaşanmasına ortam hazırlamaktadır.⁷⁻¹²

Serebral palsi ile birlikte görülen problemlerden dolayı çocuğun ve bakım veren ebeveynlerinin yaşam kalitesi etkilenmektedir. Bu sebeple, problemlerin tespiti, erken müdahale ve uygun yaklaşımlar çocuk ve ebeveynleri için çok önemlidir.¹³ Çocuğa bakım veren ebeveynlerin bakım verme yükünden dolayı yaşadıkları fiziksel, sosyal, psikolojik, ekonomik, çevre ilişkilerinin bozulması gibi sorunlar bakım verenin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.^{14,15}

Türkiye'de SP prevelansı canlı doğumların binde 4.4'ünü kapsar.¹⁶ Bu oran sadece SP'li bireylerin değil aynı zamanda bakım veren kişilerin de sağlıklarının değerlendirilmesini zorunlu kılar. Çünkü engelli çocuğa sahip aileler arasında psikolojik sorunların artış gösterdiği bilinen bir gerçektir. Psikolojik sorunlardan ise sadece anksiyete ve depresyon tedavileri için ülkelerin yaptıkları harcama bir trilyon doların üzerindedir.¹⁷

Bu çalışmanın amacı sağlık harcamalarının önemli bir bölümünü oluşturan psikolojik problemlerin SP'li çocuğun ebeveyninin bakım yükü ve yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemektir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışma, 1-18 yaş aralığında olan 101 serebral palsi tanılı çocuğun bakım veren ebeveynleri ile gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; (1) 1-18 yaş arasında SP tanılı bir çocuğa sahip olmak, (2) SP'li çocuğun düzenli olarak fizik tedavi programına yönlendirilmiş olması, (3) Değerlendirmeye alınan ebeveynin birincil olarak SP'li çocuğun bakımını gerçekleştiriyor olması şeklindeydi. Dışlanma kriterleri ise (1) Travmatik beyin yaralanması gibi beyin lezyonları sonucu SP'nin ortaya çıkmış olması, (2) Çocuğun ikincil olarak nörodejeneratif bir hastalığa sahip olması, (3) İletişim becerisi düşük olmak ve anadili Türkçe olmamak, (4) SP'li çocuk/çocukları dışında ebeveynin bakımına muhtaç olan yaşlı, kronik hastalığa sahip diğer bireylerin bulunması, (5) Bakım veren ebeveynin hamile olmasıydı.

Etik kurul onayı, Okan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.03.2017 tarihli ve 81 sayılı toplantı kararı ile alındı. Katılımcılar ile yüz yüze görüşme gerçekleştirildi ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Yazılı onayın ardından katılımcıların demografik özellikleri, bakım yükü, depresyon ve yaşam kaliteleri sırasıyla sosyodemografik veri formu, Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri ve Kısa Form-36 ile değerlendirildi. Ayrıca engelli çocuk/çocukların günlük yaşam aktivite düzeyi Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ile çocukların fonksiyonellik seviyesi ise Pediatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü ile değerlendirildi.

Sosyodemografik Veriler Formu: Bu form ile katılımcıların cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi, medeni durum, eğitim seviyesi, meslek, çocuk sayısı, varsa ebeveynin engel durumu, bakım verilen engelli çocuk sayısı, sürekli kullanılan ilacın varlığı, akraba evliliği, çocuğun bakım süresi sorgulandı.

Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği (ZBYÖ): Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan ölçek, bakım ihtiyacı

olan bireye bakım verenlerin yaşadığı stresi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Araştırmacı veya bakım verenlerin kendisi tarafından doldurulabilen ölçek, bakım vermenin kişinin yaşamı üzerine olan etkisini 22 ifade ile belirlemeye çalışır. Her ifade 0-4 arasında puan alır. 0-21 puan az ya da yük olmadığı, 21-40 puanı orta derecede yük olduğu, 41-60 puanı orta ve ciddi yük olduğu, 61-88 puanı ise ciddi yük olduğunu belirtmektedir.¹⁸

Beck Depresyon Envanteri (BDE): Beck ve arkadaşları tarafından depresyonu şiddetini belirlemek, tedavi sürecindeki değişimleri izleyebilmek ve hastalığı tanımlayabilmek amacıyla tasarlanmıştır. Ölçeğin Türkiye'deki geçerliliği de yapılmıştır. Ölçek 21 maddeden oluşur ve her bir madde 0-3 arasında puan alır. Düşük skor, depresyonun şiddetinin de az olduğu manasına gelir. 0-9 puan minimal düzeyde depresif belirtiler, 10-16 puan hafif düzeyde depresif belirtiler, 17-29 puan orta düzeyde depresif belirtiler, 30-63 puan ise şiddetli depresif belirtiler olduğunu ifade eder.¹⁹

Kısa Form-36 (SF-36): Kısa Form-36, yaşam kalitesini değerlendirirken geniş açılı bir ölçüm sağlamaktadır. Rand Corporation tarafından geliştirilmiş ve Türkçe Versiyonunun güvenilirlik ve geçerliği yapılmıştır. Anket sosyal fonksiyon, fiziksel fonksiyon, emosyonel rol kısıtlılığı, fiziksel rol kısıtlılığı, genel sağlık durumu, mental sağlık durumu, ağrı ve vitalite (enerji) olmak üzere 8 alt başlık altında toplanmakta olup 36 sorudan oluşmaktadır. Ölçekte 0-100 arasında bir puanlama yapılır.²⁰

Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (KGYAÖ): Giyinme durumu, banyo yapabilme durumu, tuvalet durumu, kontinans durumu, hareket durumu, beslenme durumunu inceler. Kişi günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak yapıyorsa 3 puan, yardımcı yapıyorsa 2 puan, hiç yapamıyorsa 1 puan verilerek değerlendirme yapılır. GYA indeksinde 0 - 6 puan "bağımlı", 7-12 puan "yarı bağımlı", 13-18 puan ise "bağımsız" şeklinde değerlendirilir.²¹

Pediyatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (PFBÖ): SP ve herhangi bir başka gelişimsel bozukluğu olan çocukların eğitimsel, gelişimsel ve toplumsal yönden fonksiyonel limitasyonlarını tespit eden kısa, faydalı, kapsamlı bir ölçüm metodudur. Sfinkter kontrolü, kendine bakım, transfer, iletişim, lokomasyon, kognitif ve sosyal olmak üzere

6 alanda toplam 18 madde içerir. Fonksiyonlar 1-7 puan arasında puanlanır. Toplam puan en az 18 (tam bağımlı), en fazla 126 (tam bağımsız) puan arasındadır.²²

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin analizi Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) 11.5 ile yapıldı. Verilerin normallik dağılımında Kolmogorov - Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı veriler yüzde (%) ve frekans (n) değerleri ile sayısal veriler ise ortalama±standart sapma ile ifade edildi. Ayrıca çalışmada kullanılan ölçekler arasındaki ilişkiyi ortaya koymada Pearson's korelasyon katsayısından yararlandı. Depresyonun ve çocukların günlük yaşam aktivite becerilerinin bakım yükünü etkileyip etkilemediğini test etmek amacıyla da çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Tüm çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi. Araştırmanın örnekleminin büyüklüğünün hesaplanması için Gpower 3.1 yazılımı kullanıldı ve güç %80, hata payı %5 ve etki büyüklüğü 0.55 olarak temel alındığında gerekli örneklem büyüklüğü minimum 96 kişi olarak hesaplandı.

BULGULAR

Çalışma yaş ortalaması 35.57±6.74 yıl olan 101 ebeveyn ile tamamlandı. Yapılan analizlere göre bakım yükü veren kişilerin büyük çoğunluğu annelerden oluşuyordu (%90.09) ve SP'li çocuğa sahip ebeveynlerin %98.01'i evliydi. Eğitim seviyesi 8 yıldan az olanlar tüm örneklemin %59.40'ını oluşturmaktaydı. Analiz sonuçlarına göre, ebeveynlerin %15.84'ü bir engele sahipti. Bakım yükünü etkileyen faktörlerden olan başka bir engelli çocuğa sahip olma, aşırı kilolu veya obez olma ve bakım verenin çalışıyor olması verileri ise sırasıyla %14.85, %59.20 ve %25.75'di. Demografik özelliklere ait tüm veriler Tablo 1'de gösterildi.

Ebeveynlerin %5.9'unun çocuğu monoparezi, %4'ünün paraparezi, %45.5'inin quadriparezi, %32.7'sinin hemiparezi ve %11.9'unun diparezik idi. Değerlendirmeler sonrası engelli çocukların günlük yaşam aktiviteleri ve fonksiyonellik düzeylerinin orta düzeyde olduğu görüldü. Ebeveynlerin psikolojik açıdan hafif düzey depresif belirti grubunda yer aldığı, bakım verme yükünün ise orta-ciddi

düzeyde olduğu belirlendi. Çocukların fonksiyonel bağımsızlık seviyesi, günlük yaşam aktiviteleri ile ebeveynlerin psikolojik durumu, bakım yükü ve yaşam kalitesi düzeyleri Tablo 2’de detaylandırıldı.

Tablo 1. Bakım veren ebeveynlerin karakteristik özellikleri

Özellikler	Alt Grup	n (%)
Bakım veren Ebeveyn	Anne	91 (90.09)
	Baba	10 (9.91)
Medeni Durum	Evli	99 (98.01)
	Boşanmış	2 (1.99)
Eğitim Seviyesi	8 yıldan az	60 (59.40)
	8 yıldan fazla	41 (40.60)
Çocuk Sayısı	1-2	59 (58.41)
	3 ve üzeri	42 (41.59)
Ebeveyn Engel Durumu	Var	16 (15.84)
	Yok	85 (84.16)
Başka Engelli Çocuk	Var	15 (14.85)
	Yok	86 (85.15)
Sürekli Kullanılan İlaç	Var	16 (15.84)
	Yok	85 (84.16)
Akraba Evliliği	Var	20 (19.80)
	Yok	81 (80.20)
Çocuğun Bakım Süresi	0-9 saat	44 (43.56)
	9 saat üzeri	57 (56.44)
Beden Kütle İndeksi	Normal	48 (47.52)
	Aşırı Kilolu	32 (31.68)
	Obez	21 (20.80)
Meslek	Kamu	7 (6.93)
	Özel	11 (10.89)
	Ev Hanımı	75 (74.25)
	Serbest	8 (7.93)

Tablo 2. Çocukların fonksiyonel bağımsızlık seviyesi, günlük yaşam aktiviteleri ile ebeveynlerin psikolojik durumu, bakım yükü ve yaşam kalitesi düzeyleri

Değişkenler	Ortalama ± SS
PFBÖ	66.4 ± 33.9
KGYAÖ	10.51 ± 4.4
ZBYÖ	55.82 ± 17.03
BDE	13.07 ± 7.93
FF	70.47 ± 12.73
FRK	51.68 ± 25.32
ERK	50.17 ± 14.02
V	83.12 ± 21.50
SF-36	89.03 ± 17.29
MSD	78.36 ± 38.06
SF	81.53 ± 26.34
A	63.91 ± 19.04
GSD	

SS: Standart Sapma; PFBÖ: Pediatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü; KGYAÖ: Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği; ZBYÖ: Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği; BDE: Beck Depresyon Envanteri; FF: Fiziksel Fonksiyon; FRK: Fiziksel Rol Kısıtlılığı; ERK: Emosyonel Fonksiyon Kısıtlılığı; V: Vitalite; MSD: Mental Sağlık Durumu; SF: Sosyal Fonksiyon; A: Ağrı; GSD: Genel Sağlık Durumu

Çocukların fonksiyonellik seviyesi, günlük yaşam aktiviteleri ile ebeveynlerin psikolojik durumu, bakım yükü ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiler Tablo 3’de gösterilmiştir. Bakım yükü ile depresyon arasında pozitif yönde orta düzey ($r=0.472$, $p<0.001$); çocukların günlük yaşam aktivitesini düzeyi ile negatif yönde çok zayıf ($r=-0.230$,

$p=0.020$) ilişki olduğu görüldü. Benzer şekilde bakım yükü ile yaşam kalitesinin alt boyutu olan fiziksel fonksiyon ($r=-0.475$, $p<0.001$) arasında negatif yönde bir ilişki vardı. Ayrıca bakım yükü ile SF-36 alt boyutlarından ağrı ($r=0.281$, $p<0.001$) ile pozitif yönde ilişki olduğu görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. Ebeveyn ve çocuklarına ait parametrelere ilişkin korelasyon ve regresyon sonuçları

Değişkenler	Korelasyon Katsayıları		
	KGYAÖ	ZBYÖ	BDE
PFBÖ	0.775	**	**
KGYAÖ	**	0.230	**
ZBYÖ	**	**	**
BDE	**	0.472	**
FF	**	-0.475	-0.322
FRK	**	**	-0.395
ERK	**	**	-0.332
V	**	**	**
SF-36	**	**	**
MSD	**	**	**
SF	**	**	0.324
A	**	0.281	0.403
GSD	**	**	**

** $p>0.05$; PFBÖ: Pediatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü; KGYAÖ: Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği; ZBYÖ: Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği; BDE: Beck Depresyon Envanteri; FF: Fiziksel Fonksiyon; FRK: Fiziksel Rol Kısıtlılığı; ERK: Emosyonel Fonksiyon Kısıtlılığı; V: Vitalite; MSD: Mental Sağlık Durumu; SF: Sosyal Fonksiyon; A: Ağrı; GSD: Genel Sağlık Durumu

Bakım yükününün bağımlı değişken olarak ele alındığı çoklu doğrusal regresyon modeli analizinde KGYAÖ ve BDE bağımsız değişkenler olarak belirlendi. Çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda KGYAÖ’nün ($\beta=-0.734$, $p=0.029$) ve BDE’nin ($\beta=1.046$, $p<0.001$) ZBYÖ toplam skorunu etkilediği tespit edildi (Düzeltilmiş $R^2=0.274$, $p<0.001$). Bu değişkenin bakım yükü toplam puanı üzerinde pozitif yönde yordayıcı etkisi olduğu, oluşturulan modelin toplam varyansın %27.4’ünü açıkladığı saptandı. Ayrıca; KGTAÖ’de meydana gelen bir birimlik standart sapma artışı ZBYÖ’de 0.190 birim kadar standart sapma değerinde azalmaya neden olurken, BDE’de meydana gelen bir birimlik standart sapma artışının ise ZBYÖ’de 0.487 birim kadar standart sapma artışını sağladığı görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Bakım Yükünü Etkileyen Faktörlerin Çoklu Doğrusal Regresyon Analiz Sonuçları

Değişkenler	Beta (SO)	p	ZBYÖ		%95 GA		Düzeltilmiş R2	p
			Beta (S)	t	Alt Sınır	Üst Sınır		
Sabit	49.860	0.001	-	10.785	40.686	59.034		
KGYAÖ	-0.734	0.029	-0.190	-2.218	-1.391	-0.077	0.274	0.001
BDE	1.046	0.001	0.487	5.695	0.682	1.411		

KGYAÖ: Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği; ZBYÖ: Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği; BDE: Beck Depresyon Envanteri; GA: Güven Aralığı; SO: Standardize Olmayan Regresyon Katsayısı; S: Standardize Regresyon Katsayısı

TARTIŞMA

Ebeveynler SP'li çocuğa sahip olduğunu öğrendikten sonra hem diğer aile üyelerine hem de kendilerine daha az zaman ayırmakta olup zamanlarının büyük bölümünü SP'li çocukları için harcamaktadırlar.⁶ Çalışmamızda SP'li çocuğa sahip olmanın ebeveynler üzerinde oluşturduğu bakım yükündeki artış, psikolojik durum ve yaşam kalitesine etkisini incelemeyi amaçladık. Bu bağlamda ebeveynlerin bakım yükü ve depresyon skorlarının yüksek olduğu hem de aralarında orta düzey bir ilişki olduğu görüldü. Ayrıca bakım verenlerin yükleri ile yaşam kaliteleri arasında da bir ilişki bulundu. Bu ilişki fiziksel fonksiyonlardan kaynaklı rol güçlüğü, için negatif yönlüken, vücut ağrısı için pozitif yönlüydü.

Bakım yükü, bakım verenlerin fiziksel, psikolojik, sosyal, duygusal ve ekonomik problemlere karşı verdikleri tepkileri ifade eder.²³ Bakım verme ile ilgili araştırmaların sıklığı son yıllarda artmış ve bu kavrama ek olarak bakım yükü de incelenmeye başlanmıştır. Fonksiyonel bağımsızlığı etkilenmiş SP'li çocukların aileleri ve bakıcılarında fiziksel ve psikososyal sağlıklarının olumsuz yönde etkilendiği belirtilmektedir.²⁴ Bizim sonuçlarımıza göre de SP'li çocuğa sahip ebeveynlerin bakım yükü ve depresyon skorları yüksekti. Ayrıca depresyonun tek başına bakım yükünü önemli ölçüde etkilediği görüldü. Sonuçlarımız bu yönüyle literatür ile uyumludur.

Bedensel engelli çocuğa sahip annelerinin depresyon, anksiyete, stres düzeyi ve yaşam kalitelerinin engelli çocuk sahibi olmayanlara kıyasla daha fazla etkilendiğini bildiren çalışmalar vardır.^{25,26} Polonya'da yapılmış kesitsel bir çalışmada da bakım yükünün artması ile anksiyete ve depresyon arasında doğrusal bir ilişki varlığından söz edilmiştir.²⁷ Haugstvedt ve arkadaşları da benzer şekilde yüksek bakım yükü ile hem fiziksel hem mental sorunlar arasında ilişki olduğunu rapor etmiştir.²⁸ Engelli çocuğuna bakım

veren ebeveynler günün on beş saatten fazlasını çocuğuna bakım vermek için harcamaktadır.⁶ Çalışmamızda quadriparezik ve hemiparezik çocuğu olan ebeveynler yüksek oranda idi. Ayrıca çocukların günlük yaşam aktivite düzeyi ile ebeveynlerin bakım yükü arasında saptadığımız zayıf ilişki de bu durumu desteklemektedir. Diğer yandan çocukların SP alt tipleri sınırlı sayı ve heterojen dağılım göstermekte idi. Bu nedenle çocuğun etkilenim düzeyi açısından detaylı analiz yapılamadı. Ayrıca çocukların SP sürülerinin de değerlendirilmemiş olması, bu faktörün bakım yükü üzerine etkisinin incelenememesine neden oldu. Bu durum araştırmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Yetersiz destek, bakım verenlerin kendilerini yalnız hissetmelerine ve depresyon insidansının artmasına neden olur.¹¹ Literatürde başkalarına bakım vermelerine rağmen kendilerinin profesyonel destek ihtiyaçlarını öteleyen kişilere gizli hasta denilmektedir. Psikolojik sorunların ötelenmesi, ebeveynlik sorumluluğu, bakımın günün tamamına yayılması ve ömür boyu sürmesi bu kişilerin ruh sağlığına büyük oranda stres yükler. Uzun süreli maruz kalınan psikolojik stres beraberinde mental semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Korelasyon analizlerimiz bu noktada literatür ile uyumludur. Çalışmamızda regresyon analiz sonuçlarımız Beck Depresyon Envanteri ve KATZ ölçümlerinin ebeveynlerin bakım yükünün %27.4'ünü açıkladığını ortaya koymuştur.

Engelli bir çocuğa sahip olmanın getirmiş olduğu bakım yükü, yorgunluk, umutsuzluk ve suçlama duygusu gibi fiziksel ve psikolojik etkiler ebeveynlerin yaşamlarını olumsuz yönde etkilemekte ve yaşam kalitelerini bozmaktadır.^{11,23,29,30} Bizim sonuçlarımıza göre bakım yükü ile yaşam kalitesi skorları arasında ilişki mevcuttu. Katılımcıların bakım yükleri arttıkça fiziksel fonksiyonlardaki azalmaya bağlı olarak rollerini yerine getirmede orta düzeyde problem yaşadıkları tespit edildi. Ayrıca yaşam kalitesine

ait diğer alt boyut skorlarının da olumsuz etkilendiği görüldü.

Özellikle depresyon belirtilerinin yüksek olduğu bakım verenlerin yaşam kalitesi daha fazla etkilenmektedir.³⁰⁻³¹ Yıldız ve ark'nın yaptıkları çalışmada SP'li çocuk sahibi annelerde yaşam kalitesinin sağlıklı çocuğa sahip annelere göre önemli ölçüde düşük çıkmıştır. Yazarlar, engelli çocuğa sahip olmanın depresif belirtileri artırdığını ve mental sağlığı olumsuz etkilediğini savunmuşlardır.³² Benzer şekilde bakım yükü ve depresyonun SP'li çocuğa sahip annelerin yaşam kalitesinde azalmaya, fiziksel yorgunluklarında ve ağrılarında artmaya neden olduğu ifade edilmiştir.^{12,33}

Bakım yükü arttıkça annelerin yaşadıkları artmış fiziksel ve psikolojik yorgunluk şikayetleri yaşam doyum seviyelerini azalmaktadır. Bu durum, bakım verenlerin kendi yaşamlarını kontrol etmede güçlükler yaşamasına neden olmaktadır. Bütün bunlar, depresyon gibi psikolojik semptomların ortaya çıkmasına ve nihayetinde yaşam kalitelerinde bir azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca, SP tanısı aldıktan sonra ve hastalığa bağlı oluşan komplikasyonlar nedeniyle artan hastaneye başvuru sayısı, çocuğa bakım verme gibi durumlar annenin kendine ve çevresine zaman ayıramamasına, ekonomik sorunlara ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır.²³

Ülkemizde engelli çocuklar sağlık ve sosyal açıdan kapsamlı boyutta desteklenmektedir. Engelli çocuklara sağlanan çok boyutlu imkanların zenginliğine karşın bakım veren ebeveynler ikinci plandadır. Oysa tedavi dışında çocuğun bakımının sağlanması ruhsal ve fiziksel olarak doyumunun sağlanmasında ebeveynin rolü paha biçilmezdir. Engelli çocuğun ebeveynlerinin bakım yükü orta-ağır şiddettedir. Bu durum ebeveynleri psikolojik açıdan negatif yönde etkilenmekte, yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu bağlamda sunulacak bakım planlarına çocuklara ek olarak ailelerin, en azından birincil bakım veren ebeveynin dahil edilmesinin sürece olumlu katkısı olabilir.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Etik kurul onayı, Okan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.03.2017 tarihli ve 81 sayılı toplantı kararı ile alındı.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: EG, EŞ, AYÖ. Veri toplama/İşleme: EG. Veri analizi ve yorumlama: EŞ, AYÖ. Literatür taraması: EG, EŞ, AYÖ. Yazım: EŞ, EG. Gözden geçirme ve düzeltme: AYÖ Danışmanlık: AYÖ.

KAYNAKÇA

1. Xu N, Matsumoto H, Hyman J, Roye B, Kim H, Roye DP. Evaluation of assessment of caregiver experience with neuromuscular disease: Reliability and responsiveness of a new caregiver-reported outcome measure in patients with cerebral palsy. *Transl Pediatr.* 2020;9(4):507-512.
2. Vitrikas K, Dalton H, Breish D. Cerebral palsy: An overview. *Am Fam Physician.* 2020;101(4):213-220.
3. Durà-Vilà G, Dein S, Hodes M. Children with intellectual disability: A gain not a loss: Parental beliefs and family life. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2010;15(2):171-184.
4. Maimani D, Alhamedi N, Alghamdi A. The Prevalence of Psychological Morbidities and the Determinant of care givers of children with intellectual disabilities, in specialized centers in Jeddah 2018. *J Prev Med Holist Heal.* 2019;5(1):27-31.
5. Jafari H, Ebrahimi A, Aghaei A, Khatony A. The relationship between care burden and quality of life in caregivers of hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):1-8.
6. Park EY, Nam SJ. Time burden of caring and depression among parents of individuals with cerebral palsy. *Disabil Rehabil.* 2019;41(13):1508-1513.
7. Naeem F, Arif S, Asghar A, Mahmood Z. Psychosocial stressors, burnout and mental health problems in caregivers of children with cerebral palsy. *J Postgrad Med Inst.* 2018;32(4):372-377.
8. Toledano-Toledano F, Moral de la Rubia J. Factors associated with anxiety in family caregivers of children with chronic diseases. *Biopsychosoc Med.* 2018;12(1):1-10.
9. Pelchat D, Ricard N, Bouchard JM, et al. Adaptation of parents in relation to their 6-month-old infant's type of disability. *Child Care Health Dev.* 1999;25(5):377-398.
10. Lee MH, Matthews AK, Park C. Determinants of Health-related Quality of Life Among Mothers of Children With Cerebral Palsy. *J Pediatr Nurs.* 2019;44:1-8.
11. Albayrak I, Biber A, Çalışkan A, Levendoglu F. Assessment of pain, care burden, depression level, sleep quality, fatigue and quality of life in the mothers of children with cerebral palsy. *J Child Heal Care.* 2019;23(3):483-494.
12. Avşaroğlu S, Okutan H. Investigation of Life Satisfaction Optimism and Psychological Symptom Levels of Parents with Disabled Children. *MANAS Sos Araştırmalar Derg.* 2018;7(1):59-76.
13. Pruitt DW, Tsai T. Common Medical Comorbidities Associated with Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009;20(3):453-467.

14. Özşenol F, Işıkhani V, Ünay B, Aydın Hİ, Akın R, Gökçay E. Engelli Çocuğa Sahip Ailelerin İşlevlerinin Değerlendirilmesi. *Gulhane Med J.* 2003;45(2):156-164.
15. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Quality of Life and Health Outcome Assessment Questionnaires. *Romatizma.* 2005;20(1):55-63.
16. İçağasıoğlu A, Karatekin BD, Mesci E, Yumusakhuylu Y, Murat S, Yasin Ş. Assessment of adult patients with cerebral palsy. *Turkish J Phys Med Rehabil.* 2021;66(4):429-435.
17. Sood S, Jafferany M, Vinaya kumar S. Depression, psychiatric comorbidities, and psychosocial implications associated with acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(12):3177-3182.
18. Özer N, Yurttaş A, Akyıl RÇ. Psychometric Evaluation of the Turkish Version of the Zarit Burden Interview in Family Caregivers of Inpatients in Medical and Surgical Clinics. *J Transcult Nurs.* 2012;23(1):65-71.
19. Sel SA, Günel MK, Şengelen M, Hayran M. Serebral Palsili Çocukların Ebeveynlerinin Ev Programına Uyumuna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi: Bir Ölçek Geliştirme Çalışması. *Turk J Physiother Rehabil.* 2020;31(2):304-314.
20. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G. ve ark. Kısa form-36 (SF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç Tedavi Derg.* 1999;12(2):102-106.
21. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA J Am Med Assoc.* 1963;185(12):914-919.
22. Tur BS, Küçükdeveci AA, Kutlay Ş, Yavuzer G, Elhan AH, Tennant A. Psychometric properties of the Wee-FIM in children with cerebral palsy in Turkey. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(9):732-738.
23. Yiğman F, Aykın Yiğman Z, Ünlü Akyüz E. Investigation of the relationship between disease severity, caregiver burden and emotional expression in caregivers of children with cerebral palsy. *Ir J Med Sci.* 2020;189(4):1413-1419.
24. Wu J, Zhang J, Hong Y. Quality of life of primary caregivers of children with cerebral palsy: a comparison between mother and grandmother caregivers in Anhui province of China. *Child Care Health Dev.* 2017;43(5):718-724.
25. Gugala B, Penar-Zadarko B, Pięciak-Kotlarz D, et al. Assessment of anxiety and depression in polish primary parental caregivers of children with cerebral palsy compared to a control group, as well as identification of selected predictors. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(21):4173.
26. Masefield SC, Prady SL, Sheldon TA, Small N, Jarvis S, Pickett KE. The Caregiver Health Effects of Caring for Young Children with Developmental Disabilities: A Meta-analysis. *Matern Child Health J.* 2020;24(5):561-574.
27. Gugala B. Caregiver burden versus intensity of anxiety and depression symptoms in parents of children with cerebral palsy as well as factors potentially differentiating the level of burden: A cross-sectional study (Poland). *BMJ Open.* 2021;11(6):e036494.
28. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Rokne B, Graue M. Perceived family burden and emotional distress: Similarities and differences between mothers and fathers of children with type 1 diabetes in a population-based study. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(2):107-114.
29. Vonneilich N, Lüdecke D, Kofahl C. The impact of care on family and health-related quality of life of parents with chronically ill and disabled children. *Disabil Rehabil.* 2016;38(8):761-767.
30. Bektas İ, Kır M, Yıldız K, Genç Z, Bektas M, Ünal N. Symptom Frequency in Children with Congenital Heart Disease and Parental Care Burden in Predicting the Quality of Life of Parents in Turkey. *J Pediatr Nurs.* 2020;53:e211-e216.

Incidence of Inadvertent Perioperative Hypothermia in Pediatric Laparoscopic Surgery: a Prospective Observational Single-Center Study

Pediyatrik Laparoskopik Cerrahide İstenmeyen Perioperatif Hipotermi İnsidansı: Tek Merkezli Gözlemsel Araştırma

Recai DAĞLI¹  Ülgen ÇELTİK²  Fatma ÇELİK³  Zeynel Abidin ERBESLER⁴ 

Zeynep KÖYLÜ⁴ 

ÖZ

Amaç: Pediyatrik yaş grubu yetersiz yağ dokusu ve gelişmemiş termoregülatuar cevapları nedeniyle istenmeyen perioperatif hipotermi (İPH) için risk grubudur. Laparoskopik cerrahi altındaki pediyatrik yaş grubundaki İPH sıklığını saptamayı amaçladık.

Araçlar ve Yöntem: Bu araştırma gözlemsel prospektiftir. Genel anestezi altında laparoskopik cerrahi uygulanan pediyatrik hastalar (1-18 yaş) değerlendirildi. Hastaların timpanik membran sıcaklıkları (°C) anestezi induksiyonu öncesi (T₀) ve sonrasında cerrahi sırasında her 15 dakikada ölçüldü.

Bulgular: Toplam 100 hasta değerlendirildi. İstenmeyen perioperatif hipotermi sıklığı 13(%13) saptandı. Elektif cerrahilerdeki İPH sıklığı acil cerrahilerdekinden daha fazladır (<0.001). Toplam 28 elektif hastanın 11'inde (39.3%) İPH gelişti. Hipotermik hastaların yaş, vücut kitle indeksi, intravenöz sıvı volümü ve insüfle edilen CO₂ volümünün normotermik hastalarından istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı. Normotermik ve hipotermik hastaların T₀ (°C) (37.8±0.53 vs 36.8±0.60, sırasıyla, 95% CI, 37.6 to 37.8, p<0.001) arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptandı. Toplamda, ilk 30 dakikada vücut sıcaklığında yaklaşık 0.7 °C azalma gelişti.

Sonuç: Pediyatrik yaş grubundaki laparoskopik cerrahi sırasında İPH sıklıkla gelişmektedir. Kullandığımız güncel sıcaklık yönetimi ve pasif ısıtma sistemleri hipotermiden korumayı sağlamak için yeterli görünmemektedir.

Anahtar Kelimeler: genel anestezi; istenmeyen hipotermi; laparoskopi; pediyatrik; vücut sıcaklık değişimi

ABSTRACT

Purpose: The pediatric age group is a risk group for Inadvertent perioperative hypothermia (IPH) due to insufficient subcutaneous adipose tissue and underdeveloped thermoregulatory responses.

We aimed to determine the frequency of IPH in the pediatric age group undergoing laparoscopic surgery.

Materials and Methods: The study is prospective observational. Pediatric patients (1-18 years old) who underwent laparoscopic surgery under general anesthesia were evaluated. The tympanic membrane temperature measurements of the patients (°C) were recorded before anesthesia induction (T₀) and then every 15 minutes during the surgery.

Results: A total of 100 patients were evaluated. The frequency of inadvertent perioperative hypothermia was detected as 13(13%). The frequency of IPH in elective surgery patients was higher than in emergency surgery (<0.001). IPH occurred in 11 of a total of 28(39.3%) patients during elective surgery.

Age, body mass index, intravenous fluid volume, and insufflated CO₂ volume of hypothermic patients were detected to be statistically significantly lower than the normothermic group. A significant statistical difference was detected between T₀ (°C) of normothermic and hypothermic patients (37.8±0.53 vs. 36.8±0.60, respectively, 95% CI, 37.6 to 37.8, P<0.001). In total, a decrease of approximately 0.7 °C in body temperature was observed in the first 30 minutes.

Conclusion: IPH frequently develops during laparoscopic surgeries in the pediatric age group. The current temperature management practices and passive heating systems that we use do not seem adequate to provide protection from hypothermia.

Keywords: accidental hypothermia; body temperature changes; general anesthesia; laparoscopy; pediatric

Received: 05.03.2022; Accepted: 23.05.2022

¹Kirsehir Ahi Evran University Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Kirsehir, Türkiye.

²Kirsehir Training and Research Hospital, Department of Pediatric Surgery, Kirsehir, Türkiye.

³Firat University Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Elazığ, Türkiye.

⁴Malatya Turgut Özal University Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Malatya, Türkiye.

Corresponding Author: Assoc. Prof. Dr. Recai Dagli, Kirsehir Ahi Evran University Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Kirsehir, Türkiye. e-mail: recai.dagli@ahievran.edu.tr

How to cite: Dağlı R, Çeltik Ü, Çelik F, Erbesler ZA, Köylü Z. Incidence of inadvertent perioperative hypothermia in pediatric laparoscopic surgery: a prospective observational single-center study. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):297-303. DOI: 10.46332/aemj.1083413

INTRODUCTION

Inadvertent perioperative hypothermia (IPH) is defined as the uncontrolled core temperature decrease below 36°C during the surgical procedure. Hypothermia causes many complications, such as increased surgical wound infection, cardiac rhythm disturbance, tendency to bleeding, and prolonged effects of anaesthetic drugs. These complications cause increased morbidity and mortality.¹ In the current literature, the incidence of IPH during surgery is reported as 50-70%.² The incidence of IPH is influenced by many factors, such as age, gender, body mass index (BMI), type of surgery, anaesthesia method, duration of surgery, operating room temperature, etc.²

Data on the incidence of IPH in the pediatric age group are limited.³ The pediatric age group is among the risk groups for perioperative hypothermia due to insufficient subcutaneous adipose tissue and underdeveloped thermoregulatory responses.⁴ Therefore, perioperative temperature monitoring should be done more frequently in this age group.⁵ Strict body temperature monitoring starting from the preoperative period is among the safe surgical standards for this age group.⁵

Laparoscopic surgery has been widely used in the pediatric age group due to its advantages for the last few decades.⁶ In addition to its advantages, it also has disadvantages, such as inadvertent hypothermia. It is often applied under general anaesthesia. In addition to the hypothermic effect of general anaesthesia, IPH may develop due to the CO₂ used for pneumoperitoneum during laparoscopic surgery.⁸ However, pediatric data on this subject are insufficient.^{3,9}

The primary purpose of our research is to determine the frequency of IPH in the pediatric age group undergoing laparoscopic surgery. Our secondary aim is to test the adequacy of our standard practices and equipment available in our hospital to maintain perioperative normothermia.

MATERIALS and METHODS

Study Design and Ethics

The research was planned as prospective and observational. Ethical approval for this study was obtained from Kirsehir Ahi Evran University Clinical Research Ethics

Committee (Date:10.03.2020, No:2020-04/05). This research was planned considering the current Helsinki criteria. During the preoperative anaesthesia evaluation, the patients included in the study and their parents were informed about the study. Patients and/or their families signed a research consent form, and written consent was obtained.

Inclusion and Exclusion Criteria

Pediatric patients (1-18 years old) who underwent elective or emergency laparoscopic surgery under general anaesthesia in Kirsehir Training and Research Hospital between 01.04.2020 and 01.04.2021 were enrolled in the study.

Based on the American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification risk group I-II, 100 patients between 1-18 years old were included in the study.

Patients medically treated due to hypothyroidism, hyperthyroidism, and cardiac arrhythmia and patients with neurological diseases (congenital or acquired) were excluded from the study.

Practice

When the patients were brought into the operating room for operation, non-invasive blood pressure (NIBP), peripheral oxygen saturation (SpO₂) and ECG monitoring were performed before anaesthesia was applied.

The tympanic membrane temperature measurements of the patients (°C) were recorded before anaesthesia induction (T₀) and then every 15 minutes during the surgery (T_n) with Braun IRT6520 (Braun GmbH, Kronberg, Germany). The change in tympanic temperature (Δ_n) during the surgical procedure was calculated by the following formula: $\Delta_n = T_0 - T_n$.

Vascular access was established in the morning of the surgery, and 1/3 Izomix infusion was administered intravenously at a rate of 4 ml.kg⁻¹.h⁻¹.

Standard Anaesthesia Procedure

After preoxygenation, 2-3 mg.kg⁻¹ propofol and 0.6 mg.kg⁻¹ rocuronium bromide were administered intravenously

(iv) for the induction of general anaesthesia. After the patients were intubated, maintenance was provided with 4 Lt O₂-Air (50-50%) and 2% sevoflurane. Rocuronium bromide 0.1 mg.kg⁻¹ was added, when necessary, during the surgical procedure. At the end of the surgical procedure, 0.02 mg.kg⁻¹ atropine and 0.05 mg.kg⁻¹ neostigmine were administered intravenously for decurarization. For postoperative analgesia, 10 mg.kg⁻¹ iv paracetamol was administered.

Standard Laparoscopic Surgery Procedure

Surgical field sterilization was performed following the induction of anaesthesia. The patients were covered with a single layer of sterile standard surgical cotton drapes. For laparoscopic surgery, Stryker Endoscopy (Optical Court, San Jose, CA, USA) was used. After placement of the trocars, CO₂ was insufflated so that the intraabdominal pressure was established up to a maximum of 12 cmH₂O to provide pneumoperitoneum.

Procedure to Prevent Hypothermia

In all operations, the heated mattress pad system MED-WARM W-500D (Istanbul Medical, Istanbul, Turkey) set at 37 °C was covered on the operating table, and pediatric patients were placed on it. The temperature and humidity of the operating room were regularly measured by the air conditioning system in the room, and the airflow of the room was regulated according to these values.

When the tympanic membrane temperature measurement was detected as <36 °C during the surgical procedure, the patient was considered to have IPH. These patients were actively warmed by using the Thermacare TC3249 (Gaymar, New York, USA) warming system.

Outcomes

The primary endpoint of this study was to detect the frequency of IPH.

Secondly, the basic characteristics of patients in the hypothermia group were compared with those in the normothermia group BMI (kg.m⁻²), anaesthesia times (min), opera-

tion times (min), operation room temperature (°C), operation room humidity (%), infused intravenous fluid volume (mL), insufflated CO₂ volume (l), T₀(°C).

Statistical Analysis

Data analysis was performed using the IBM SPSS v.23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) statistical package program. Descriptive statistics as frequency (n), percent (%), mean, standard deviation (SD), median, 25th - 75th quartiles, and mean- 95% CI (Confidence Interval) were given. Chi-Square (χ^2) test or Fisher's Exact Test was used to examine the differences between categorical variables. The conformity of the data to normal distribution was evaluated with Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk's tests. In the comparison of normothermic and hypothermic groups, the Mann-Whitney U test or Independent-Samples *t*-Test test was applied according to the normality of distribution of the data. $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

A total of 100 patients were evaluated. The frequency of inadvertent perioperative hypothermia was detected as 13(13%). For 12(12%) of these patients, hypothermia occurred in the first 30 minutes. Baseline characteristics are presented in Table 1.

ASA physical status classifications of patients were ASA I 94(94%) and ASA II 6(6%). Patients underwent emergency laparoscopic surgery (appendectomy (n=72)) or elective laparoscopic surgery (inguinal hernia (n=25) and laparoscopic orchiopexy (n=3)).

The frequency of IPH in elective surgery patients was higher than in emergency surgery ($p < 0.001$) (Table 1). IPH occurred in 11 of a total of 28(39.3%) patients during elective surgery.

Age, BMI, infused intravenous fluid volumes, and insufflated CO₂ volumes of hypothermic patients were detected as statistically significantly lower than those in normothermic patients (Table 1).

T₀ of all patients was detected at 37.7±0.65 °C. There was a statistically significant difference between normothermic

and hypothermic patients (37.8±0.53 vs. 36.8±0.60, respectively, 95% CI, 37.6 to 37.8, p<0.001).

In total, a decrease of approximately 0.7 °C (0.70 [0.40-0.87]) in body temperature was observed in the first 30

minutes. The change in tympanic temperature during surgery is presented in Figure 1. The body temperature change of hypothermic patients (Δ_{30}) was higher than in normothermic patients (0.90 [0.75-1.12] vs 0.70 [0.30-0.80], p=0.008, respectively).

Table 1. Baseline characteristics of all laparoscopic surgery patients. Comparison of normothermic and hypothermic patients

Variables		Patients (n=100)	Normothermia (n=87)	Hypothermia (n=13)	p
Sex, n (%)	Female	27 (27%)	26 (26%)	1 (1%)	0.08*
	Male	73 (73%)	61 (61%)	12 (12%)	
ASA, n (%)	I	94 (94%)	82 (82%)	12 (12%)	0.78*
	II	6 (6%)	5 (5%)	1 (1%)	
Surgery type	Emergency	72(72%)	70 (70%)	2 (2%)	<0.001†
	Elective	28(28%)	17 (17%)	11 (11%)	
Age (year)		9.94±4.44	10.66±4.27	5.15±1.91	<0.001‡
		10.50 [6.00–13.75] (9.06 to 10.82)	11.00 [8.00–14.00] (9.75 to 11.57)	5.00 [3.50–6.50] (4.00 to 6.31)	
BMI (kg.m ²)		17.64±3.72	18.04±3.63	14.95±3.33	0.001‡
		17.80 [14.73–20.28] (16.90 to 18.38)	18.00 [16.00–21.60] (17.27 to 18.82)	13.90 [13.80–14.80] (12.94 to 16.97)	
Anaesthesia times (min)		52.31±9.62	52.64±9.53	48.77±9.88	0.145‡
		53.00 [44.00–60.00] (50.40 to 54.22)	53.00 [44.00–60.00] (50.81 to 54.87)	45.00 [40.00–57.00] (42.80 to 54.74)	
Operation times (min)		42.44±9.20	42.79±9.20	40.15±9.22	0.302‡
		41.50 [34.25–50.00] (40.61 to 44.27)	42.00 [35.00–51.00] (40.82 to 44.74)	36.00 [32.50–48.50] (34.58 to 45.72)	
Operation room temperature (°C)		22.1±0.93	22.0±0.89	22.3±1.12	0.324‡
		22.0 [22.0–22.0] (21.8 to 22.2)	22.0 [22.0–22.0] (21.8 to 22.2)	22.0 [21.5–23.5] (21.7 to 23.0)	
Operation room humidity (%)		27.95±8.69	27.44±8.37	31.38±10.26	0.182‡
		25.00 [24.00–31.75] (26.23 to 29.67)	25.00 [24.00–31.00] (25.65 to 29.22)	30.00 [24.00–44.00] (25.18 to 37.59)	
Intravenous fluid volume (mL)		310.10±156.65	327.01±155.82	196.92±111.83	0.006‡
		300 [200–450] (279.02 to 341.18)	320 [200–500] (293.80 to 360.22)	160 [130–250] (129.34 to 264.50)	
Insufflated CO ₂ volume (l)		20.75±12.00	21.94±11.72	12.77±11.19	0.011‡
		18.00 [12.25–28.00] (18.37 to 23.13)	18.00 [13.00–31.00] (19.45 to 24.44)	5.00 [5.00–21.00] (6.01 to 19.53)	
T ₀ (°C)		37.7±0.65	37.8±0.53	36.8±0.60	<0.001§
		37.8 [37.2-38.2] (37.6 to 37.8)	37.9 [37.5-38.2] (37.7 to 37.9)	36.7 [36.3-37.0] (36.4 to 37.1)	
Δ_{30}		0.68±0.63	0.61±0.57	1.14±0.84	0.008‡
		0.70 [0.40-0.87] (0.55 to 0.81)	0.70 [0.30-0.80] (0.49 to 0.73)	0.90 [0.75-1.12] (0.63 to 1.64)	

ASA, The American Society of Anesthesiologists physical status classification; BMI, Body mass index; CO₂, carbon dioxide.

T₀: The body Temperature before anaesthesia induction T_n: The body Temperature (n. minute after anaesthesia induction). Δ_n , The change in tympanic temperature ($\Delta_{30}=T_0-T_{30}$)

The data are presented as n (%), mean ±SD, median [Q1-Q3], and (95%CI)

* χ^2 test. †Fisher's Exact Test. ‡Mann-Whitney U Test. §Independent-Samples T Test

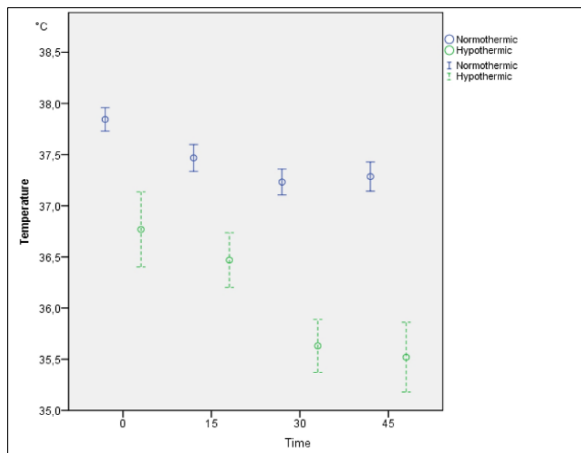


Figure 1. The change in tympanic temperature

DISCUSSION

We found IPH in 13 patients during laparoscopic surgery performed in the pediatric age group, especially in 11 patients during elective surgery. We found that the pre-induction body temperatures of patients who developed IPH were significantly lower than those of normothermic patients.

In the perioperative period, both hyperthermia and hypothermia are associated with increased patient morbidity and mortality.¹ Early detection of perioperative hypothermia is essential, as well as early detection of fatal conditions, such as malignant hyperthermia. Therefore, temperature monitoring should be done more carefully, especially in the pediatric age group.¹⁰ Perioperative temperature monitoring has long been included as standard monitoring in guidelines for safe surgery and anaesthesia.¹¹

In the beginning, especially in the first hour, the body temperature decreases suddenly due to the redistribution that develops due to the induction of anaesthesia. Later, heat loss from the body during the surgical procedure is often by radiation and convection.¹⁰ In order to prevent temperature loss, thermal insulation of the patient's body should be provided. Many sealing systems exist, but their benefits over standard surgical drapes are unclear.¹² Research on insulation and forced air heating in temperature management in the perioperative period is ongoing, but its clinical importance has not been clearly demonstrated.¹² As a standard, we used a single layer of cotton surgical drape and applied passive heating to all patients during surgery.

According to the studies, the ambient temperature in the operating room causes heat loss from the body, and the decrease in ambient temperature increases the rate of IPH.¹³ All surgeries during our study were performed in the same operating room. The ambient temperature in the operating room was similar for patients in both normothermia and hypothermia groups.

In the study by Holland et al., it was determined that a temperature loss of 0.69 °C in laparoscopic surgery and 0.47 °C in open surgery developed in infants, but no significant difference was found between the groups.¹⁴ Similar to the research of Holland et al., we detected a decrease of approximately 0.7 °C in body temperature in the first 30 minutes.

In the studies conducted with adults, it has been determined that every 50 litres of CO₂ used causes a reduction of 0.3 °C in core temperature.⁸ There are many studies on adults on the effect of heating and humidification of CO₂ on IPH, but the results are conflicting.¹⁵⁻¹⁸ Contrary to this study, the amount of CO₂ used in normothermic patients in our study was significantly higher than in hypothermic patients. We attribute this to the fact that the mean age of the normothermic patient group was significantly higher than that of the hypothermic patients.

The current literature has focused specifically on both the prevention and treatment of perioperative hypothermia. Different heating methods are available to prevent the development of hypothermia.³ In particular, standards should be established to prevent the development of IPH in pediatric cases, which are vulnerable groups, and the guidelines on this subject should be strictly followed for each patient. In the quality improvement project of Kim et al., they were able to reduce the incidence of IPH from 8.9% to 4.2% by standardizing the temperature management in the operating room.³ We standardize the operating room temperature; moreover, we use passive heating systems in all pediatric surgeries as a standard. Although we used passive warming systems in the perioperative period, our rates of IPH in the pediatric age group in our study (13%) were higher than that found by Kim et al.

According to the study by Journeaux, a low preoperative body temperature may predispose a patient to inadvertent hypothermia during surgery.¹⁹ Similarly, in our study, we found that the preoperative body temperatures of hypothermic patients were lower than those of normothermic patients.

In our study, we detected that the age and BMI of hypothermic patients were lower than those of normothermic patients. Depending on these results, infused intravenous fluid and insufflated CO₂ volumes were lower than hypothermic.

One of the most important of our results is that the body temperature of hypothermic patients before anaesthesia induction was significantly lower than that of normothermic patients. This can be explained by the higher preoperative body temperatures of the patients in emergency surgeries such as appendectomy. The most important result of our study is that it was found to be significantly higher in elective patients, 11 of 28 patients (39.3%). Thus, we should reconsider our preoperative temperature monitoring and protective practices (in the patient room, during patient transfer, and before surgery begins), especially in elective surgery. The local result of our research is that in order to ensure patient safety and increase quality during pediatric surgery, our standard guidelines applied in our hospital should be updated and strictly applied. For this reason, up-to-date standard equipment should be provided to prevent the development of IPH and treat hypothermia.

Standard precautions may not be sufficient to maintain normothermia, and IPH may develop.²⁰ In our study, despite the basic preventive measurements, IPH occurred in twelve patients (12%) even in the first 30 minutes, and these patients were actively warmed. Therefore, the anaesthesia team should monitor body temperature more closely from the beginning of the surgery, especially during laparoscopic surgery.

Limitations

Today, different methods are used for body temperature monitoring. In our study, we used a tympanic thermometer to measure the body temperature of the patients. In current literature, there are research studies suggesting that the

tympanic temperature measurement does not reflect the core temperature correctly.²¹ Unfortunately, we still use this method frequently both in the preoperative and perioperative periods in order to ensure standardization in our hospital. This is the limitation of our study.

Conclusion

We observed that our passive warming methods, which we use as standard practice, are not sufficient to prevent perioperative hypothermia.

IPH frequently develops during laparoscopic surgeries in the pediatric age group. Unfortunately, our current temperature management practices and passive heating systems do not seem to provide adequate protection from hypothermia.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Ethical approval for this study was obtained from Kırşehir Ahi Evran University Clinical Research Ethics Committee (Date:10.03.2020 No:2020-04/05).

Authors' Contributions

Concept/Design: RD, ÜÇ, FÇ, ZAE, ZK. Data Collection and/or Processing: RD, ÜÇ, FÇ, ZAE, ZK. Data analysis and interpretation: RD, ÜÇ, FÇ, ZAE, ZK. Literature Search: RD, ÜÇ, FÇ, ZAE, ZK. Drafting manuscript: RD. Critical revision of manuscript: RD, ÜÇ. Supervision: RD.

REFERENCES

1. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology*. 2001;95(2):531-543.
2. Collins S, Budds M, Raines C, Hooper V. Risk Factors for Perioperative Hypothermia: A Literature Review. *J Perianesth Nurs*. 2019;34(2):338-346.
3. Kim P, Taghon T, Fetzter M, Tobias JD. Perioperative hypothermia in the pediatric population: a quality improvement project. *Am J Med Qual*. 2013;28(5):400-406.
4. Beedle SE, Phillips A, Wiggins S, Struwe L. Preventing Unplanned Perioperative Hypothermia in Children. *AORN J*. 2017;105(2):170-183.
5. WHO. WHO guidelines for safe surgery 2009 – safe surgery saves life. WHO Press. Updated 01.04.2021.

- http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598552_eng.pdf. Accessed 1 February, 2020.
6. Gulack BC, Wong K, Sparks E, Ramjist J, Zhu H, Pierro A. Is the Laparotomy Here to Stay? A Review of the Disadvantages of Laparoscopy. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(2):181-186.
 7. Fujimoto T, Segawa O, Lane GJ, Esaki S, Miyano T. Laparoscopic surgery in newborn infants. *Surg Endosc.* 1999;13(8):773-777.
 8. Ott DE. Laparoscopic hypothermia. *J Laparoendosc Surg.* 1991;1(3):127-131.
 9. Meng-Meng T, Xue-Jun X, Xiao-Hong B. Clinical effects of warmed humidified carbon dioxide insufflation in infants undergoing major laparoscopic surgery. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16151.
 10. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Review. Anesthesiology.* 2008;109(2):318-338.
 11. American Society of Anesthesiologists AC. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring>. Accessed 1 February, 2020.
 12. Alderson P, Campbell G, Smith AF, Warttig S, Nicholson A, Lewis SR. Thermal insulation for preventing inadvertent perioperative hypothermia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD009908.
 13. Tander B, Baris S, Karakaya D, Ariturk E, Rizalar R, Bernay F. Risk factors influencing inadvertent hypothermia in infants and neonates during anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2005;15(7):574-579.
 14. Holland AJ, Ford WD. The influence of laparoscopic surgery on perioperative heat loss in infants. *Pediatr Surg Int.* 1998;13(5-6):350-351.
 15. Saad S, Minor I, Mohri T, Nagelschmidt M. The clinical impact of warmed insufflation carbon dioxide gas for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2000;14(9):787-790.
 16. Dean M, Ramsay R, Heriot A, Mackay J, Hiscock R, Lynch AC. Warmed, humidified CO₂ insufflation benefits intraoperative core temperature during laparoscopic surgery: A meta-analysis. *Asian J Endosc Surg.* 2017;10(2):128-136.
 17. Cheong JY, Keshava A, Witting P, Young CJ. Effects of Intraoperative Insufflation With Warmed, Humidified CO₂ during Abdominal Surgery: A Review. *Ann Coloproctol.* 2018;34(3):125-137.
 18. Birch DW, Dang JT, Switzer NJ, et al. Heated insufflation with or without humidification for laparoscopic abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD007821.
 19. Journeaux M. Peri-operative hypothermia: implications for practice. *Nurs Stand.* 2013;27(45):33-38.
 20. Burns SM, Wojnakowski M, Piotrowski K, Caraffa G. Unintentional hypothermia: implications for perianesthesia nurses. *J Perianesth Nurs.* 2009;24(3):167-173.
 21. Sessler DI. Temperature monitoring: the consequences and prevention of mild perioperative hypothermia. *South. African J. Anaesth. Analg.* 2014;20(1):25-31.

Bell Paralizi Olan Hastalarda Hematolojik Parametrelerin Prognostik Değeri Var mıdır?

Can Hematological Parameters Have a Prognostic Value in Bell's Palsy Patients?

Muhammed Gazi YILDIZ¹ İSRAFİL ORHAN¹ İRFAN KARA¹ SAİME SAĞIROĞLU¹

NAĞİHAN BİLAL¹ ADEM DOĞANER² MUHAMMED SEYİTHANOĞLU³

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Bell Paralizi (BP) olan hastalarda Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Platelet/Lenfosit Oranının (PLO) prognoza katkısını araştırmaktır.

Araçlar ve Yöntem: BP tanısı olan 71 hasta ve kontrol grubu 40 kişi olan katılımcıların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma kapsamında hastaların yaşları, cinsiyetleri, BP tarafı, House-Brackmann Skorlama (HBS) sistemine göre evreleri, NLO, PLO ve SII oranları ayrıntılı olarak değerlendirildi. BP grubu, Ayrıca BP hastalarda ROC analizi yapılmış, prognostik önemi olabilecek parametreler değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ve cinsiyet dağılımı açısından gruplar uyumlu idi. BP hastalarında NLO, PLO, SII değerlerindeki yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı idi. ROC analizinde özellikle SII parametresi prognoz açısından daha değerli bulundu.

Sonuç: BP inflamatuvar bir bileşeni mevcuttur. SII, NLO, PLO inflamatuvar durumu gösterir ve prognostik belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: fasiyal paralizi; inflamasyon; sistemik immün inflamasyon indeksi

ABSTRACT

Purpose: The study aim was to investigate the contribution of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and that platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) to the prognosis of Bell's palsy patients.

Materials and Methods: Data of 71 patients with Bell's palsy and 40 participants in control group were retrospectively evaluated. Within the study scope, patients were assessed in detail according to patient age, gender, BP side, House-Brackmann score (HBS) system grading, NLR, PLR, and SII ratios. In addition, ROC analysis was performed in BP patients, and parameters that may have prognostic significance were evaluated.

Results: The groups were matched in terms of age and gender distribution. NLR, PLR, and SII values were statistically significant in BP patients. Especially SII parameter was found to be more valuable for prognosis in the ROC analysis.

Conclusion: Bell's palsy has an inflammatory component. SII, NLR, LR values can indicate an inflammatory condition in these patients. They may be used as markers and prognostic indicators in Bell's palsy.

Keywords: facial paralysis; inflammation; systemic immune inflammation index

Gönderilme tarihi: 12.10.2021; Kabul edilme tarihi: 27.05.2022

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD, Kahramanmaraş, Türkiye.

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Kahramanmaraş, Türkiye.

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Kahramanmaraş, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gazi Yıldız, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD, Kahramanmaraş, Türkiye. e-posta: mgycf23@gmail.com

Makaleye atf için: Yıldız MG, Orhan İ, Kara İ, Sağiroğlu S, Bilal N, Doğaner A, Seyithanoğlu M. Bell paralizi olan hastalarda hematolojik parametrelerin prognostik önemi. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):304-309. DOI: 10.46332/aemj.1008500

GİRİŞ

Bell paralizisi (BP), herhangi bir ilişkili hastalık olmaksızın fasiyal sinirin akut, idiyopatik ve tek taraflı duysal ve motor ünit fonksiyon kaybı olarak tanımlanabilir.¹ Periferik fasiyal paralizilerin en sık nedeni olarak bilinmektedir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır.² Fasiyal sinirde enflamatuvar süreç ile birliktelik gösteren mononöropati fizyopatolojik açıdan sorumlu tutulmaktadır.³ House-brackman skorlaması (HB), fasiyal paralizisi evrelemede en sık kullanılan sistemdir. Skorlama 1-6 arasında değişmektedir. Evre 1 fasiyal sinirin anatomik ve fizyolojik açıdan sağlam olduğunu gösterirken, Evre 6 komplet fasiyal paraliziyi işaret etmektedir.⁴ Tüm fasiyal sinir paralizilerinde olduğu gibi BP'de de prognostik değerlendirme için elektrofizyolojik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Elektromyografi (ENoG) ve Elektromiyografi (EMG), fasiyal paralizilerde sık kullanılan elektrofizyolojik testlerdir.⁵ Bu testlere erişimde yaşanan sıkıntı ve uygulama zorluğu gibi sebeplerden ötürü prognozu belirlemede non-invaziv, kolay erişilebilir yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde bazı kronik hastalıkların ve neoplazilerin tanı ve prognozunu belirlemede çeşitli hematolojik parametrelerin kullanılabilmesine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Platelet/Lenfosit oranı (PLO) ve sistemik İmmun İnflamasyon indeksi (SII), onkolojik ve otoimmün hastalıklarda prognostik faktörler olarak değerlendirilebileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir.⁶⁻⁸ Fasiyal paralizisi ile ilgili çalışmalarda NLO, PLO gibi parametrelerin prognoza katkısı gösterilmekle birlikte SII yönelik çalışmalar azdır.⁹⁻¹¹ Çalışmamızın amacı BP'de NLO, PLO ve SII parametrelerinin prognostik önemi olup olmadığını ortaya koymaktır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10.08.2021 tarih ve 2021/25-07 protokol numarası ile onay alınarak başlandı. Helsinki II bildirgesine göre çalışmaya katılan hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışma retrospektif bir çalışma olup, 2015-2020 yılları arasında KBB polikliniğine tek taraflı yüzde hissizlik, şekil bozukluğu nedeni ile başvuran rutin fizik muayene, odyolojik tetkik (saf ses odyometri, timpanometri, stapes akustik refleksi), laboratuvar incele-

mesi (Tam kan sayımı, biyokimyasal inceleme) ve Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesi neticesinde Bell paralizisi tanısı alan hastaların dosya incelemesi yapılarak tamamlandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak Bell paralizisi tanısı almış olmak, önerilen tedavileri kabul etmek ve kontrollerine gelmiş olarak belirlendi. Ayrıca çalışmamıza yaş ve cinsiyet açısından benzer herhangi bir sorunu olmayan kontrol grubu eklendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, HBS paralizisi evresi, ayrıntılı tam kan sayımı parametreleri kaydedildi. Tam kan sayımı ayrıntılı değerlendirilmesinde NLO, PLO ve SII parametreleri hesaplanarak analiz edildi. Kontrol grubunda da aynı parametreler değerlendirildi. Bell paralizisi tanısı diğer periferik fasiyal paralizisi tanıları dışlanarak konuldu. Periferik fasiyal paralizisi olan hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde paralizinin başlama zamanı, eşlik eden kulak veya yüz ağrısı, işitme kaybı, yakın zamanda orta kulak iltihabı, kene maruziyeti, kızarıklık veya artralji, herhangi bir travma, cilt lezyonu, ameliyat, herhangi bir ilaç ve aile öyküsü olup olmadığı sorgulandı. Fizik muayene KBB uzmanı tarafından yapıldı. Paralizisi ile aynı tarafta akut veya kronik otit hastaları, kolesteatom tespit edilenler, otolojik cerrahi öyküsü olanlar, paralizisi başlangıcından sonraki ilk 5 gün içerisinde hastaneye başvurmamışlar, akut sistemik enfeksiyon, akciğer enfeksiyonu, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalığı, neoplazi, kronik obstrüktif solunum bozuklukları, obstrüktif uyku apne hastalığı, bağ dokusu hastalığı, ülseratif kolit veya Crohn hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, aktif sigara içiciliği olan hasta ve bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Muayene sonrası tüm katılımcılara odyometrik inceleme yapıldı. İşitme InterAcoustics-Clinical Audiometer (AC40-USA) ile değerlendirildi ve AT-235 InterAcoustic Instrument Company, (USA) ile timpanometri ve stapes akustik refleksi değerlendirildi. Serebellopontin açısı, petroz kemik, parotis bezi veya beyin sapının potansiyel lezyonları için MR yapılmıştır. Periferik fasiyal paralizisi ile aynı zamanda başlayan işitme kayıpları olan hastalar ve serebellopontin köşeyi etkileyen tümör, kistik oluşum, anevrizma gibi patoloji tespit edilen hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Tüm katılımcılara tam kan sayımı (CBC) yapıldı. CBC parametreleri bir Sysmex XN-1000 hematoloji analizörü (Kobe, Japonya) ile analiz edildi ve hemoglobin, eritrositler, lökositler, nötrofiller, lenfositler ve trombosit sayıları ölçüldü. PLR, NLR ve SII değerleri formülle belirlendi. NLO değeri nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. TLO değeri trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile SII değeri ise (NXT)/L formülü ile hesaplandı. Hematolojik parametreler steroid tedavisine başlamadan önce hesaplandı. Bell paralizisi tanısı konulan hastalara 24 saat içinde steroid tedavisi başlandı. Tüm hastalar, minimum 12 günlük bir süre boyunca azaltılan intravenöz metilprednizolon ile tedavi edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların medikal tedavileri ayaktan düzenlendi. İlk doz 3 gün boyunca günde 1 mg/kg metilprednizolonu, ardından her 3 günde bir 20 mg azaltıldı. Tedavi sonrası tüm hastalar 1 aylık takibe alındı. Takip neticesinde HBS Evre 2 ve daha kötü olanlar kısmi iyileşen grup olarak belirlendi. Evre 1 ve normal fasiyal fonksiyonu olanlar ise tam iyileşen grup olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğunda Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis H testi ile incelendi. İkili karşılaştırma testlerinden Dunn testi uygulandı. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney u testi uygulandı. Tekrarlı ölçümler (pre-post) arasındaki farklılık Wilcoxon testi ile incelendi. İstatistik parametreleri Median (Q1-Q3) ifadeleri kullanılarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesi için IBM SPSS Statistics for Windows version 22 (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programından yararlanıldı.

Tablo 2. Gruplara göre hematolojik parametrelerin incelenmesi

Parametreler	Kısmi iyileşenler Median(Q1-Q3)	Tam iyileşenler Median(Q1-Q3)	Kontrol Median(Q1-Q3)	P
Nötrofil	4.75(4.07-6.20) ^c	4.42(3.38-5.06)	4.06(3.38-4.26) ^a	0.003*
Lenfosit	2.08(1.73-2.63)	2.27(1.87-2.78)	2.52(1.89-3.02)	0.217
Platelet	257.00(235.00-305.00) ^c	221.00(191.00-252.00)	216.50(182.50-270.00) ^a	0.004*
NLO	2.08(1.74-3.64) ^c	1.89(1.54-2.28)	1.61(1.31-2.09) ^a	0.002*
PLO	128.54(93.75-154.62) ^c	98.29(71.75-128.47)	85.82(62.40-125.85) ^a	0.009*
SII	536.58(439.45-949.43) ^{b,c}	414.61(299.20-551.15) ^a	365.76(240.19-517.77) ^a	p<0.001*

Kruskal Wallis H test; $\alpha:0.05$; Post-hoc: Dunn Test;* statistical significance; ^aiyileşmeyen grup ile farklılık anlamlı; ^biyileşen grup ile farklılık anlamlı; ^cKontrol grubu ile farklılık anlamlı. NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı
PLO: Platelet/enfosit oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi.

BULGULAR

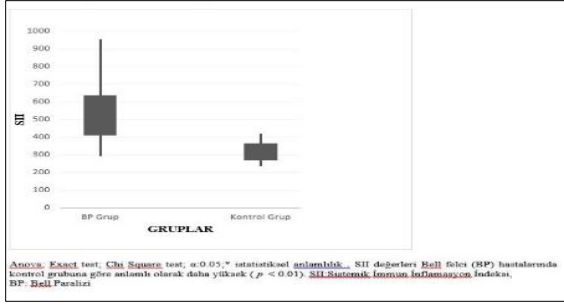
Bell Paralizi tanısı almış 71 hasta saptandı. Kontrol grubundaki birey sayısı 40 idi. BP grubunda tedavi sonrası tam iyileşenler 51, kısmi iyileşenler 20 idi. Yaş ve cinsiyet dağılımı tüm gruplar arasında benzer idi. BP tanısı alan hastaların paralizi başlangıcı ile KBB polikliniğine başvuru zamanı arasında ortalama 2.75 ± 1.5 gün idi. Tam ve kısmi iyileşenler arasında paralizi başlangıcı açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Etkilenen yüz yarımı açısından tam ve kısmi iyileşen gruplarda anlamlı farklılık izlenmedi. HBS evre 4 ve üzeri hasta sayısı 28 idi. Tam iyileşen grupta 10 hastanın HBS Evre 4 ve üzeri olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen kişilerin sosyodemografik, klinik özellikleri Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikler

Değişkenler	Kısmi İyileşenler	Tam İyileşenler	Kontrol	P	
Yaş, Ortalama \pm SD	42.25 \pm 11.06	40.47 \pm 13.35	34.75 \pm 12.96	0.047*	
Cinsiyet	Erkek	11(55.0)	25(49.0)	20(50.0)	0.900
	Kadın	9(45.0)	26(51.0)	20(50.0)	
Etkilenen Taraf	Sağ	12(60.0)	26(51.0)	0(0.0)	0.493
	Sol	8(40.0)	25(49.0)	0(0.0)	

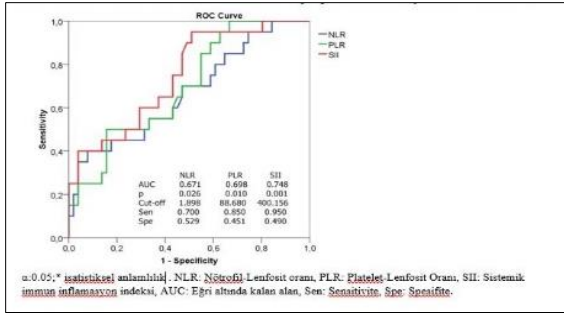
Anova; Exact test; Chi Square test; $\alpha:0.05$; * istatistiksel anlamlı. SD: Standart Deviasyon

Hematolojik parametreler incelendiğinde kısmi iyileşen grupta nötrofil ve platelet seviyesindeki istatistiksel anlamlı yükseklik dikkat çekicidir. NLO ve PLO parametreleri açısından bakıldığında Bell paralizi olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı. En yüksek NLO, PLO değerleri Bell paralizi olup kısmi iyileşen grupta idi. SII parametresi incelendiğinde BP ile kontrol grubu arasında ileri düzeyde istatistiksel anlamlılık mevcut idi (Grafik 1). Özellikle kısmi iyileşen grupta tam iyileşen ve kontrol gruplarına kıyasla çok ileri düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu (Tablo 2).



Grafik 1. Gruplar arasında SII değerlendirilmesi.

Receiver Operator Curve (ROC) analizi açısından değerlendirildiğinde SII skorunun eğri altında kalan alanı (AUC), NLO ve PLO değerlerinden daha yüksek idi. Bu analiz, SII değeri başta olmak üzere NLO ve PLO değerlerinin BP hastalarında prognostik önemi olabileceğinin göstergesidir. Ayrıca SII duyarlılık oranının yüksek olması dikkat çekici bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (Grafik 2).



Grafik 2. Bell paralizisi olan hastaların hematolojik parametrelerine yönelik ROC analizi.

TARTIŞMA

Çalışmamız BP hastalarda hematolojik parametrelerin prognoz açısından dikkate alınması gereken unsurlar olduğunu göstermektedir. BP etyolojisi kesin olarak aydınlatılmamakla birlikte mikrodolaşım yetmezliği, enfeksiyöz, genetik, immünolojik ve inflamatuvar nedenler suçlanmaktadır. Çalışmalar, BP hastaların serum numunelerinin ölçümünde IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeylerinin kontrole göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir.^{12,13} Ayrıca Herpes enfeksiyonlarının özellikle gangliyonlarda latent kalması ve sonrasında gelişebilecek reaktivasyonu BP etyolojik unsurlar arasında sayılabilmektedir.¹⁴ Zhang ve ekibinin yapmış olduğu çalışmada olası teoriler sonucunda fasiyal sinirde oluşan nörite sekonder miyelin kılıf bozulma, enflamatuvar hücrelerin migrasyonu, internöronal boşluk artması ve fallop kanalının sıkışması sonucunda

BP oluşmaktadır.¹⁵ NLO nöroinfamatuvar hastalıklarda inflamasyon şiddetini gösteren önemli bir markerdir. Büyük-koyuncu ve ekibinin yapmış olduğu çalışmada NLO değerlerinin Parkinson hastalığının prognozunu belirlemede katkı sunabileceği belirtildi.¹⁶ Bucak ve ekibinin yapmış olduğu çalışmada BP hastalarında NLO seviyeleri yüksek tespit edilmiş ve bunun prognostik önemi olduğu vurgulanmıştır.¹⁷ Özler ve ekibinin yapmış olduğu çalışmada da BP hastalarında NLO değerleri yüksek bulunmuştur.¹⁸ Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak NLO değerleri BP hastalarında ve bu grup içerisinde kısmi iyileşenlerde yüksek saptandı.

SII, onkolojik ve inflamatuvar hastalıklara yönelik yapılan çalışmalarda NLO, PLO parametreleri kadar önemlidir. Nüks, rekürrens, nöral ve vasküler invazyon, ekstranodal tutulum gibi tümoral prognostik faktörlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir.¹⁹ Ayrıca Multiple Skleroz, Alzheimer gibi bazı nörodejeneratif hastalıkların prognozunu belirlemede katkı sunabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.^{20,21} Bell paralizisi olan hastalara yönelik SII çalışmaları son derece kısıtlıdır. Kınar ve ekibinin yapmış olduğu çalışmada SII, BP hastalarında yüksek olduğu saptanmıştır. Tedavi sonucu düzelmeyen grupta ise SII skorlarının istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir.²² Çalışmamızda da Bell paralizisi olan hastalarda SII skorlarında ve tedavi sonrası kısmi iyileşen grupta istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı farklılık saptadık. ROC analizine göre BP hastalarda SII, NLO ve PLO'dan daha değerli bir hematolojik parametredir. Bu durum SII, BP prognozunu tahmin etmede kullanılacak bir hematolojik marker olabileceğini göstermektedir.

Platelet Lenfosit Oranı, mikrovasküler sirkülasyon yetersizliğine bağlı patolojilerde değerli bir parametre olduğu düşünülmektedir. Bu duruma sekonder inflamatuvar hastalıklarda PLO değerlerinin hızlı bir şekilde yükseleceği düşüncesi hakimdir.²³ Ayrıca tümoral dokularda lokal rekürrensleri öngörmeye değerli bir marker olabileceği ifade edilmiştir.²⁴ BP hastalarına yönelik yapılan çalışmalarda PLO değerlerinin paralizili hastalarda normal sağlıklı bireyler göre yüksek bulunduğu ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.²⁵⁻²⁸ Çalışmamızda literatürden farklı olarak BP hastalarda PLO değerleri istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulduk. Aynı zamanda ROC

analizi sonuçlarına göre NLO kadar değerli bir parametre olduğunu saptadık.

BP hastalarında paralizinin şiddetini ve prognozu belirlemek önemlidir. HBS, paralizinin skorlamasında kullanılan ve prognostik önemi olan bir antitedir.²⁹ Kolay, uygulanabilir bir puanlama sistemi olup, puanlar hekimler arasında farklılık gösterebilir. ENoG gibi elektrofizyolojik testlerin değerlendirilmesi hekimler arasında farklılık göstermez. Ancak maliyet ve teknik zorluklar nedeni ile her sağlık kuruluşunda uygulanamaz.^{5,30} Bu değerlendirmeler yerine hematolojik incelemeler daha kolay ve kullanışlıdır. Ayrıca hastaneye başvuran her hastaya rutin olarak tam kan sayımı yapılabilir ve maliyeti düşüktür. Yapılan çalışmalar ve maliyet-etkinlik durumu gözönüne alındığında NLO, PLO, SII gibi hematolojik parametreler BP prognoz tespitinde kullanılabilir.³¹ Klinik uygulamada bu parametrelerin elektrofizyolojik testlerle birlikte kullanılması ve BP prognozunu belirlenmesindeki etkinliği hususunda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmanın tek merkezli, retrospektif olması ve hasta sayısındaki eksiklik başlıca kısıtlayıcı unsurlardır. Tedavi sonrası hematolojik parametrelerin olmaması ayrı bir kısıtlayıcı unsur olarak görülmektedir. Tedavi sürecinde hastalara verilen steroid tedavisinin Nötrofil ve Platelet sayısını yükseltme, lenfosit sayısında azalmaya neden olma gibi etkileri bilinmektedir.³² Ortaya çıkan bu etki nedeni ile tedavi sonrası ilgili parametrelerin incelenmesi yapılmadı. Ayrıca akut ve ya kronik inflamasyon, otoimmün hastalıklar, ilaç kullanımı ve neoplazi gibi patolojilerde başta PLO olmak üzere tüm hematolojik parametreler etkilenmektedir.³³⁻³⁵ Ayrıca laboratuvar ölçüm hataları, cihaz kalibrasyon eksiklikleri de hematolojik parametreleri etkileyen diğer unsurlar olarak bilinmektedir. Bu durum elde edilen verilerin hızlı bir şekilde değişmesine neden olmakta ve çalışmamızı kısıtlayan önemli bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bell felcinin önde gelen teorilerinden biri, inflamasyon aracılı mekanizmalardır. Bu durum gözönüne alındığında fasiyal paralizi elektrofizyolojik testlere göre maliyeti daha düşük, erişilebilirliği daha mümkün olan SII, NLO ve PLO gibi hematolojik parametrelerin BP hastalarında

prognostik ve tanısal göstergesi olarak kullanılması mümkündür. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü imam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10.08.2021 tarih ve 2021/25-07 protokol numarası ile onay alınarak başlandı.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: MGY. Veri toplama/İşleme: MGY, MS. Veri analizi ve yorumlama: AD. Literatür taraması: İÖ, İK. Yazım: MGY, SS. Gözden geçirme ve düzeltme: İÖ, MS, AD, İK, NB. Danışmanlık: NB.

KAYNAKÇA

1. Kefalidis G, Riga M, Argyropoulou P et al. Is the width of the labyrinthine portion of the fallopian tube implicated in the pathophysiology of Bell's palsy?: a prospective clinical study using computed tomography. *Laryngoscope*. 2010;120(6):1203-1207.
2. Mavrikakis I. Facial nerve palsy: anatomy, etiology, evaluation, and management. *Orbit*. 2008;27(6):466-474.
3. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med*. 1996;124(1):27-30.
4. Kang TS, Vrabc JT, Giddings N, Terris DJ. Facial nerve grading systems (1985-2002): beyond the House-Brackmann scale. *Otol Neurotol*. 2002;23(5):767-771.
5. Takemoto N, Horii A, Sakata Y, Inohara H. Prognostic factors of peripheral facial palsy: Multivariate analysis followed by receiver operating characteristic and Kaplan-Meier analyses. *Otol Neurotol*. 2011;32(6):1031-1036.
6. Takenaka Y, Oya R, Kitamiura T et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer: A meta-analysis. *Head Neck*. 2018;40(3):647-655.
7. Zhou X, Du Y, Huang Z, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;26(6):e101119.
8. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in cancer: a meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(18):3295-3302.
9. Özler GS, Günak G. Neutrophil-lymphocyte ratio: A new predictive and prognostic factor in patients with Bell palsy. *J Craniofac Surg*. 2014;25(3):944-945.
10. Sahin C, Varim C. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume and red

- cell distribution width measures in Bells Palsy. Open Access Maced J Med Sci. 2017;5(1):14-18.
11. Kiliçkaya MM, Tuz M, Yarıktta M, Yasan H, Aynalı G, Bağcı Ö. The importance of the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with idiopathic peripheral facial palsy. *Int J Otolaryngol.* 2015;215:981950.
 12. Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, Macri GF, De Vincentiis M. Bell's palsy and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):323-328.
 13. Yılmaz M, Tarakcioglu M, Bayazit N, Bayazit YA, Namiduru M, Kanlikama M. Serum cytokine levels in Bell's palsy. *J Neurol Sci.* 2002;197(1-2):69-72.
 14. Looker KJ, Magaret AS, May MT, et al. Global and regional estimates of prevalence and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One.* 2015;28(10):e0140765.
 15. Zhang W, Xu L, Luo T, Wu F, Zhao B, Li X. The etiology of Bell's palsy: a review. *J. Neurol.* 2020;267(7):1896-1905.
 16. Büyükkoyuncu Pekel, N., Yıldız, D., Sığırlı D., Yabancı, A, Seferoğlu, M., & Güneş, A. (2018). Parkinson's Disease: Is It Actually An Inflammatory Disorder? *Turk Geriatri Derg.* 2018;21(4):483-489.
 17. Bucak, A. Ulu, S. Oruc, S et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a novel-potential marker for predicting prognosis of Bell palsy. *The Laryngoscope.* 2014;124(7):1678-1681.
 18. Ozler GS, Gunak G. Neutrophil-Lymphocyte Ratio: A New Predictive and Prognostic Factor in Patients With Bell Palsy. *J. Craniofac. Surg.* 2014;25(3):944-945.
 19. Deveci İ, Sürmeli M. Correlation of Systemic Immune-Inflammation Index and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Histopathological Findings in Patients with Tongue Cancer. *Haydarpaşa Numune Med J.* 2018;58(3):122-127.
 20. Saçmacı, H., Aktürk, T., & Tanık, N. The Predictive Value of the Systemic Immune-inflammation Index as a New Prognostic Marker for Disability in Patients with Multiple Sclerosis. *Turk Noroloji Derg.* 2021; 27(2):133-139.
 21. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388-405.
 22. Kinar A, Ulu S, Bucak A, Kazan E. Can Systemic Immune-Inflammation Index (SII) be a prognostic factor of Bell's palsy patients? *Neurol Sci.* 2021;42(8):3197-3201.
 23. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Sci. World J.* 2014;2014:1-16.
 24. Ozturk K, Akyildiz NS, Uslu M, Gode S, Uluoz U. The effect of preoperative neutrophil, platelet and lymphocyte counts on local recurrence and survival in early-stage tongue cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(12):4425-4429.
 25. Güneş A, Karalı E. Bell's Paralizisi Geçiren Hastalarda Hematolojik Parametrelerin Hastalık Evresi İle İlişkisinin Değerlendirilmesi. *KBB-Forum.* 2019;18(4): 334-336.
 26. Atan D, İkinçioğulları A, Köseoğlu S, et al. New predictive parameters of Bell's Palsy: Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio. *Balkan Med J.* 2015;32(2):167-170.
 27. Wasano K, Kawasaki T, Yamamoto S, et al. Pretreatment hematologic findings as novel predictive markers for facial palsy prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(4):581-587.
 28. Sahin C, Varim C. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume and red cell distribution width measures in Bells Palsy. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(1):14-18.
 29. Ushio M, Kondo K, Takeuchi N, Tojima H, Yamaguchi T, Kaga K. Prediction of the prognosis of Bell's palsy using multivariate analyses. *Otol Neurotol.* 2008;29(1):69-72.
 30. Grosheva M, Wittekindt C, Guntinas-Lichius O. Prognostic value of electroneurography and electromyography in facial palsy. *Laryngoscope.* 2008;118(3): 394-397.
 31. Oya R, Takenaka Y, Imai T et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Hematologic Markers of Bell's Palsy: A Meta-analysis. *Otol Neurotol.* 2019;40(5):681-687.
 32. Goodman & Gilman's Adrenocortical steroids. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 9th ed. 1998;59:1465-1485.
 33. Wang D, Bai N, Hu X, OuYang XW, Yao L, Tao Y, Wang Z. Preoperative inflammatory markers of NLR and PLR as indicators of poor prognosis in resectable HCC. *PeerJ.* 2019;7:e7132.
 34. Chen C, Yang H, Cai D, Xiang L, Fang W, Wang R. Preoperative peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratios (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) related nomograms predict the survival of patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(2):866-877.
 35. Küçük, A., Öztep, Ş. E., YILMAZ, E. B., Topkan, E. Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi öncesi sistemik immün inflamasyon indeksi'nin sağ kalıma etkisi. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg.* 2021;14(2): 186-198.

An Infodemia Experience from the First Months of the Pandemic, Turkey

Pandeminin İlk Aylarından Bir İnfodemi Deneyimi, Türkiye

Gülcan DEMİR¹  Cüneyt ÇALIŞKAN²  Hilal ÖZCEBE³ 

ÖZ

Amaç: COVID-19 pandemisi ve etkileri hala devam etmektedir. Bu çalışmada, Türkiye’de yaşayan katılımcıların COVID-19 hakkındaki söylentilere inanma durumlarını belirlemek, Sağlık Bakanlığı’nın korunma önlemlerini uygulamalarına ilişkin bilgi edinebilmek ve Türkiye’de ve dünyada salgının sonlanmasına ilişkin görüşlerini tespit etmek amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Tanımlayıcı tipteki epidemiyolojik araştırmada, Türkiye’de yaşayan sosyal medya hesaplarını aktif olarak kullanan 18-65 yaş arası 694 kişiye COVID-19 ile ilgili bazı soruları içeren bir anket uygulanmıştır. Verilerin özetlenmesinde (frekans, yüzde ve ortalama gibi) tanımlayıcı istatistiklerden, grupların karşılaştırmasında ise ki-kare analizlerinden faydalanılmıştır. İstatistiksel analizlerde anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Katılımcılar arasında COVID-19 ile ilgili yanlış bilgiye inanma yüzdesinin (%38.4) en düşük olduğu ifade şudur: “Ağzı ve burnu düzenli olarak tuzlu su ile çalkalamak yeni koronavirüs hastalığını önler”. Sağlık çalışanlarında COVID-19 ile ilgili yanlış bilgiye inanma yüzdesi anlamlı derecede düşüktür (sırasıyla $p=0.004$, $p<0.001$ ve $p<0.001$), ancak istenilen düzeyde değildir. Katılımcıların COVID-19’un sonlanması hususunda, Türkiye hakkındaki gelecek öngörülerini Dünyaya göre daha iyimserdi.

Sonuç: Çalışmaya katılanlar arasında yanlış bilgilerin yayılımı söz konusu olup bu durum sağlık çalışanları arasında dahi istenilen düzeyde değildir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; ölçüm; iyimserlik; söylenti; yanlış bilgi

ABSTRACT

Purpose: The COVID-19 pandemic and its effects are still ongoing. The present study was aimed to determine the status of participants in Turkey regarding whether they believe the rumors about COVID-19 in the first months of the pandemic, obtain information about their implementation of the protection measures of the Ministry of Health, and identify their perceptions on ending the pandemic in Turkey and the World.

Materials and Methods: A survey containing some questions about COVID-19 which designed as descriptive epidemiological research was applied to 694 individuals between the ages of 18 and 65, who lived in Turkey and actively used their social media accounts. Descriptive statistics were used in summarizing the data, whereas chi-square analysis was used in the comparison of the groups. In statistical analysis, the significance value was accepted as $p<0.05$.

Results: The lowest percentage of believing the misinformation on COVID-19 among the participants (38.4%) is "Regularly rinsing the mouth and nose with saline water prevents the new coronavirus disease". The percentage of the healthcare workers who believed the false information about COVID-19 was significantly lower ($p=0.004$, $p<0.001$, and $p<0.001$, respectively) but not at the desired level. In terms of ending COVID-19, the future predictions of the participants were more optimistic for Turkey than all over the world.

Conclusion: There was the spread of false information among the participants, and this was not at the desired level, even among the healthcare workers

Keywords: COVID-19; measurement; misinformation; optimism; rumor

Received: 19.04.2022; Accepted: 30.05.2022

¹ Department of Medical Services and Techniques, Vocational School of Health Services, Sinop University, Sinop, Türkiye.

² Department of Emergency Aid and Disaster Management, Hamidiye Faculty of Health Sciences, Health Sciences University, Istanbul, Türkiye.

³ Department of Public Health, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Türkiye.

Corresponding Author: Gülcan Demir, Department of Medical Services and Techniques, Vocational School of Health Services, Sinop University, Sinop, Türkiye.
e-mail: gozdenk@sinop.edu.tr

How to cite: Demir G, Çalışkan C, Özcebe H. An infodemia experience from the first months of the pandemic, Turkey. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):310-318.
DOI: 10.46332/aemj.1105865

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) declared on 11th March 2020 that the new coronavirus disease 2019 (COVID-19) was a global pandemic.¹ Although various countries have national pandemic influenza plans,^{2,3} the COVID-19 pandemic has been recognized as a sudden and unexpected situation in many countries. The evolution of COVID-19 remains unpredictable,^{4,5} and this unpredictability is compounded by the heterogeneity of health systems around the world and the difficulties in obtaining accurate infection and immunity numbers.⁴

The WHO describes COVID-19 as a pandemic that has created a new wave of anxiety, public panic, and global socioeconomic damage. In order to combat this public health emergency, the countries are implementing many measures. For example, as in the example of Turkey, which has implemented information and community campaigns that include messages, such as “Stay Home, Turkey” and “Life Fits into Home”, very different public and social regulations have also been implemented in many countries.⁶

In order to control the pandemic, Turkey has started and popularized coronavirus prevention strategies according to geography and population density. In the first three months of the pandemic, the spread of the virus could be reduced through extensive practices such as physical distancing, social isolation, quarantine, and travel bans. When the effects and consequences of the Spanish flu, which started in 1918, were examined to better understand the scale of the effects of a viral pandemic, it was seen that the pandemic did not end immediately and it spread in waves around the world that lasted for two years.⁷ For this reason, there is a need to periodically evaluate how well society can accept and apply these limitations. An infodemic environment has been created during the pandemic. According to the WHO, “an infodemic is too much information including false or misleading information in digital and physical environments during a disease outbreak”.⁸ In this process, the effect of misinformation emerging on social media should also be monitored. This study, therefore, aimed to evaluate the belief in the rumors about COVID-19 within society, obtain information about the implementation of preventive

measures, and examine the views of society about the future of the pandemic.

Research Questions

1. What is the status of people in Turkey regarding whether they believe the rumors about COVID-19?
2. What are the individual measures of people in Turkey against COVID-19?
3. What do people think about how the COVID-19 pandemic will end in the world and in Turkey?

MATERIALS and METHODS

The snowball sampling method, which is one of the non-probability sampling methods, was preferred because it is easy to use and provides convenience in terms of time and finance due to the COVID-19 pandemic. During the COVID-19 pandemic, students have continued their education remotely. For this reason, an e-questionnaire was prepared using Google Forms in order to collect the data for this descriptive research. In order to evaluate the intelligibility of the questions, a pilot study was conducted with 15 individuals independent of the research group and necessary revisions were made. The last version of the e-questionnaire was shared with students studying at the Vocational School of Health Services via an online-based platform. Students were contacted through different networks and asked to share the e-questionnaire with their friends/acquaintances/other students through various intermediaries, such as their personal WhatsApp, Instagram, Twitter, and Facebook accounts. Various measures were taken to prevent the duplication of data (such as nicknames). Participants approved the consent form information text of the e-questionnaire. In the data collection tool, there were some sociodemographic variables such as sex, age, educational status, marital status, employment status in an income-generating job, some knowledge questions on COVID-19, and questions about the measures that the participants took during this pandemic. The statements about the coronavirus are taken from the infographics prepared by the Association of Public Health Specialists.⁹ The data collection tool consisted of 30 questions in total.

Statistical Analysis

The data were collected from April to June 2020, when the lockdowns and closure of schools, workplaces, and shared communal areas were intense. During the data collection process, 743 people were reached, and after the invalid questionnaires were removed (those below 18 years of age and over 65 years of age), the remaining 694 individuals were analyzed. The data were evaluated using IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The eligibility criteria for the normal distribution of the data were determined through the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Descriptive statistics (such as frequency, percentage, and mean) were used to summarize the data, whereas chi-square analysis was used in the comparison of the groups. Post-hoc comparison procedures were conducted to determine the differences between the groups. In cases where the difference was too great, the expected values that were 20% or more of the

expected values in the crosstabs were used, Monte Carlo analysis was taken as a basis, and the chi-square value was given in the table.

In order to conduct the study, ethics committee approval was obtained from the Human Research Ethics Committee at Sinop University (Number: 25481574-900-E) dated 20.05.2020, and an information text was included on the front of the survey for the participants.

RESULTS

Of the participants, 67.4% were women, 82.1% were 18-24 years of age, and 85.3% were single. Moreover, 31.3% of the participants stated that they worked in an income-generating job, and 62.8% were students and healthcare professionals. According to the perception of the participants on their economic status, 65.0% of them determined their socioeconomic status as "moderate" (Table 1).

Table 1. Distribution of sociodemographic characteristics of the participants

Variables		n	%
Sex (n=693)	Male	226	32.6
	Female	467	67.4
Age groups* (n=694)	18-24 years of age	570	82.1
	25-34 years of age	73	10.5
	35 years of age and above	51	7.4
Marital Status (n=694)	Married	102	14.7
	Single	592	85.3
Employment Status (n=694)	Employee	217	31.3
	Student	384	55.3
	Non-worker	93	13.4
Occupational Status (n=693)	Healthcare professionals and student	435	62.7
	Non-healthcare worker	166	24.0
	Non-worker	92	13.3
Socioeconomic situation perception (n=694)	Good and very good	183	26.4
	Moderate	451	65.0
	Bad and very bad	60	8.6

* The average age of the participants is 22.7±6.36 years. The median age is 24; the youngest and oldest participants are 18-62 years old.

Knowledge on COVID-19

The first three statements with the lowest percentage of believing false information in society were "Regularly rinsing the mouth and nose with saline water prevents the new coronavirus disease" (38.4%), "Pets can become infected with the new coronavirus and transmit the disease" (39.7%) and "Garlic protects against coronavirus" (48.6%) (Table 2).

The belief that "Antibiotics may work against coronavirus" was significantly higher among the healthcare

workers (54.9%) than non-healthcare (42.2%) and non-workers (41.3%) ($p<0.05$). Out of all participants, 78.4% of the healthcare workers, 61.4% of the non-healthcare workers and 68.5% of non-workers believed "The new coronavirus disease is transmitted by the bite of mosquitoes". This situation was higher in healthcare workers ($p<0.001$). The status of believing "Only the elderly and those with chronic diseases (such as diabetes and high blood pressure) are affected by the new coronavirus disease" was higher in healthcare workers (91.3%) compared to non-healthcare workers (78.3%) and non-workers (83.7%) ($p<0.001$). (Table 2).

Table 2. Distribution of the participants believing the information about COVID-19 according to employment status

The rumors on COVID-19	Healthcare workers†		Non-healthcare workers		Non-workers		Total		p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Regularly rinsing the mouth and nose with saline water prevents the new coronavirus disease	166	38.2	69	41.6	31	33.7	266	38.4	0.455
Pets can become infected with the new coronavirus and transmit the disease	182	41.8	60	36.1	33	35.9	275	39.7	0.321
Garlic protects from coronavirus.	226	52.0	71	42.8	40	43.5	337	48.6	0.075
Antibiotics may work against coronavirus	239	54.9	70	42.2	38	41.3	347	50.1	0.004
The new coronavirus isn't transmitted in hot and humid areas.	254	58.4	81	48.8	48	52.2	383	55.3	0.087
Hand dryers kill the virus.	316	72.6	107	64.5	61	66.3	484	69.8	0.108
The new coronavirus disease is transmitted by the bite of mosquitoes.	341	78.4	102	61.4	63	68.5	506	73.0	<0.001
Only the elderly and those with chronic diseases (such as diabetes and high blood pressure) are affected by the new coronavirus disease.	397	91.3	130	78.3	77	83.7	604	87.2	<0.001

† Healthcare workers and healthcare students were evaluated as a single group

Measurement

All of the participants stated that they took measures to prevent themselves against COVID-19.

In terms of the measures taken by the participants to prevent themselves against COVID-19, the first four measures were, successively, “paying attention to hand-washing”, at a rate of 98.0%, “avoiding contact with sick

people”, at a rate of 87.2%, “using a medical mask when going to crowded places”, at a rate of 86.4%, and “covering the nose and mouth with a tissue when coughing or sneezing”, at a rate of 85.6% (Table 3).

Of the participants, 19.8% of the healthcare workers, 11.4% of the non-healthcare workers, and 7.6% of the non-workers stated that it was not necessary to take additional measures to end and control the pandemic in Turkey.

Table 3. Distribution of the preventive measures taken for COVID-19 by the participants according to employment status

Preventive measures	Healthcare workers‡		Non-healthcare workers		Non-workers		Total		p-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Paying attention to handwashing	430	98.9	158	95.2	91	98.9	679	98.0	0.014§
Avoiding contact with sick people	378	86.9	147	88.6	79	85.9	604	87.2	0.798
Using a medical mask when you have to go to crowded places	375	86.2	142	85.5	82	89.1	599	86.4	0.704
Covering the nose and mouth with a tissue when coughing or sneezing	379	87.1	136	81.9	78	84.8	593	85.6	0.261
Not going to health centers/institutions for health problems unless it is compulsory	370	85.1	139	83.7	77	83.7	586	84.6	0.895
Not touching the mouth, nose and eyes without washing hands	365	83.9	138	83.1	74	80.4	577	83.3	0.719
Frequent hand washing after direct contact with sick people and those who have been in contact with them	351	80.7	120	72.3	62	67.4	533	76.9	0.006
Avoiding high-risk areas because of general infections, such as farms and livestock markets	289	66.4	111	66.9	54	58.7	454	65.5	0.334
Avoiding eating raw or undercooked animal products	277	63.7	99	59.6	54	58.7	430	62.0	0.512

‡ Healthcare workers and students were evaluated as a single group.§ Monte Carlo P value and confidence interval.

A higher rate of healthcare workers believed it was necessary to take additional measures to end the COVID-19 pandemic compared to the other groups (p=0.014). Non-

healthcare workers and non-workers suggested the following additional measures: lockdown (44.7% and 52.4%, respectively), implementing measures more strictly and expanding their scope (28.9% and 16.7%, respectively), and

strengthening control and increasing penalties (10.5% and 14.3%, respectively). The healthcare workers stated that the additional measures that should be taken should be related to expanding the scope of staying at home (60.7%), implementing measures more strictly and expanding their scope (17.3%), and informing the public (5.6%) (Table not given).

Views About Ending the Pandemic in the World and in Turkey

While the prediction that “measures will be successful and the pandemic will end” was in first place in the future predictions for Turkey, this differs according to the employment status in the world.

Of the healthcare workers, 36.2% predicted that “measures will be insufficient, and the pandemic will end with a lot of losses”, whereas 29.6% of the non-healthcare workers thought that “measures will be successful, and the pandemic will end”. Among the non-workers, the predictions

“measures will be successful, and the pandemic will end” (35.4%) and “measures will be insufficient, and the pandemic will end with a lot of losses” (35.4%) were placed in the first two answers (Table not given).

Of the healthcare workers, 27.6% indicated that “measures taken both in the world and in Turkey will be successful and the pandemic will end”, whereas 26.7% thought that “measures will be successful in Turkey, but will not be sufficient in the world” ($p < 0.001$). Among the non-healthcare workers, 29.2% indicated that “measures taken both in the world and in Turkey will be successful and the pandemic will end”, while 17.5% thought that “measures will be successful in Turkey, but will not be sufficient in the world”, and 14.2% stated that “the world system will change” ($p < 0.001$). Among the non-workers, 31.1% indicated that “measures taken both in the world and in Turkey will be successful and the pandemic will end”, 19.7% stated that “measures taken in Turkey are sufficient, while measures taken in the world are not sufficient”, and 13.1% believed that “the world system will change” ($p = 0.008$) (Table 4).

Table 4. Views of the participants about ending the pandemic in the World and Turkey according to employment status

Ending the pandemic in the world	Ending the pandemic in Turkey					Total %	p-value§
	Measures will be successful, and the pandemic will end	It will take a long time and end in time	Measures will be insufficient, and the pandemic will end with a lot of losses	A new lifestyle will appear, and a new economic order will emerge	The pandemic will end with the vaccine		
Healthcare workers							
Measures will be successful, and the pandemic will end	27.6	1.2	0.6	1.2	-	30.6	<0.001 (0.000-0.000)
It will take a long time and end in time	7.5	1.5	-	0.3	-	9.3	
Measures will be insufficient, and the pandemic will end with a lot of losses	26.7	4.2	3.0	1.2	0.3	35.4	
A new lifestyle will appear, and a new economic order will emerge	10.5	2.7	0.6	3.0	0.3	17.1	
The pandemic will end with the vaccine	3.6	0.3	1.5	-	2.1	7.5	
Total	76.0	9.9	5.7	5.7	2.7	100.0	
Non-healthcare workers							
Measures will be successful, and the pandemic will end	29.2	0.8	0.8	-	-	30.8	<0.001 (0.000-0.001)
It will take a long time and end in time	8.3	2.5	0.8	-	-	11.7	
Measures will be insufficient, and the pandemic will end with a lot of losses	17.5	2.5	6.7	-	-	26.7	
A new lifestyle will appear, and a new economic order will emerge	14.2	0.8	3.3	2.5	0.8	21.7	
The pandemic will end with the vaccine	5.8	-	-	0.8	2.5	9.2	
Total	75.0	6.7	11.7	3.3	3.3	100.0	
Non-workers							
Measures will be successful, and the pandemic will end	31.1	3.3	-	-	-	34.4	0.008 (0.005-0.010)
It will take a long time and end in time	8.2	-	-	-	-	8.2	
Measures will be insufficient, and the pandemic will end with a lot of losses	19.7	9.8	4.9	1.6	-	36.1	
A new lifestyle will appear, and a new economic order will emerge	13.1	-	-	3.3	-	16.4	
The pandemic will end with the vaccine	3.3	-	-	-	1.6	4.9	
Total	75.4	13.1	4.9	4.9	1.6	100.0	

§ Monte Carlo P value and confidence interval.

DISCUSSION

Considered in the category of biological disasters, COVID-19 causes more fear and uncertainty because it is both a new disease and has not ended as quickly as natural disasters.¹⁰ Therefore, rather than rescue information that occurs in natural disasters,¹¹ people whose lives are limited by the precautions taken come to the forefront with the need for adaptation to prevent themselves from the virus, meet their basic needs, and facilitate their social activities and work lives.¹⁰ In this context, the diversity of information sources is important in surviving a disaster with the least damage.¹² With the development of communication technology in recent years, it has been seen that social media has replaced traditional media in disasters,¹³ and that this situation has increased even more, especially during the COVID-19 pandemic. However, although social media is used as a platform where emergency warnings are shared by public health institutions, the infodemia spreading in society causes a disadvantage for the control of public health.¹⁴⁻¹⁶ In this study, the knowledge levels, measures taken, and the predictions for Turkey and the work situations of participants between 18 and 65 years of age, who were exposed to social media, were examined.

Knowledge on COVID-19

In the absence of a suitable antiviral agent or vaccine to prevent the development of the COVID-19 virus in the body, there is a need for a safe, effective, and scalable response that can be applied globally. The findings obtained from the Edinburgh and Lothians Viral studies, which are among the studies in this direction, suggest that nasal irrigation and mouthwash with saline water reduces coronavirus upper respiratory tract infection symptoms and duration.¹⁷ However, the WHO reported that there was no evidence in that regularly washing the nose with saline water could protect people against COVID-19.¹⁸ In this study, less than half of the participants and non-healthcare workers stated that rinsing the mouth and nose with saline water was a wrong practice to protect people against the virus. Here, the participants' view that rinsing the mouth and nose with saline could be beneficial in preventing COVID-19 may be due to misinformative messages they encountered in media.

Similar to other coronaviruses, COVID-19 shows that, although its viral load remains low, it can infect a variety of animal species, including pets, such as dogs, cats, and ferrets. Therefore, although the main source of infection transmission is from person to person, a few rare cases of pets infected as a result of contact with a person infected with COVID-19 have been identified.¹⁹ As a result, it has been argued that, although the main source of infection transmission remains human-human, there is little but existing possibility for human-animal transmission.²⁰ In this study, the healthcare workers stated that the disease was mostly not transmitted from animals to humans. The remaining healthcare workers may have thought that due to the zoonotic nature of the disease, the virus could be transmitted from animals to humans.

COVID-19 has caused a worldwide pandemic that is spreading at an alarming rate. On the other hand, countries with a particularly high incidence of COVID-19 also have significant infection rates caused by multidrug-resistant bacteria.²¹ Some of the patients hospitalized due to COVID-19 have received antimicrobial treatment, since it is known that there is a bacterial and fungal co-infection.²² Therefore, almost half of the healthcare workers in the study may have admitted that the use of antibiotics due to the presence of a second infection was beneficial in the treatment of COVID-19.

There is a concern about the increase in the COVID-19 pandemic due to environmental factors changing with the summer season around the world. In general, it was reported by the WHO that the coronavirus is sensitive to high temperatures, high or low pH, and sunlight.²³ In the study, slightly more than half of the participants correctly knew that the disease could be transmitted in hot and humid areas. The participants who answered the statement correctly may have thought that the loss of virus vitality may be due to the fact that living conditions were among the extreme values.

Most coronaviruses are pathogenic, and it has been suggested that COVID-19 passes from bats to pangolins and then to humans.²⁴ This process has been confirmed in humans by aerosols. However, there are no reports on the transmission of COVID-19 by arthropods, such as mosquitoes, that carry out mechanical transport through blood.²⁵

More than half of the participants and mostly the healthcare workers correctly stated that the disease was not transmitted by mosquito bites. The rest of the participants may have thought that a mosquito bite was contagious, as mosquitoes play a role in the mechanically infectious nature of many diseases.

The fact that older adults isolate themselves in their homes due to cardiovascular, autoimmune, neurocognitive and mental health problems poses a serious public health problem that needs to be solved.^{19,26} As expected in the study, it was stated more frequently by the healthcare workers that elderly adults and those with chronic diseases were at risk.

Measurement

In order to respond to the pandemic, many countries, including Turkey, have conducted studies to protect the most vulnerable groups from infection; those countries also implemented control and mitigation activities aimed at delaying hospital overflow capacity and patient fluctuations and balancing the demand for hospital beds. The national response strategies that have been taken also include contact tracing, self-isolation or quarantine, closing down unnecessary institutions or limiting their work, and public health measures such as hand washing, physical distance, use of masks, and coughing or sneezing techniques.⁶ In the study, it was observed that the participants were almost in high agreement with all the suggestions for protection from COVID-19 disease (for example, paying attention to hand-washing, avoiding contact with sick people, using a medical mask when you have to go to crowded places, etc.). As found in a study conducted in Belgium,²⁷ due to perceived vulnerability to disease, the belief that public health measures protect the population and greater government support for crisis management may have come to the forefront in Turkey as well.

Views About Ending the Pandemic in the World and Turkey

The pandemic has posed a significant threat to world welfare. Despite these negative conditions, the spread of positive messages in society should be encouraged in order to reduce and eliminate the effects of the pandemic. In this

study, the non-healthcare workers had positive views about the fact that the pandemic would end, both in the world and in Turkey, while the non-workers indicated that there would be a lot of losses in the world due to the virus and that Turkey would, however, be successful. Although there was no statistical relationship, three-quarters of the healthcare workers reported that the pandemic would end both in the world and in Turkey. During the period when the data was collected, the cases were spread in a limited area, there was a decrease in the number of cases, and Turkey implemented its pandemic influenza plans quickly. Turkey also produced protective equipment, such as masks, and produced test kits and respirators (breathing apparatuses). Along with these developments, the fact that city hospitals were opened and there was progress with vaccination studies might have increased the public's trust in the state.

Scientists agree that defeating COVID-19 will depend on developing a vaccine. A sufficient number of people should be vaccinated to ensure herd immunity against the virus. Especially since vaccines are less effective in older adults, this situation requires more vaccinations of younger generations to guarantee herd immunity. However, today there are two groups of people, those are against vaccination and those support it. Especially people who are hesitant about vaccination or who are looking for an alternative way are exposed to the arguments developed by vaccine opponents. This worrying situation could mean the lack of widespread adoption of the COVID-19 vaccine, the world's inability to provide herd immunity, and more countries dealing with new COVID-19 waves in the future.²⁸ In addition, the belief that countries will eradicate the disease through strict measures may negatively affect the vaccination action. There were very few opinions of the healthcare workers in the study that the disease could be prevented through vaccination. During the period when the data of the study were collected, this situation might have responded to the expectation that, in line with strict practices, such as lockdown, the disease could be prevented since it had just started and/or terminated since the peak level was decreasing.²⁹

Study Limitations

It should be noted that the evaluation of the research findings was analyzed by forming a group of healthcare workers and students, and the findings should be interpreted with caution. Since these data were collected in the first four months of the pandemic, the evaluation of the participants' views and the measures they took should be taken into account. Since this study was carried out with participants who actively used social media and WhatsApp, the opinions, measurements taken, and future predictions of those who were not closely following technological developments in society are unknown.

In this study, the views of the participants in Turkey regarding their ability to evaluate information about the COVID-19 pandemic, take measurements and predict the process of ending the pandemic were investigated. It was determined that there was a spread of false information among the participants. For this reason, it is important to constantly and openly propagate messages in order to deliver the right information to all segments of society. It was observed that COVID-19 protection interventions were generally applied among the participants. However, due to their professional advantages, the healthcare workers' adaptation to preventive actions was higher than the non-healthcare workers and non-workers. The participants generally thought that the pandemic would successfully be ended in Turkey; however, there would be a lot of losses in the whole world. The reasons for this optimistic outlook in the face of the pandemic threatening the world may be investigated in depth, and an opportunity may have been caught to develop concepts or algorithms to manage better the psychological level of the society in pandemic-like public health emergencies.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Acknowledgements

The summary of this study is presented as a poster at 4th International Public Health Congress. 13-19 December 2020, Turkey.

Ethics Committee Permission

In order to conduct the study, ethics committee approval was obtained from the Human Research Ethics Committee at Sinop University (Number: 25481574-900-E) dated 20.05.2020.

Authors' Contributions

Concept/Design: GD, CÇ, HÖ. Data Collection and/or Processing: GD, CÇ, HÖ. Data analysis and interpretation: GD, CÇ, HÖ. Literature Search: GD, CÇ. Drafting manuscript: GD, CÇ, HÖ. Critical revision of manuscript: GD, CÇ, HÖ. Supervision: HÖ.

REFERENCES

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160.
2. Droogers M, Ciotti M, Kreidl P, et al. European Pandemic Influenza Preparedness Planning: A Review of National Plans, July 2016. *Disaster Med Public Health Prep.* 2019;13(3):582-592.
3. T.C.Health Ministry. Pandemik İnfluenza Ulusal Hazirlik Plani.; 2019. https://www.grip.gov.tr/depo/saglik-calisanlari/ulusal_pandemi_plani.pdf. Erişim tarihi 14 Nisan, 2020.
4. Moreno C, Wykes T, Galderisi S, et al. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020; 0366(20):1-6.
5. Ali I. COVID-19: Are We Ready for the Second Wave? *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;14(5): 16-18.
6. T.C.Health Ministry. COVID-19 Yeni koronavirüs hastalığı. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>. Access date April 14, 2020.
7. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 "Spanish Flu" in Spain. *Clin Infect Dis.* 2008;47(5):668-673.
8. World Health Organization. Infodemic. https://www.who.int/health-topics/infodemic#tab=tab_1. Access date July 27, 2021.
9. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği. Infographics. <https://korona.hasuder.org.tr/infofiler/>. Access date 29 September, 2022
10. Pan SL, Cui M, Qian J. Information resource orchestration during the COVID-19 pandemic: A study of community lockdowns in China. *Int J Inf Manage.* 2020;54:102143.
11. Pan SL, Pan G, Leidner DE. Crisis response information networks. *J Assoc Inf Syst.* 2012;13(1):31-56.
12. Rahmi R, Joho H, Shirai T. An analysis of natural disaster-related information-seeking behavior using temporal stages. *J Assoc Inf Sci Technol.* 2019;70(7):715-728.
13. Tim Y, Pan SL, Ractham P, Kaewkitipong L. Digitally enabled disaster response: the emergence of social media as boundary objects in a flooding disaster. *Inf Syst J.* 2017;27(2):197-232.
14. Muniz-Rodriguez K, Ofori SK, Bayliss LC, et al. Social Media Use in Emergency Response to Natural Disasters: A Systematic Review with a Public Health

- Perspective. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;14(1):139-149.
15. The Lancet. COVID-19: fighting panic with information. *Lancet.* 2020;395(10224):537.
 16. Leung GM, Leung K. Crowdsourcing data to mitigate epidemics. *Lancet Digit Heal.* 2020;2(4):e156-e157.
 17. Ramalingam S, Graham C, Dove J, Morrice L, Sheikh A. Hypertonic saline nasal irrigation and gargling should be considered as a treatment option for COVID-19. *J Glob Health.* 2020;10(1):19-22.
 18. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Mythbusters. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters#hand-dryers>. Access date August 27, 2020.
 19. Csiszar A, Jakab F, Valencak TG, et al. Companion animals likely do not spread COVID-19 but may get infected themselves. *GeroScience.* 2020;42(5):1229-1236.
 20. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science.* 2020;368(6494):1016-1020.
 21. Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: a biphasic pattern. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(11):1371-1372.
 22. Nestler MJ, Godbout E, Lee K, et al. Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an academic medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(7):915-916.
 23. World Health Organization. Water, Sanitation, Hygiene, and Waste Management for the COVID-19 Virus.;2020. <https://www.who.int/publications/i/item/water-sanitation-hygiene-and-waste-management-for-covid-19-technical-brief-03-march-2020>. Access date 29 November, 2022.
 24. Dehghani R, Kassiri H. A Brief Review on the Possible Role of Houseflies and Cockroaches in the Mechanical Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Arch Clin Infect Dis.* 2020;15(COVID-19):e102863.
 25. Shankar A, Saini D, Roy S, et al. Cancer Care Delivery Challenges Amidst Coronavirus Disease-19(COVID-19) Outbreak: Specific Precautions for Cancer Patients and Cancer Care Providers to Prevent Spread. *Asian Pacific. J Cancer Prev.* 2020;21(3):569-573.
 26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA.* 2020;323(13):1239.
 27. De Coninck D, D'Haenens L, Matthijs K. Perceived vulnerability to disease and attitudes towards public health measures: COVID-19 in Flanders, Belgium. *Pers Individ Dif.* 2020;166:110220.
 28. Sear RF, Velasquez N, Leahy R, et al. Quantifying COVID-19 Content in the Online Health Opinion War Using Machine Learning. *IEEE Access.* 2020;8:91886-91893.
 29. Beyhun NE, Saltuk Demir L, Yavuz M, et al. Yeni Koronavirüs (COVID-19) Haber Postası - Yeni Koronavirüs Hastalığı 2019. HASUDER. Published April 18, 2020. <https://korona.hasuder.org.tr/hasuder-yeni-koronavirus-covid-19-haber-postasi-18-04-2020/>. Access date 29 November, 2022.

COVID-19 Relapse, Reinfection Frequency, and Clinical Features of Cases

COVID-19 Nüks, Reenfeksiyon Sıklığı ve Vakaların Klinik Özellikleri

Hümeyra ASLANER¹  Hacı Ahmet ASLANER²  Yasemin SAVRANLAR³ 

Ali Ramazan BENLİ⁴ 

ÖZ

Amaç: SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin virüse karşı bağışıklık yanıtının nasıl geliştiği ve ne kadar süreyle etkili olduğu pandemi döneminde en önemli sorulardan biridir. Bu çalışmada nüks ve yeniden enfeksiyon sıklığını, etkileyen faktörleri, vakaların klinik durumlarını ve semptomlarını değerlendirmeyi ve sonraki enfeksiyon şiddetini incelemeyi amaçladık.

Araçlar ve Yöntem: TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (PHMS) kayıtlarının kullanıldığı tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir çalışmadır. Klinik düzelme ile birlikte RT-PCR test sonuçları negatif çıkan ve ilk enfeksiyondan en az 45 gün sonra tekrar RT-PCR test sonucu pozitifleşen vakalar bu çalışmaya dahil edildi. CDC tarafından önerilen şekilde vakalar iki gruba ayrıldı: İlk enfeksiyondan 45-89 gün sonra pozitif olanlar nüks grubu ve 90 gün sonra pozitif olanlar yeniden enfeksiyon grubu olarak belirlendi. Demografik özellikler, sağlık çalışması olup olmama, eşlik eden kronik hastalık ve tekrar pozitiflik dönemleri değerlendirildi.

Bulgular: Toplam vaka sayısı 103.096 idi. 45 gün sonra tekrar pozitifliği saptanan vaka sayısı 78 oldu. Çalışmada nüks grubundaki (45-89 gün) vaka sayısı 49, reenfeksiyon grubundaki (90 gün üzeri) vaka sayısı 29 ise olarak belirlendi.

Sonuç: İkinci enfeksiyonda çok düşük reenfeksiyon oranı ve daha hafif semptomlar aşı çalışmaları için umut vericidir. COVID-19'un yeniden bulaşmasını anlamak, önümüzdeki aylarda hükümet ve halk sağlığı kararlarına rehberlik etmenin anahtarı olabilir.

Anahtar Kelimeler: epidemiyoloji; pandemi; SARS-CoV-2

ABSTRACT

Purpose: How the immune response of people infected with SARS-CoV-2 develops against the virus and how long its effectiveness is one of the most important questions during the pandemic period. We aimed to examine the frequency of relapse and re-infection, examine the influencing factors, evaluate the cases' clinical conditions and symptoms, and examine the severity of subsequent infection.

Materials and Methods: This is a descriptive and cross-sectional type study using the Public Health Management System (PHMS) records of the Turkish Ministry of Health. Clinical improvement and negative RT-PCR test results, and positive RT-PCR test results at least 45 days after the first infection were included in this study. The cases were divided into two groups: the relapse group, those positive for 45-89 days after the first infection, and the reinfection group after 90 days recommended by the CDC. Demographic characteristics, whether or not to be a health worker, accompanying chronic illness, and re-positivity periods were evaluated.

Results: The total number of cases was 103.096. The number of cases with repeat positivity detected after 45 days was 78. In the study, the number of cases in the relapse group (45-89 days) was 49, while the number of cases in the reinfection group (over 90 days) was 29.

Conclusions: The very low rate of reinfection and milder symptoms in the second infection are promising for vaccination studies. Understanding the COVID-19 reinfection could be the key to guiding government and public health decisions in the coming months.

Keywords: epidemiology; pandemic; SARS-CoV-2

Received: 07.10.2021; Accepted: 30.05.2022

¹ Kayseri City Hospital, Family Medicine, Kayseri, Türkiye.

² İncesu County State Hospital, Internal Medicine Clinic, Kayseri, Türkiye.

³ Nuh Naci Yazgan University, Faculty of Dentistry, Kayseri, Türkiye.

⁴ Health Directorate of Kayseri, Kayseri, Türkiye.

Corresponding Author: Hacı Ahmet Aslaner, İncesu County State Hospital, Internal Medicine Clinic, Kayseri, Türkiye. e-mail: draslaner@gmail.com

How to cite: Aslaner H, Aslaner HA, Savranlar Y, Benli AR. COVID-19 relapse and reinfection frequency, clinical features of cases. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):319-325. DOI: 10.46332/aemj.1005961

INTRODUCTION

COVID-19 pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) caused approximately 100 million cases and 2 million deaths in one year. How the immune response of people infected with SARS-CoV-2 develops against the virus and how long it is effective is one of the most important questions during the pandemic period. Long-term sustainable immunity following COVID-19 infection and the potential mechanisms mediating it has not been fully elucidated, and research on this subject is still ongoing.¹⁻³ For viruses such as measles and hepatitis A, lifetime immunity can be achieved after the first infection. However, immunity is short-lived, and re-infections are observed in many respiratory viruses, such as seasonal influenza, including human coronaviruses.^{4,5} It is known that there are asymptomatic/symptomatic RT-PCR positive cases reinfected after negative real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test results and clinical recovery.⁶ The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommends two time intervals for research in retransmission cases. The first cases are ≥ 90 days after the first infection/illness for people with/without COVID-19-like symptoms, and the second case are 45-89 days after the first infection/illness for people with COVID-19-like symptoms.⁷

In a second COVID-19 infection, how the patient's course and symptoms are compared to the first infection is another question. In a study conducted in the United Kingdom, it was reported that none of the 11.000 healthcare workers who were proven to be infected during the first wave of the epidemic between March and April 2020 experienced symptomatic re-infection in the second wave.⁸ On the other hand, a case report was published stating that the patient who survived mildly in the first infection had a more severe course in the second.⁹ Despite all this, it is currently impossible to clearly predict the disease's course when the infection develops for the second time.

Various vaccines are currently being used in many countries. How protective these vaccines will be understood more readily by determining the frequency of reinfection. Because the high antibody titer alone is not sufficient for protection, even if it is, reinfection increases with the de-

crease in the amount of antibody. However, one study reported that antibodies protect against severe forms of the disease, even if they do not protect against reinfection.^{10,11}

In this study, we aimed to examine the frequency of relapse and re-infection, examine the influencing factors, evaluate the cases' clinical conditions and symptoms, and examine the severity of subsequent infection.

MATERIALS and METHODS

Type of Study

Descriptive, cross-sectional type and retrospective.

The Place of the Study and the Selection of the Participants

COVID-19 cases from all age groups with positive RT-PCR test results in Kayseri Province, clinical improvement and negative RT-PCR test results, and positive RT-PCR test results at least 45 days after the first infection were included in this study. The cases between the date of 16.03.2020, the date of the first COVID-19 case in Kayseri, and 07.01.2021, were included in the study. The study was terminated on 07.01.2021 since the vaccination program had started on 10.01.2021. The cases were divided into two groups: The relapse group (n=49); clinical improvement and negative RT-PCR test results, and positive RT-PCR test results at least 45 days after the first infection and the reinfection group (n=29); positive RT-PCR results ≥ 90 days after the first infection recommended by the CDC.

Data Collection

The case information was obtained by file scanning through the Public Health Management System (PHMS) records of the Turkish Ministry of Health. Following the guideline published by the Ministry of Health of the Republic of Turkey, the RT-PCR sample for SARS CoV-2 is taken when people apply to the health center with COVID-19 compatible symptoms, from those who have high-risk contact with the COVID-19 case, preoperative patients, in such instances as before some specific job applications and going abroad. Cases with positive RT-PCR test results per-

formed in any authorized laboratory in the country are recorded in the web-based national system called Public Health Management System (PHMS), which belongs to the Turkish Ministry of Health. Later, the case's home address is reported to the district health directorate official, where it is registered. The authorized person is contacted with the case, and the general condition, symptom, sub-disease, hospitalization need, medications to be used, and contact information are recorded by the health team consisting of a doctor and a nurse at the address. The case is taken into isolation, and quarantine is applied to the contacts. If the case is admitted to the hospital, the procedures applied during the hospitalization are recorded in PHMS in the same way.

While the records were being scanned, there was no duplication since all cases had national identification numbers. Demographic characteristics, whether or not to be a health worker, accompanying chronic illness, and re-positivity periods were evaluated. In the first infection, the total number of cases and the relapse and reinfection rates of the cases were determined by months. Participants in the relapse and reinfection groups were compared in terms of demographic and clinical data. Also, in the first and second infection periods, parameters showing clinical progressions such as general condition, hospitalization, intubation, intensive care admission, pneumonia, and symptoms (fever, cough, sore throat, back pain, weakness, etc.) were examined separately. The post-second infection mortality rate was also evaluated.

Statistical Analysis

The study's statistical evaluation was made using the SPSS version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) computer package program. Descriptive statistics are given as mean, standard deviation, median, minimum and maximum. Frequencies (n) and percentages (%) were used for categorical data. The distribution of the data was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. Chi-Square test, Mann-Whitney U test were used for numerical data that did not conform to normal distribution. The relationship between numerical data was evaluated using the Spearman correlation test.

This study was conducted after obtaining approval from the ethics committee of Nuh Naci Yazgan University Non-Interventional Research Ethics Committee (Decision No: 1/714, Decision Date: 22/09/2020) and written consent was obtained from all participants.

RESULTS

The population of Kayseri Province in which this study was conducted was 1.421.455 in 2020. COVID-19 cases between March 16, 2020, and January 07, 2021, were included in the study. Between these dates, 493.521 PCR tests were carried out. The total number of cases was 104.281. The number of cases with repeat positivity detected after 45 days was 78. In the study, the number of cases in the relapse group (45-89 days) was 49, while the number of cases in the reinfection group (over 90 days) was 29.

The cases' median age was 36.5 years (range: 12-95 years), and 51 (65.4%) were male. 25 (32.05%) were healthcare workers, 13 (16.7%) had at least one chronic disease. It consisted of chronic diseases such as hypertension 8 (10.25%), chronic lung disease 8 (10.25%), diabetes mellitus 5 (6.41%) 1 (1.28%), cardiovascular disease 1 (1.28%), chronic renal failure 1 (1.28%).

The reinfection rate was 0.05%, and the relapse rate was 0.03% in all cases. The number of cases and the relapse and reinfection rate of the cases by month were also evaluated (Table 1).

Table 1. Number of cases of relapse and reinfection according to months

Date	Number of RT-PCR Test	Number of Cases	Relapse n(%)	Reinfection n(%)
March 2020	1.168	62	0	0
April 2020	11.932	537	0	5(0.93)
May.20	14.318	382	1(0.26)	2(0.52)
June 2020	21.317	673	1(0.15)	2(0.30)
July 2020	22.176	2.518	6(0.24)	1(0.04)
August 2020	66.053	10.518	10(0.10)	8(0.08)
September 2020	104.890	34.891	23(0.07)	9(0.03)
October 2020	71.856	14.887	6(0.04)	2(0.01)
November 2020	93.658	21.919	2(0.01)	0(0)
December 2020	79.402	16.709	0(0)	0(0)
January 2021 ^(1-7 days)	6.751	1.185	0(0)	0
Total	493.521	104.281	49(0.05)	29(0.03)

RT-PCR: Real-Time Polymerase Chain Reaction

The relapse group's median age was higher than that of the reinfection group ($p=0.010$), but it was similar in gender ($p=0.398$). The number of healthcare workers were higher in the reinfection group ($p=0.018$). The number of cases with at least one chronic disease was higher in the relapse group ($p=0.016$). Initial parameters such as pneumonia, hospitalization, service admission, intensive care admission, and general condition indicating the clinical status and progression of the cases were similar in both groups ($p=0.323$, $p=0.282$, $p=0.215$, $p=0.628$, $p=0.110$, respectively). In both groups, no cases were intubated at the first infection. In the relapse group, COVID-19 compatible pneumonia was seen in 8 (80%), and 4 (40%) in the reinfection group at the first infection and were similar ($p=0.085$). The most common cause of hospitalization in both groups was pneumonia (10 (%90.9), 8 (%27.6), respectively). In the second infection, there were two deaths (4.1%) in the relapse group and 1 (3.4%) in the reinfection group ($p=0.690$).

There was no difference between the relapse group 43 (87.8%) and the reinfection group 24 (82.8%) in terms of drug use for the treatment of COVID-19 in the first infection ($p=0.384$). Regarding the drug subgroups, the use of favipiravir 24 (49%) in the relapse group and 7 (24.1%) in the reinfection group was higher, but statistically, there was no difference in terms of drug use ($p=0.155$) (Table 2).

Table 2. Comparison of demographic and clinical data of the cases in relapse and reinfection groups

Variables	Relapse n,%	Reinfection n,%	p
Male	31(63.3)	20(69)	0.398
Age (Year)	42 (12-75)	30(16-95)	0.010
Repositive day	62(45-86)	115(51-264)	
Children	2(4.1)	2(6.9)	0.477
Healthcare workers	11(22.4)	14(48.3)	0.018
Comorbid disease	12(24.5)	1(3.4)	0.016
Hospitalization	11(22.4)	9(31)	0.282
Intensive care unit	1(2)	0(0)	0.628
Pneumonia	10(20.4)	8(27.6)	0.323
General condition			
Mild	35(71.4)	25(86.2)	0.110
Moderate	14(28.6)	4(13.8)	
Severe	0(0)	0(0)	
Death	2(4.1)	1(3.4)	0.690
Antiviral therapy			
Yes	43(87.8)	24(82.8)	0.384
No	6(12.2)	5(17.2)	
Antiviral drugs			
Favipiravir	24(49)	7(24.1)	
Hydroxychloroquine	18(36.7)	15(51.7)	0.155
Favipiravir + Hydroxychloroquine	1(2)	2(6.9)	

When the groups were evaluated in terms of symptoms in the first infection, the cough was proportionally higher in the relapse group, while fever was higher in the reinfection group ($p=0.141$), ($p=0.446$). Other symptoms of both groups during the first infection were similar (Table 3).

Table 3. Comparison of symptoms in relapse and reinfection groups

Symptoms	Relapse n,%	Reinfection n,%	p
Myalgia	33(67.3)	18(62.1)	0.408
Fatigue	28(57.1)	14(48.3)	0.300
Cough	19(38.8)	7(24.1)	0.141
Loss of taste/ smell	19(38.8)	9(31)	0.330
Sore throat	8(16.3)	3(10.3)	0.353
Dyspnea	8(16.3)	4(13.8)	0.518
Backache	8(16.3)	5(17.2)	0.576
Anorexia	7(14.3)	2(6.9)	0.274
Fever	5(10.2)	4(13.8)	0.446
Diarrhea	2(4.1)	1(3.4)	0.690
Headache	2(4.1)	3(10.3)	0.264
Hemoptysis	1(2)	1(3.4)	0.608

In the relapse group, the rates of factors such as hospitalization, presence of pneumonia, service admission, and intensive care admission were similar in the first infection and the second infection ($p>0.05$). In the reinfection group, hospitalization and service admission were higher in the first infection than in the second infection ($p=0.039$, $p=0.021$) (Table 4).

In the relapse group, cough, sore throat, muscle, joint pain, loss of taste, and smell were more common in the first infection than in the second infection ($p=0.001$, $p=0.039$, $p=0.000$, $p=0.000$, respectively). The cough was more common in the first infection in the reinfection group than in the second infection ($p=0.016$).

There was a weak, negative correlation between age and the day when RT-PCR was positive again ($p=0.003$, $r=0.331$).

Table 4. Comparison of clinical data in the first infection relapse and reinfection period

Situations	Relapse			Reinfection		
	First Infection	Second Infection	p	First Infection	Second Infection	p
Hospitalization	11	7	0.454	9	2	0.039
Intensive Care	1	2	0.999	0	2	0.500
Pneumonia General Condition	10	5	0.267	8	2	0.070
Mild	35	44		25	26	
Moderate	14	3	0.434	4	2	-
Severe	0	2		0	1	

DISCUSSION

Currently, the World is still under the influence of the COVID-19 epidemic. It has created serious health and economic problems. Studies on prevention, treatment, and vaccination are carried out in the fight against the pandemic. The reinfection of the people who have had the disease is important in terms of guiding vaccination studies.

In COVID-19 cases, it has a high level of protection from the first infection, reinfection, and symptomatic disease.¹² Studies reporting the relapse-re-infection rate are few in the literature.

When the COVID-19 reinfection is evaluated in terms of age and gender, especially gender varies by region. In a study conducted in Austria, 62.5% of those who reinfected were female, and the median age was 39.8 (15.4-93.8) years, and in another study conducted in Iran, 64.9% of the reinfected were male, and the mean age was 37.54±15.16 years (range from 24-94 years).^{13,14} In this study, 69% of those who reinfected were male, and the median age was 30 (ranging from 16-95 years). Comorbidities of the case, SARS CoV-2 viral load, and immunosuppression during the first infection may predispose the case to relapse.¹⁵ In a meta-analysis with 24 peer-reviewed journals, Liu et al. found that pre-existing chronic diseases were strongly associated with increased disease severity (OR 3.50, 95% CI 1.78 to 6.90).¹⁶ Santos et al. reported that comorbidities such as arterial hypertension, obesity, diabetes, and asthma are not associated with reinfection, but the second infection's clinical presentation is associated with severity.¹⁷ When both groups were analyzed in this study, comorbidity was higher in the relapse group than in the reinfection group, and this may be because comorbid diseases increase the case's susceptibility to relapse and prolong the recovery period of the infection.

Older cases are hospitalized for a long time due to COVID-19 infection and recover later.¹⁸ In this study, the reason for the higher rate of relapse than reinfection in the elderly may be the late recovery in older age, as in the literature.

Being a healthcare worker is one of the risk factors for reinfection.¹⁷ There are a rapid decrease in antibody titers and pro-inflammatory cytokines after the mild COVID-19 infection in healthcare workers. As a result, authors report that antibody-mediated protection against reinfection with SARS-CoV-2 takes a short time. In another study conducted with healthcare workers, it has been reported that the presence of anti-spike or anti-nucleocapsid IgG antibodies in the blood within six months following the first infection significantly reduces the risk of SARS-CoV-2 reinfection.^{19,20} In this study, healthcare workers are more reinfected, and this is thought to be because healthcare workers, whose protective antibodies have fallen off, have repeatedly encountered the virus compared to individuals in the community.

A comparison of symptoms in the first infection and the second infection can give an idea about the clinical courses of relapsed-reinfected cases. In the study by Gousef et al., published with 11 cases, the symptoms and the severity of the infection were similar during the first and second infection periods.⁶ In another study, the clinical findings and general conditions of the first and second infection of cases were found to be similar.²¹ Some authors reported that symptoms (excluding cough) in this study's reinfection group were not different in the first and the second infection. However, symptoms such as cough, sore throat, muscle and joint pain, and loss of taste and smell were less common in the relapse group.

The first infection prevents a severe clinical course in the second infection. Therefore, hospitalizations are less in reinfection, and almost none of those with symptoms related to COVID-19 require hospitalization in the intensive care unit.¹² The cases' general condition were better in the second infection period in both groups, and hospitalization in intensive care was similar in the first and second infection groups, but hospitalization was less in the reinfection group.

In a study within ten months, in which they accepted RT-PCR positive patients to be reinfected at least 90 or more days after the first infection, the mean reinfection day was 131.4 ± 40.4 days (range 90.2 - 269.0 days).¹² In a study the mean elapsed time between two clinical periods were 5.6 ± 2.3 months.²¹ In this study, the second infection's median day in the relapse group were 62 days (45-86 days) and 115 days (91-264 days) in reinfection, consistent with the literature.

In a study conducted by Dan et al. on how long the antibodies against the virus remained positive in COVID-19 infection, it was found that there were memory B cells after six months.²² In a study conducted with 705 patients in the United Kingdom, it was found that the antibody positivity continued in 87.8% of the patients after six months, and the antibodies became negative in only 5 of the participants in the same study.²³ In this study, the cases between March-June 2020 have completed their 6-month period after the first infection in September-December 2020. Reinfection occurred in only 9 out of a total of 1654 cases in the period of March-June 2020. When evaluated together with these data, it is seen that the antibodies formed are protective, and the likelihood of the same individuals being reinfected in at least 6 months is low. Already in this study, 4 cases were RT-PCR positive again after 180 days.

In a study on the efficacy of favipiravir used in the treatment of COVID-19, the significant shortening in clinical recovery time suggested that favipiravir may be beneficial in mild to moderate COVID-19.²⁴ In the study on hydroxychloroquine, it was found to reduce hospitalization.²⁵ Studies on favipiravir and hydroxychloroquine were generally on clinical efficacy. In this study, there were cases using favipiravir, hydroxychloroquine, and favipiravir+hydroxychloroquine in the first infection period in

both groups, and it was observed that drug use did not affect relapse and re-infection. However, drug use is thought to be effective in the milder clinical symptoms of both the first and the second infections.

Limitations of the Study

The most important limitation of this study is that it is retrospective, and the cases have no antibody results. Nevertheless, examination of 104.281 cases and comparison of clinical findings of relapse and reinfection groups constitute the study's strengths.

In conclusion, in the ten months, 78 (0.071%) of 104.281 cases were re-positive after 45 days. Although it was thought that there were re-positive cases that could not be detected, these people did not need to have an RT-PCR test because they did not cause symptoms or the infection was mild. The very low rate of reinfection and milder symptoms in the second infection are promising for vaccination studies. Understanding the COVID-19 reinfection could be the key to guiding government and public health decisions in the coming months. Nevertheless, we think that more studies are needed to clarify the relapse-reinfection frequency, comorbidity, clinical situation, and findings.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

This study was conducted after obtaining approval from the ethics committee of Nuh Naci Yazgan University Non-Interventional Research Ethics Committee (Decision No: 1/714, Decision Date: 22/09/2020) and written consent was obtained from all participants.

Authors' Contributions

Concept/Design: HA, ARB, HAA. Data Collection and/or Processing: HA, YS. Data analysis and interpretation: ARB, HAA, HA. Literature Search: HA, YS, HAA. Drafting manuscript: HAA, ARB, YS. Critical revision of manuscript: ARB, HAA. Supervision: ARB, HA.

REFERENCES

1. Siracusano G, Pastori C, Lopalco L. Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. *Front Immunol.* 2020;11:1049.
2. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441.
3. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-432.
4. Mo H, Zeng G, Ren X, et al. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology.* 2006;11(1):49-53.
5. Payne DC, Iblan I, Rha B, et al. Persistence of antibodies against middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(10):1824-1826.
6. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect.* 2020;81(5):816-846.
7. Investigative criteria for suspected cases of SARS-CoV-2 reinfection (ICR).2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html> Access date April 15, 2021.
8. Jones NK, Rivett L, Sparkes D, Forrest S, et al. Effective control of SARS-CoV-2 transmission between healthcare workers during a period of diminished community prevalence of COVID-19. *eLife.* 2020;9:e59391.
9. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):52-58.
10. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Astudillo MG, et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell.* 2021;184(2):476-488.
11. Bentivegna E, Sentimentale A, Luciani M, Speranza ML, Guerriore L, Martelletti P. New IgM seroconversion and positive RT-PCR test after exposure to the virus in recovered COVID-19 patient. *J Med Virol.* 2021;93(1):97-98.
12. Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates among Patients who Previously Tested Positive for COVID-19: a Retrospective Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2021;73(10):1882-1886.
13. Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JPA, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(4):1-7.
14. Salehi M, SeyedAlinaghi S, Alavi Darazam I, et al. COVID-19 Reinfection or Relapse? A Retrospective Multicenter Cohort Study from Iran. *Arch Clin Infect Dis.* 2021;16(5):e116381.
15. Ye G, Pan Z, Pan Y, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect.* 2020;80(5):14-17.
16. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Aging Dis.* 2020;11(3):668-678.
17. Adrielle dos Santos L, Filho PG de G, Silva AMF, et al. Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers. *J Infect.* 2021;82(3):399-406.
18. Alkundi A, Mahmoud I, Musa A, Naveed S, Alshawwaf M. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108263.
19. Bruni M, Cecatiello V, Diaz-Basabe A, et al. Persistence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in non-hospitalized COVID-19 convalescent health care workers. *J. Clin. Med.* 2020;9(10):3188.
20. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021;384(6):533-540.
21. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Radulesco T, et al. Clinical features of patients who had two COVID-19 episodes: a European multicentre case series. *J Intern Med.* 2021;290(2):421-429.
22. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371(6529):4063.
23. UK Biobank. UK Biobank SARS-CoV-2 serology study. https://www.ukbiobank.ac.uk/media/x0nd5sul/ukb_serologystudy_report_revised_6months_jan21.pdf. Access date April 23, 2021.
24. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2021;103:62-71.
25. Ip A, Ahn J, Zhou Y, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of outpatients with mildly symptomatic COVID-19: A multi-center observational study. *medRxiv. BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):1-12.

Is Physical Therapy Session Duration Effective on Functionality in Rehabilitation of Bell's Palsy (Idiopathic Facial Paralysis)?

Bell Palsi (İdiyopatik Fasiyal Paralizi) Rehabilitasyonunda Fizik Tedavi Seans Süresi Fonksiyonellik Üzerine Etkili Mi?

Basak CIGDEM KARACAY¹  Tugba SAHBAZ² 

ÖZ

Amaç: Bell Palsili hastalarda değişen fizik tedavi seans sayısının fonksiyonellik düzeyine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada Bell Palsi (BP) tanısı ile elektroterapi, infraruj ve mimik egzersizlerinden oluşan fizik tedavi programı uygulanan hastaların verileri incelendi. BP tanısı ile rehabilite edilen ve 15 seans tedavi gören 21 hasta ile 30 seans tedavi gören 21 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların yaş, cinsiyet ve komorbiditeleri kaydedildi. Hastaların fonksiyonellikleri Yüz felci engellilik indeksi Facial Disability Index, House Brackmann Evrelemesi ve Sunny Brook Evrelemesi ile tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların tüm grup içi klinik ve işlevsellik değerlendirmelerinde hem 15 seans sonrasında hem de 30 seans sonrasında her iki grupta da anlamlı düzelmeye gözlemlendi ($p < 0.001$). Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları BP tansıyla fizik tedavi gören hastalarda 15 seans fizik tedavinin belirgin fonksiyonel iyileşme sağladığını ve fizik tedavi seans sayısını 30 seansa çıkarmanın fonksiyonellik üzerine ek bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: house brackmann evrelemesi; idiopatik fasiyal paralizi; sunny brook evrelemesi; rehabilitasyon süresi; yüz felci engellilik indeksi

ABSTRACT

Purpose: The aim of the study is to evaluate the effect of the changing number of physical therapy sessions on the functionality level of the patients with Bell Palsy.

Materials and Methods: In this retrospective study, the data of patients who were diagnosed with Bell's Palsy (BP) and applied a physical therapy program consisting of electrotherapy, infrared and mimic exercises were examined. The data of 21 patients who were rehabilitated with the diagnosis of BP and received 15 sessions of treatment and 21 patients who received 30 sessions of treatment were analyzed. Age, gender and comorbidities of the patients were recorded. The functionality of the patients was evaluated with Facial Disability Index (FDI), House Brackmann System (HBS) and Sunny Brook Grading System (SBGS) before and after treatment.

Results: In all intragroup clinical and functionality evaluations of the patients, significant improvement was observed in both groups, both after 15 sessions and after 30 sessions ($p < 0.001$). No statistical difference was found in the comparisons between the groups.

Conclusion: The results of this study show that 15 sessions of physical therapy provide significant functional improvement in patients undergoing physical therapy with BP, and that extending the number of physical therapy sessions to 30 sessions does not have an additional effect on functionality.

Keywords: facial disability index; house brackmann system; idiopathic facial paralysis; sunny brook grading system; rehabilitation duration

Received: 29.04.2022; Accepted: 09.06.2022

¹Kırşehir Ahi Evran University Faculty of Medicine Bağbaşı Discret, Kırşehir, Türkiye.

²Health Science University Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye.

Corresponding Author: Assist Prof. Basak Cigdem Karacay, Kırşehir Ahi Evran University Faculty of Medicine Bağbaşı Discret, Kırşehir, Türkiye. e-mail: basakcigdem@hotmail.com

Makaleye atf için: Çiğdem Karacay B, Şahbaz T. Is physical therapy session duration effective on functionality in rehabilitation of bp (idiopathic facial paralysis)? Ahi Evran Med J. 2022;6(3):326-331. DOI: 10.46332/aemj.1111088

INTRODUCTION

Peripheral facial paralysis occurs as a result of the peripheral part of the facial nerve being affected due to conditions such as trauma, metabolic and neoplastic causes, and infections. Bell's palsy (BP) is diagnosed in patients with peripheral facial paralysis after all these etiological causes are excluded.¹ The incidence of BP has been reported to be between 20 and 30 per 100.000. BP affects both sexes equally and can occur at any age. The etiology of BP is not clear, but it has been reported that there is evidence of a viral etiology, such as herpes simplex virus.² The prognosis of patients with BP is variable. Functional status at baseline, time to start physiotherapy, hypertension, diabetes, and previous BP have been reported as prognostic factors.^{2,3}

Additionally, it has been reported that there is limited data on factors affecting the treatment guideline and prognosis of BP.⁴

Even though BP is greatly improved, facial asymmetry, synkinesia, and motor paralysis sequelae may develop.⁴ The first evaluation of patients with BP is made by otorhinolaryngologists. As a medical treatment, steroid therapy and antiviral agents, vitamin B12 supplements, analgesics, and eyedrops are used to reduce edema in the nerve.⁵ In the literature, there are studies on the rehabilitation of BP that include electrical stimulation, ultrasound, laser therapy, biofeedback, acupuncture, kinesiology taping and various exercises.⁶⁻¹⁰ In a recent article examining systematic reviews and meta-analyses, it was reported that there is no study in the literature that these rehabilitation protocols are more effective than others.⁵ A Cochrane review reported that studies involving facial exercises, electrical stimulation, and other physical therapy modalities in lumbar palsy rehabilitation were of low quality.¹¹ For facial exercises, it has been reported that there may be positive effects on recovery time in acute paralysis at a low level of evidence.

A low level of evidence has been reported regarding the positive effects of facial exercises on recovery time

in acute BP rehabilitation. In BP rehabilitation, it has been recommended that the physiatrist define a patient-specific treatment approach according to the clinical picture, the degree of injury, and the healing process. It has been reported that more studies are needed to evaluate the effectiveness of rehabilitation in patients with BP.⁵

As far as we know, there is no study in the literature examining the effect of the number of physiotherapy sessions on functionality. It was emphasized that the determination of the physiotherapy period of the patient should be determined by the physician in a way that would be specific to the patient.⁵ Determination of the rehabilitation period in patients with BP is also important in terms of the economic burden of physiotherapy on the health system. In this retrospective study, we constituted two groups equal in terms of initial paralysis level and prognostic factors. In this study, it was aimed to examine the effectiveness of different physical therapy sessions given in the rehabilitation of BP on the functional recovery of the patient. The aim of the study is to evaluate the effect of the changing number of physical therapy sessions on the functionality level of the patients.

MATERIALS and METHODS

In this retrospective study, the data of patients who were referred to the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic with the diagnosis of BP after completing oral steroid treatment at the same dose and duration by an otolaryngologist were used. The data of patients who received a physical therapy session consisting of electrotherapy, infrared and mimic exercises for the diagnosis of BP between March 2020 and October 2021 were examined.

Mimic exercises, including self-massage, relaxation exercises, chewing gum, frowning, pouting lips, whistling, puffing cheeks, trying to drink water with a straw, and pronouncing letters, were taught to the patients by the physiotherapist. The patients were asked to do 30 minutes of home exercise everyday throughout the duration of the sessions.

Direct current was applied to the patients as electrotherapy. The intensity of the flow was gradually increased until a good contraction was obtained and continued at that intensity when the contraction was seen. Infrared was applied for the purpose of a superficial heating effect. Care was taken to protect the eyes during the application.

The data of 21 patients who were rehabilitated with the diagnosis of BP and received treatment for 3 weeks (15 sessions) and 21 patients who received treatment for 6 weeks (30 sessions) were analyzed.

Measures

The age, gender, and comorbidities of the patients were recorded. The patients' functionality was evaluated with Facial Disability Index (FDI), House Brackmann System (HBS), and the Sunny Brook Grading System (SBGS) before and after the treatment.

FDI is a scale that evaluates the limitations of the functionality of individuals with facial palsy with a total of 10 questions. The first 5 questions measure physical limitations, while the other questions measure social limitations. The Turkish validity and reliability study of the index was conducted.

HBS grades facial nerve involvement between 1 and 6. In HBS, 6 are considered complete paralysis, and 1 is considered normal (12). HBS is often preferred in studies in the literature.

Facial paralysis SBGS allows for regional assessment of facial paralysis. It also measures resting symmetry, symmetry of voluntary movements, and synkinesis. The total score is between 0-100. A score of 100 indicates normal function and a score of 0 indicates complete facial paralysis. Turkish validity and reliability study of the SBGS was performed (13). It has been reported that SBGS allows it to be evaluated more locally than HB, can classify it better and allows to evaluate the prognosis. In our study, we evaluated functional recovery with FDI and SBGS.

Istanbul Health Science University, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital Clinical Research ethics committee approval was obtained before the start of our study (Confirmation number: KAEK/09.12.2021 -2021.12.326). The study was organized in accordance with the Principles of the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

Statistical analysis of all the study data was performed using IBM SPSS Statistics for Windows v.25.0.¹⁴ Descriptive data were expressed in number and frequency or mean±standard deviation. The distribution of variables was checked with the Shapiro-Wilk test. To compare the two groups, an independent sample *t*-test or Mann-Whitney U test was performed for quantitative variables. Categorical variables were compared using the Chi-Square test. The within-group comparisons were analyzed using the Friedman test. The value $p < 0.05$ was accepted to indicate statistical significance.

RESULTS

In this study, the data of 42 patients diagnosed with BP, whose treatments and follow-ups were completed in our unit, were analyzed. We divided the patients into two groups according to the duration of physical therapy sessions. Group 1 received physical therapy for 3 weeks (15 sessions) and Group 2 received physical therapy for 6 weeks (30 sessions). There was no statistical difference between the two groups in the demographic data of the patients, such as gender, age, Body Mass Index (BMI), and comorbid diseases. Demographic information of the patients is given in Table 1.

There was no significant difference between the two groups in the evaluation parameters of the patients before the treatment. In all in-group clinical and functionality evaluations of the patients, significant improvement was observed in both groups at both the 3rd and 6th weeks ($p < 0.001$). No statistical difference was found in the comparisons between the groups (Table 2).

Table 1. Demographic and clinical parameters of the patients

Variables	Group 1 (15 SESSION)	Group 2 (30 SESSION)	P
Gender n(%)			
Female	8(38.1)	11(52.4)	0.352
Male	13(61.9)	10(47.6)	
Age (mean±SD)	46.14±19.33	44.19±17.45	0.733
BMI (mean±SD)	25.69±2.96	26.36±3.24	0.468
Affected side n(%)			
Right	12(57.1)	8(38.1)	0.217
Left	9(42.9)	13(61.9)	
Comorbid illness n(%)			
Hypertension	6(28.6)	5(23.8)	0.726
Diabetes mellitus	7(33.3)	5(23.8)	0.495
Hypothyroidism	1(4.8)	2(9.5)	0.549
Coronary artery disease	2(9.5)	1(4.8)	0.549
Asthma	1(4.8)	1(4.8)	1.000

BMI: Body Mass Indeks

Table 2. Comparison of clinical assessments between groups

Variables	Group 1 (15 SESSION)	Group 2 (30 SESSION)	P
House-Brackmann Grade			
Before treatment	3.50±1.31	3.63±1.06	0.667
3. week	1.90±1.52	1.95±1.31	0.956
6. week	1.60±0.94	1.21±0.41	0.336
p	<0.001	<0.001	
SBGS			
Before treatment	44.80±21.48	42.21±16.69	0.588
3. week	74.65±20.84	72.36±27.00	0.687
6. week	81.60±19.89	86.15±17.83	0.496
p	<0.001	<0.001	
FDI-Physical			
Before treatment	48.25±15.24	46.05±16.71	0.670
3. week	75.50±20.89	74.21±22.19	0.853
6. week	80.75±16.88	85.53±8.48	0.275
p	<0.001	<0.001	
FDI-Social			
Before treatment	63.60±20.92	66.52±18.43	0.649
3. week	76.80±22.48	75.89±22.46	0.898
6. week	88.40±15.85	91.26±12.34	0.532
p	<0.001	<0.001	

SBGS: Sunny Brook Grading System FDI: Facial Disability Index

DISCUSSION

The aim of BP rehabilitation is to prevent the formation of tension in the tissues and to reduce synkinesis.¹² Like the duration of treatment, there is no clear information in the literature about when to start treatment.¹³ However, it has been reported that early treatment affects the prognosis positively in patients with BP.⁵ Therefore, all patients in our study were included in the physiotherapy program immediately after oral steroid treatment was completed. Additionally, care was taken not to affect the prognostic factors of the baseline parameters, and two homogeneous groups were formed. In a review, it has been reported that physiotherapy added to existing medical treatment has a positive effect on recovery time and functions when compared to drug treatment alone.¹² The results of this study also support the effect of physiotherapy on functional recovery.

The use of electrical stimulation has been recommended for all severity levels of acute facial paralysis related to the management of facial paralysis.^{12,13} There are studies reporting that electrical stimulation will delay muscle atrophy and increase muscle strength.¹⁵ In another study, it was reported that electrical stimulation could prevent reinnervation and its cost is high.¹⁵ Tuncay et al. reported that electrical stimulation provides a functional and electrophysiological improvement in acute BP.⁶ A recent literature article found that electrotherapy was more effective in chronic patients. Although the efficacy of electrostimulation remains unclear, it has been reported to be an option for patients due to its ease of application. In addition, it has been reported that the type, frequency, and application method of electrical stimulation used in studies are different.⁵

In another review, although there is no certain evidence for the effectiveness of rehabilitation in bellpalsy, it has been recommended rehabilitation in clinical practice because it may have an effect on functional recovery. In our study, significant improvement was demonstrated in the 3rd week after starting rehabilitation, which shows the importance of early rehabilitation in BP. Especially the effectiveness and lower cost of mimic therapy are recommended in terms of monitoring patients with daily home exercise programs.¹² In this study, all patients continued to mimic exercises during their rehabilitation period in addition to electrotherapy and superficial warming.

In Watson et al.'s study, physical therapy has given once a week or more frequently and continued until the patient's symptoms plateaued.¹² In another study, electrical stimulation has planned as 15 sessions.⁶ In a recent study, they determined mimic exercises and low-dose laser treatment as 18 sessions while planning the study by considering the improvement of the patients.¹³ In studies on mimic therapy, it has been reported that the number of sessions varies between 4 and 10 sessions.^{5,15}

Mimic therapy was found to be valuable in terms of increasing the patient's awareness of the movements in the facial muscles and preventing random contractions,

making the movements automatic over time. It has also been reported that synkinesis can be prevented more easily with mimic exercises. During mimic therapy, the use of mirrors is recommended both in terms of biofeedback and prevention of synkinesis.^{15,16} In this study, a mirror was used in mimic exercises. As far as we know, there is no clear information about the number of sessions in the literature.

Generally, a maximum of 18 sessions are applied. In clinical practice in our country, a long-term rehabilitation program, such as 30 sessions, is applied. Long session durations have a great impact on the economic burden and loss of the workforce. According to the results of this study, in the evaluation parameters after 15 sessions, improvement is evident in both groups. Increasing the number of sessions had no effect on functional recovery. However, the small sample size and the significant improvement of the patients in the first 3 weeks may be effective in this. Studies with large sample sizes are needed.

In the light of this information, the fact that the duration of physical therapy is left to the physiatrist and the uncertainty about the effectiveness of electrotherapy in terms of evidence-based medicine in acute facial paralysis continues, the number of sessions to be applied to the patient presenting with acute facial paralysis is important in clinical practice. This current study, in which we evaluated the effect of physical therapy duration on the functional recovery of patients with Bell's palsy, is valuable both in terms of economic burden and loss of workforce. While the literature on the effectiveness of physical therapy remains uncertain, the economic burden of long sessions of physical therapy should be considered.

The biggest limitation of our study is its retrospective design, wide age range, and small sample size. In addition, since electrotherapy, superficial warming and mimic exercises were applied together in the rehabilitation protocol in this study, their effects could not be evaluated separately. Despite all these limitations, as far as we know, there is no study in the literature evaluating the rehabilitation of bell palsy in

terms of the number of session and the economic burden. The data of this study will contribute to the literature. In addition, patients should have completed steroid therapy at the same dose and duration; the same starting time of rehabilitation is the strength of our study. In addition, the retrospective design of the study made it possible to form two homogeneous groups.

The results of this study show that 15 sessions of physical therapy provide significant functional improvement in patients undergoing physical therapy with BP, and extending the number of physical therapy sessions to 30 sessions does not have an additional effect on functionality. We recommend conducting prospective studies on this subject in the future, in which patients classified according to different disability levels are followed up functionally. Studies involving low-cost, easily accessible mimic therapy, home exercises, and rehabilitation programs reinforced with telerehabilitation applications may be beneficial.

Conflict of Interest

The authors declare that there is not any conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Istanbul Health Science University, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital Clinical Research ethics committee approval was obtained before the start of our study (Confirmation number: KAEK/09.12.2021 -2021.12.326).

Authors' Contributions

Concept/Design: BÇK, TŞ. Data Collection and/or Processing: TŞ. Data analysis and interpretation: TŞ. Literature Search: BÇK. Drafting manuscript: BÇK. Critical revision of manuscript: BÇK, TŞ. Supervision: BÇK.

REFERENCES

1. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002(549):4-30.

2. Kafle DR, Thakur SK. Evaluation of prognostic factors in patients with Bell's palsy. *Brain Behav.* 2021;11(11):e2385.
3. Cappeli AJ, Nunes HRdC, Gameiro MdOO, Bazan R, Luvizutto GJ. Main prognostic factors and physical therapy modalities associated with functional recovery in patients with peripheral facial paralysis. *Fisioter. Pesqui.* 2020;27(2):180-187.
4. Yoo MC, Soh Y, Chon J, et al. Evaluation of Factors Associated With Favorable Outcomes in Adults With Bell Palsy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(3):256-263.
5. Agostini F, Mangone M, Santilli V, et al. Idiopathic facial palsy: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(4):1245-1255.
6. Tuncay F, Borman P, Taser B, Ünlü I, Samim E. Role of Electrical Stimulation Added to Conventional Therapy in Patients with Idiopathic Facial (Bell) Palsy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015;94(3):222-228.
7. Jébéjian R. Treatment of peripheral facial paralysis with ultrasound. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1984;101(6):471-479.
8. Ordahan B, Karahan Ay. Role of low-level laser therapy added to facial expression exercises in patients with idiopathic facial (Bell's) palsy. *J Lasers Med Sci.* 2017;32(4):931-936.
9. Di Stadio A, Gambacorta V, Ralli M, et al. Facial taping as biofeedback to improve the outcomes of physical rehab in Bell's palsy: preliminary results of a randomized case-control study. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2021;278(5):1693-1698.
10. Zhang R, Wu T, Wang R, Wang D, Liu Q. Compare the efficacy of acupuncture with drugs in the treatment of Bell's palsy: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Medicine.* 2019;98(19):e15566.
11. Teixeira LJ, Valbuza JS, Prado GF. Physical therapy for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):Cd006283.
12. Watson GJ, Glover S, Allen S, Irving RM. Outcome of facial physiotherapy in patients with prolonged idiopathic facial palsy. *J Laryngol Otol.* 2015;129(4):348-352.
13. Kandakurti PK, Shanmugam S, Basha SA, et al. The effectiveness of low-level laser therapy combined with facial expression exercises in patients with moderate-to-severe Bell's palsy: A study protocol for a randomised controlled trial. *Int J Surg Protoc.* 2020;24:39-44.
14. IBM Corp Ibm S. statistics for windows, version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. 2017.
15. Baricich A, Cabrio C, Paggio R, Cisari C, Aluffi P. Peripheral facial nerve palsy: how effective is rehabilitation? *Otol Neurotol.* 2012;33(7):1118-1126.
16. Pereira LM, Obara K, Dias JM, Menacho MO, Lavado EL, Cardoso JR. Facial exercise therapy for facial palsy: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2011;25(7):649-658.

İmplant Destekli Mandibular Overdenture Protezlerin Yaşam Kalitesine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma

Evaluation of the Effect of Implant-Supported Mandibular Overdentures on Quality of Life: A Pilot Study

Fatih DEMİRCİ¹  Abdulsamet TANIK² 

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, mandibular iki implant destekli protezlerin bir grup hastanın yaşam kalitesine etkisini incelemektir.
Araçlar ve Yöntem: Bu pilot çalışma, 2016 ve 2020 yılları arasında Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde implant destekli mandibular overdenture protez isteyen tam dişsiz altmış üç katılımcı (51-83 yaşlarında) ile gerçekleştirildi. Mandibular interforaminal bölgesine iki dental implant yerleştirdikten 6 hafta sonra her hastaya mandibular implant destekli overdenture protezler ile maksiller konvansiyonel tam protezler uygulandı. Hastaların protetik tedavi öncesi ve sonrası yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için ağız sağlığı etki profilinin (OHIP-14) Türkçe versiyonu kullanılmıştır.
Bulgular: Tedavi öncesi puanlarla karşılaştırıldığında, katılımcılar yeni protezlerini aldıktan sonra yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme kaydedildi ($p < 0.001$). Tedavi öncesi ve sonrası OHIP-14 puanları ile cinsiyet arasında ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).
Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, mandibular iki implant destekli overdenture protezlerin tam dişsiz hastalarının yaşam kalitesini iyileştirdiği sonucuna varılabilir.

Anahtar Kelimeler: implant destekli protez; tam protez; yaşam beklentisi

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to examine the effect of mandibular two-implant overdentures on the quality of life of a group of patients.
Materials and Methods: This pilot study was performed with 63 edentulous participants (51-83 years old) who requested implant-supported mandibular overdentures at Adıyaman University, Faculty of Dentistry between 2016 and 2020. Six weeks after two dental implants were placed in the mandibular interforaminal region, mandibular implant-supported overdentures and maxillary conventional complete dentures were applied to each patient. Turkish version of the oral health impact profile (OHIP-14) was used to evaluate the patients' quality of life before and after prosthetic treatment.
Results: Compared with pre-treatment scores, participants had statistically significant improvements in quality of life after receiving their new prostheses ($p < 0.001$). No statistically significant correlation was found between pre- and post-treatment OHIP-14 scores and gender in the chi-square test ($p > 0.05$).
Conclusion: Based on the results of this study, it can be concluded that mandibular two-implant overdentures improve the quality of life of edentulous patients.

Keywords: implant-supported denture; complete denture; life expectancy

Gönderilme tarihi: 17.01.2022; Kabul edilme tarihi: 16.06.2022

¹İnönü Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye.

²Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Abdulsamet Tanık, Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye.
e-posta: samaet.120a@gmail.com

Makaleye atf için: Demirci F, Tanik A. İmplant destekli mandibular overdenture protezlerin yaşam kalitesine olan etkisinin değerlendirilmesi: pilot çalışma. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):332-336. DOI: 10.46332/aemj.1058977

GİRİŞ

Tam dişsizlik, tüm daimi dişlerin kaybı olarak tanımlanır ve diş hekimliğinde karşılaşılan en büyük problemlerden birini teşkil etmektedir. Yetişkin popülasyonun yaklaşık %20'sini tam dişsiz hastalar oluşturmaktadır.¹ Geleneksel tam protezler, her zaman doğal dişler için yetersiz bir alternatif olmasına rağmen, tam dişsizlik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Rezidüel kemik rezorbsiyonunun etkisi ile zamanla artan stabilite ve retansiyon eksikliği mandibular protez kullananların temel şikayetleridir. Posterior kemik kalitesindeki bozulma, anatomik kısıtlamalar, artan tedavi maliyeti ve sistemik tıbbi durum nedeniyle sabit implant destekli protezler tercih edilemediğinde tam dişsiz hastalar için implant destekli overdenture protezler optimum bir seçenek olabilir. Dental implantlarla desteklenen tam protezlerin özellikle yüksek hasta memnuniyeti, rahatlık, protez stabilitesi ve retansiyonu sunduğu ve ayrıca yaşlı popülasyonda çiğneme fonksiyonu için önemli fayda sağladığı kanıtlanmıştır.² McGill konsensusundan bu yana tam dişsiz hastalar için en iyi tedavi seçeneği olarak mandibular interforaminal bölgeye iki implant destekli overdenture protezler ilk tercih olarak önerilmektedir.³ Bu nedenle implant destekli overdenture protezlerin yaşam kalitesine etkisi, diş hekimliğinde daha fazla araştırma gerektiren önemli bir sonuç olarak tanımlanmaktadır.^{2,4}

İmplant destekli overdenture protezler, bar veya solid bağlantı sistemlerinden oluşur. Bar bağlantı sistemleri, mandibulada yüksek retansiyon sağladıkları için hastalar için iyi bir alternatif sunar. Ancak yüksek üretim maliyeti ve hastanın bar sistemlerini temizleyebilmesinin zor olması bar bağlantı sistemlerinin dezavantajlarıdır. Solid bağlantı sistemleri, bar bağlantı sistemlerinden daha az maliyetlidir. Solid bağlantılar çeşitli matris sistemlerinden oluşur. Bar sistemlerine kıyasla parçaların sık değiştirilmesi bir dezavantaj olabilir. Bununla birlikte, solid bağlantı sistemlerinin bar bağlantı sistemlerine göre avantajı, değiştirilecek matris parçalarının çok daha hızlı bir şekilde hasta başında değiştirilebilmesidir.⁵⁻⁷

Günümüzde ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi değerlendirmeleri, klinik araştırmalarda ve diş bakımının sonuçlarını değerlendiren çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır ve birçok çalışmada ağız koşullarının psikososyal etkilerini vurgulamaktadır. Ağız sağlığı etki profili (OHIP),

ağız sağlığı ve yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalarda yaygın kullanılan yöntemlerden biridir.^{4,8,9} OHIP, Locker tarafından açıklanan ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Uluslararası Bozukluklar, Engelliler ve Engeller Sınıflandırması çerçevesini kullanan kavramsal bir ağız sağlığı modeline dayanmaktadır.⁷ Orijinal OHIP, 49 sorudan, daha kısa ve hasta dostu olan OHIP-14 ise 14 sorudan oluşmaktadır. OHIP-14, ağız koşullarının günlük yaşam üzerindeki olumsuz etkilerinin kendi kendine bildirilen ölçümlerinden oluşmaktadır.⁴ OHIP-14 indeksi daha önceki çalışmalarda, hareketli protezlerin yaşam kalitesine olan etkisinin karşılaştırılmasında kullanılmıştır.^{4,10,11}

Bu çalışmanın amacı, iki implant destekli mandibular overdenture protezlerin, tam protez kullanıcılarının yaşam kalitesine olan etkisinin değerlendirilmesidir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu pilot çalışma, Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (21/04/2020 tarih ve 2020/3-13 sayı). Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde 2016 ve 2020 yılları arasında çalışma kriterlerini sağlayan 63 katılımcı ile gerçekleştirildi. Çalışma popülasyonu, 1 yıllık bir süre boyunca implant destekli mandibular overdenture protez isteyen tam dişsiz protez kullanıcılarını içermektedir. Çalışmaya, en az 1 yıl boyunca geleneksel maksiller-mandibular tam protez kullanan bilgilendirilmiş onam belgesini okuyabilme ve imzalama yeteneği olan ve mandibuların interforaminal bölgesinde 4.5 mm genişliğinde ve 13 mm uzunluğunda dental implantların yerleştirilmesi için yeterli kemik hacmine sahip katılımcılar dahil edildi. İmplant cerrahisini tehlikeye atabilecek herhangi bir sistemik hastalığı ve temporomandibular eklem problemi olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmedi. Yaşları 51 ile 83 arasında değişen altmış üç tam dişsiz katılımcı, dahil edilme kriterlerini karşıladı ve bilgilendirilmiş onam formu imzaladıktan sonra kaydedildi.

Dahil edilen tüm tam dişsiz katılımcı, mandibular interforaminal bölgeye bir endosseöz dental implant sistemi (Bredent Group GmbH&Co.KG, Senden, Almanya) üreticinin yönergelerine göre aynı periodontoloji uzmanı tarafından uygulandı. 1 haftalık iyileşmenin ardından suturlar alındı

ve protetik prosedür, aynı protez uzmanı tarafından yapıldı. Geleneksel maksiller ve mandibular tam protezler, anatomik akrilik reçine dişlerle balanslı artikülasyon ve fonksiyonel ölçü yöntemleri kullanılarak protez kaidesi maksimum genişlikte olacak şekilde standart bir protez yöntemi kullanılarak üretildi ve katılımcılara cerrahi operasyondan 4 hafta sonra teslim edildi. Mandibular protezlerin implantlarla temas etmemesine özen gösterildi. 2 haftalık fonksiyondan sonra, bir protez bağlantı sistemi (Locator, Zest Anchors, ABD) ile implantlar protezlere bağlandı.

Tüm katılımcılardan tedavi öncesi ve yeni protez ile 6 aylık fonksiyondan sonra OHIP-14 formlarını doldurmaları istendi. OHIP-14, fonksiyonel kısıtlılık, fiziksel ağrı, psikolojik rahatsızlık, fiziksel yetersizlik, psikolojik yetersizlik, sosyal yetersizlik ve engellilik olarak isimlendirilen ve her biri 2 soru içeren yedi alana ayrılmış 14 maddeden oluşmaktadır. Her madde için beş yanıt kategorisi; hiçbir zaman (0), neredeyse hiç (1), ara sıra (2), oldukça sık (3) ve çok sık (4) şeklinde değişen 5 puanlık bir ölçekle puanlanır. Ulaşılabilir OHIP-14 puanları 0 ile 56 arasında değişir ve daha düşük puanlar ağız sağlığı ile ilgili yüksek yaşam kalitesini temsil eder. Bu çalışmada daha önce geçerli ve güvenilir olduğu belirlenen OHIP-14 Türkçe versiyonu kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Veri analizleri bir istatistiksel yazılım (IBM SPSS Statistics 22, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. OHIP-14'de elde edilen skorların düşük veya yüksek olmasına göre uygulanan implant destekli overdenture protezlerin katılımcıların yaşam kalitesine etkisi değerlendirildi. Basit tanımlayıcı ölçümler aritmetik ortalama±standart

sapma (SS) ve yüzde dağılımları olarak verildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde parametrik testler kullanıldı. Grup içi ikili değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımlı T testi ve kategorik değişkenler için de Ki-kare (X^2) testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 51-83 arasında değişen, yaş ortalaması 66.5 ± 7.92 olan 24 (%38.1) erkek ve 39 (%61.9) kadın olmak üzere toplam 63 hasta katıldı.

Tedavi öncesi skorlarla karşılaştırıldığında, katılımcılar yeni tam protezleri aldıktan sonra OHIP-14'ün toplam ve tüm alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşlere sahipti ($p<0.001$). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama OHIP-14 alt ölçeği, toplam puanları ve istatistiksel analizleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama OHIP-14 skorları

Skorlar	Tedavi Öncesi Ort±SS	Tedavi Sonrası (Ort±SS)	P* değeri
Fonksiyonel kısıtlılık	4.31±1.07	1.20±0.62	<0.001
Fiziksel ağrı	4.61±1.03	1.41±0.73	<0.001
Psikolojik rahatsızlık	3.60±0.94	1.03±0.67	<0.001
Fiziksel yetersizlik	4.04±0.95	1.17±0.73	<0.001
Psikolojik yetersizlik	2.20±0.65	0.92±0.48	<0.001
Sosyal yetersizlik	1.92±0.62	0.96±0.35	<0.001
Engellilik	2.38±0.77	0.60±0.49	<0.001

*: Bağımlı T testi, $p<0.001$. Ort: Ortalama değerler, SS: Standart sapma

Tedavi öncesi ve sonrası OHIP-14 puanları ile cinsiyet arasındaki istatistiksel veriler Tablo 2'de gösterilmiştir. OHIP-14 puanları ile cinsiyet arasındaki X^2 (Ki-kare) testinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası OHIP-14 Puan parametrelerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi

Cinsiyet	Fonksiyonel kısıtlılık Puanı(%)		Fiziksel Ağrı Puanı(%)		Psikolojik rahatsızlık Puanı(%)		Fiziksel yetersizlik Puanı(%)		Psikolojik yetersizlik Puanı(%)		Sosyal yetersizlik Puanı(%)		Engellilik Puanı(%)	
	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası
Kadın	39(69.6)	32(57.1)	40(71.4)	38(67.8)	52(92.8)	38(67.8)	44(78.5)	39(69.6)	41(73.2)	34(60.7)	35(62.5)	29(57.9)	23(41.1)	17(30.3)
Erkek	30(53.5)	27(48.2)	33(58.9)	30(53.5)	51(91.1)	33(58.9)	33(58.9)	35(62.5)	34(60.7)	30(53.5)	32(57.1)	26(46.4)	28(50.0)	19(33.9)
P* Değeri	0.157	0.470	0.289	0.225	0.996	0.449	0.073	0.562	0.249	0.540	0.597	0.572	0.372	0.801

*: X^2 (Ki-kare) testi, $p>0.05$.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, implant destekli overdenture protezler, geleneksel tam protezlere göre yaşam kalitesini artırmaktadır. Kutkut ve ark.² tarafından konvansiyonel tam protezler ile implant destekli overdenture protezleri karşılaştıran sistematik derlemede benzer şekilde implant destekli overdenture protezlerin hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesi açısından üstün olduğunu bildirmiştir.

Ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi ölçümleri, birçok klinik çalışmada ve ağız bakımının sonuçlarını değerlendiren çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. OHIP-14 avantajı, ifadelerin diş hekimleri tarafından değil de temsili bir hasta grubundan türetilmesi nedeniyle, hastanın bakış açısından önemli kabul edilen ağız koşullarının sosyal etkilerine olan hassasiyeti artırır.¹² Bu nedenle, bu çalışmada yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için OHIP-14 kullanılmıştır.

Kronstrom ve ark.¹³ tarafından yapılan otuz üç ülkeden yüz on altı protez uzmanının katıldığı anket çalışmasına göre katılımcıların %84'ü, dişsiz mandibulada iki implant destekli overdenture protezleri tercih ettiğini bildirmiştir. Bu sebeple çalışmaya iki implant destekli mandibular overdenture proteze sahip katılımcılar dahil edilmiştir. Ayrıca çalışmanın standartizasyonu için tek implant sistemi ve protez bağlantı tipi tercih edilmiştir.

Tedavi öncesi elde ettiğimiz tüm puanlar Heydecke ve ark.'nın yaptıkları çalışmada bulunan puanlarla benzerlik göstermektedir.¹⁴ İmplant destekli overdenture protezler sonrasında gözlemlenen tüm OHIP skorlarındaki önemli düşüşler daha önce yapılmış çalışmalara uygundur.^{4,8,15} Ayrıca bizim çalışmamıza paralel olarak, Geckili ve ark.⁴ iki implant destekli mandibular overdenture protezler uygulanan bir grup hastanın tedavi öncesi ve sonrası yaşam kalitesini OHIP-14 ile inceledikleri çalışmada, katılımcıların tedavi sonrasında yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirmiştir.

Cinsiyetin yaşam kalitesine etkisine bakıldığında tedavi öncesinde ve sonrasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu

sonuç, Altay ve ark.¹⁶ implant destekli mandibular overdenture protezlerin yaşam kalitesine olan etkisini değerlendirdikleri çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Knipfer ve ark.¹⁷ fiziksel ağrının ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesinin artmasında önemli bir faktör olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmadaki OHIP-14 fiziksel ağrı skorları, geleneksel tam protezlerde (4.61±1.03) ve implant destekli overdenture protezlerde (1.41±0.73) diğer parametrelere göre daha yüksek bulunmuştur. Kutkut ve ark.² da implant destekli mandibular overdenture protezlerin daha az fiziksel ağrıya neden olduğunu ve hasta memnuniyetini ve yaşam kalitesini artırdığını bildirmiştir.

Çalışmada implant destekli mandibular overdenture protezlerle ilgili verilere katkı sağlayacak sonuçlar elde edilse de bu çalışmanın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Çalışmada, eğitim düzeyi, psikolojik ve sosyo-ekonomik durum açısından katılımcılar kontrol edilmedi; ancak bu faktörler OHIP-14 anketini etkileyebilir. Dolayısıyla, bu tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha çok sayıda katılımcının dahil edildiği uzun vadeli çok merkezli ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın limitasyonları dahilinde, geleneksel tam protezlerin yerini alan iki implant destekli overdenture protez kullanımının, tedavi sonrası yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiği sonucuna varılabilir.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Bu pilot çalışma, Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (21/04/2020 tarih ve 2020/3-13 sayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: FD, AT. Veri toplama/İşleme: AT. Veri analizi ve yorumlama: FD, AT. Literatür taraması: FD. Yazım: FD. Gözden geçirme ve düzeltme: AT.

KAYNAKÇA

1. Brånemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983;50(3):399-410.
2. Kutkut A, Bertoli E, Frazer R, Pinto-Sinai G, Hidalgo RF, Studts J. A systematic review of studies comparing conventional complete denture and implant retained overdenture. *J Prosthodont Res.* 2018;62(1):1-9.
3. Feine JS, Carlsson GE, Awad MA, et al. The McGill consensus statement on overdentures. Mandibular two-implant overdentures as first choice standard of care for edentulous patients. *Gerodontology* 2002;19(1):3-4.
4. Geckili O, Bilhan H, Bilgin T. Impact of mandibular two-implant retained overdentures on life quality in a group of elderly Turkish edentulous patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(2):233-236.
5. Gonçalves F, Campestrini VLL, Rigo-Rodrigues MA, Zanardi PR. Effect of the attachment system on the biomechanical and clinical performance of overdentures: A systematic review. *J Prosthet Dent.* 2020;123(4):589-594.
6. Cakarar S, Can T, Yaltirik M, Keskin C. Complications associated with the ball, bar and Locator attachments for implant-supported overdentures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(7):e953-e959.
7. Cristache CM, Muntianu LAS, Burlibasa M, Didilescu AC. Five year clinical trial using three attachment systems for implant overdentures. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(2):e171-e178.
8. Allen F, Locker D. A modified short version of the oral health impact profile for assessing health-related quality of life in edentulous adults. *Int J Prosthodont.* 2002;15(5):446-450.
9. Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework. *Community Dent Health.* 1988;5(1):3-18.
10. Sánchez-Siles M, Ballester-Ferrandis JF, Salazar-Sánchez N, Gómez-García FJ, Moraleja-Ruiz R, Camacho-Alonso F. Long-term evaluation of quality of life and satisfaction between implant bar overdentures and conventional complete dentures: A 23 years retrospective study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018;20(2):208-214.
11. Değirmenci K, Sabak C. Hareketli bölümlü protez kullanımının kişilerin kısa dönemdeki yaşam kalitesine olan etkisinin OHIP-14 anketi ile değerlendirilmesi: pilot çalışma. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg.* 2021;35(2):134-140.
12. Al-Omiri MK, Karasneh J. Relationship between oral health-related quality of life, satisfaction, and personality in patients with prosthetic rehabilitations. *J Prosthodont.* 2010;19(1):2-9.
13. Kronstrom M, Carlsson GE. An international survey among prosthodontists of the use of mandibular implant supported dental prostheses. *J Prosthodont.* 2019;28(2):e622-e626.
14. Heydecke G, Tedesco LA, Kowalski C, Inglehart MR. Complete dentures and oral health-related quality of life-do coping styles matter? *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32(4):297-306.
15. Heydecke G, Locker D, Awad MA, Lund JP, Feine JS. Oral and general health-related quality of life with conventional and implant dentures. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003;31(3):161-168.
16. Altay MA, Ozarslan MM, Yildirimyan N, Sindel A. What is the Impact of implant-supported mandibular overdentures on oral health-related quality of life? a retrospective study. *Clin Exp Health Sci.* 2019;9:101-106.
17. Knipfer C, Riemann M, Bocklet T, et al. Speech intelligibility enhancement after maxillary denture treatment and its impact on quality of life. *Int J Prosthodont.* 2014;27(1):61-69.

COVID-19 Hastalarının Sigara İçme Durumları ile Tiyol ve İskemi Modifiye Albumin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of the Relationship Between Smoking Status and Thiol and Ischemia Modified Albumin Levels of COVID-19 Patients

Funda EREN¹ Esra FIRAT OĞUZ¹ Salim NEŞELİOĞLU^{1,2} Rıdvan FIRAT¹

Osman İNAN³ Emin GEMCİOĞLU³ Enes Seyda ŞAHİNER³ İhsan ATEŞ³ Özcan EREL^{1,2}

ÖZ

Amaç: Sigara, solunum yolu enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve akciğer kanseri için hem başlaması hem de kötü prognozu için önemli bir risk faktörüdür. COVID-19'un ciddiyetinin sigara içme durumu ile ilişkisi hakkında net bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, COVID-19 hastalarında sigara içen, sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış olanların, mevcut oksidatif stres durumlarının ve COVID-19 hastalığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi için tiyol ve iskemi modifiye albumin (İMA) düzeylerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Araçlar ve Yöntem: PCR test sonuçlarına göre COVID-19 tanısı alan 145 gönüllü hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar kendi içinde sigara içmeyenler (grup 1, 49 hasta), sigara içenler (grup 2, 52 hasta), ve sigara içip bırakmış olanlar (grup 3, 44 hasta) olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Hastalardan tiyol ve İMA düzeylerinin ölçümü için jelli biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alınmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS yazılım programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Gruplar karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 3'ün ve grup 2 ile grup 3'ün tiyol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla, p=0.021; p=0.008). İMA düzeylerine bakıldığında da yine grup 1 ile grup 3'ün ve grup 2 ile grup 3'ün İMA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla, p=0.009; p=0.005).

Sonuç: Sigara kullanımının vücuttaki oksidan-antioksidan sistem arasındaki dengeyi bozmasının yanı sıra, sigarayı bırakmış COVID-19 hastalarında vücuttaki rejenerasyon sürecinde yine bu dengenin bozulduğu düşünülmektedir. Ayrıca COVID-19 hastalığı ile sigara kullanımı arasındaki ilişki henüz tartışmalı olsa da sigaranın bütün vücuttaki bütün sistemler üzerine olan zararlı etkileri olduğu tartışmasızdır.

Anahtar Kelimeler: antioksidan; inflamasyon; koronavirüs; oksidan; sülfhidril

ABSTRACT

Purpose: Smoking is an important risk factor for both the onset and poor prognosis for respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer. There are no clear data on the relationship of COVID-19 to smoking status. In this study, it is aimed to evaluate the thiol and ischemia modified albumin (IMA) levels of smokers, non-smokers and ex-smokers among COVID-19 patients.

Materials and methods: 145 volunteer patients diagnosed with COVID-19 according to PCR test results were included in the study. These patients were divided into three groups as non-smokers (group 1, 49 patients), smokers (group 2, 52 patients), and ex-smokers (group 3, 44 patients). Venous blood samples were taken from the patients into serum tubes for the measurement of thiol and IMA levels. All statistical evaluations were performed using SPSS software program.

Results: When the groups were compared, a significant difference was found between the thiol levels of group 1 and group 3, and between group 2 and group 3 (respectively, p=0.021, p=0.008). When the IMA levels were examined, a significant difference was found between the IMA levels of group 1 and group 3, and between group 2 and group 3 (respectively, p=0.009, p=0.005).

Conclusion: Smoking disrupts the balance between the oxidant-antioxidant system in the body, this balance is also disrupted in the regeneration process in the body in COVID-19 patients who have quit smoking. In addition, although the relationship between COVID-19 disease and smoking is still controversial, it is undisputed that smoking has harmful effects on all systems in the whole body.

Keywords: antioxidant; coronavirüs; inflammation; oxidant; sulfhydry

Gönderilme tarihi: 25.03.2022; Kabul edilme tarihi: 18.06.2022

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Ankara, Türkiye.

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

³ Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Funda Eren, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Ankara, Türkiye. e-posta: fundakarakoyunlu@gmail.com

Makaleye atf için: Eren F, Fırat Oğuz E, Neşelioğlu S, Fırat R, İnan O, Gemcioğlu E, Şahiner ES, Ateş İ, Erel Ö. COVID-19 hastalarının sigara içme durumları ile tiyol ve iskemi modifiye albumin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):337-342. DOI:10.46332/aemj.1093184

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre dünyada günlük 1.1 milyar sigara içicisi bulunmakla birlikte bu sayının 2025'e kadar 1.3 milyara ulaşacağı öngörülmektedir.¹ Tütün dumanında 5000'den fazla zararlı kimyasal madde bulunmaktadır.² Sigara solunum yolu enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve akciğer kanseri için hem başlaması hem de kötü prognozu için önemli bir risk faktörüdür.^{3,4} Sigara dumanı ve maruziyeti interlökin-8 (IL-8), TNF- α , IFN- γ , and IL1 β gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin üretimini stimüle eder ve bu aktiflenen sitokinler reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin salınımını uyarır ve mukus hipersekresyonuna ve alveoler duvar hasarına yol açar.⁵

COVID-19 hastalığının klinik seyri asemptomatik bir klinikten akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) kadar uzanabilir.⁶ Hastalık, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalığı olanlarda daha ölümcül seyretmekle birlikte, mortalite oranı %2-3 civarındadır.⁷ Hastalığın seyri sırasında sitokin üretiminin arttığı gözlenmekle beraber bu sitokin üretiminin oksidatif hasarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.⁸ Reaktif oksijen türlerinin üretimiyle oluşan oksidan durum ile vücutta buna karşı oluşan antioksidan durum arasındaki dengenin oksidan durum lehine bozulması ile oksidatif stres oluşur.⁹ COVID-19 gibi viral enfeksiyonlarda ROS artışı ve antioksidan savunma sistemlerinde azalma gösterilmiştir. Vücuttaki en önemli antioksidan gruplardan olan tiyol grupları yapısında sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir.¹⁰ Serumdaki tiyol miktarının büyük bir bölümü albumin ve diğer proteinlerden oluşurken, az bir kısmı da düşük molekül ağırlıklı sistein, gamaglutamil sistein ve glutatyon gibi moleküllerce oluşur. Fizyolojik şartlarda, tiyoller, oksidanlar aracılığıyla oksidasyon reaksiyonuna girebilir ve disülfid bağları oluşturabilir. Oluşan disülfid bağları ortamdaki antioksidanlar tarafından yeniden tiyol gruplarına indirgenebilir; böylece dinamik tiyol-disülfid dengesi korunur. Patolojik durumlarda ise bu denge bozulur.¹¹

Plazma tiyol havuzunun en önemli bileşeni olan albumin, kobalt (Co⁺²), nikel (Ni⁺²) ve bakır (Cu⁺²) gibi elementleri bağlayabilme özelliğine de sahiptir. Fakat oksidatif durumların etkisiyle yapısal değişikliğe uğrayan

albuminin metal bağlama yeteneği azalır ve iskemi modifiye albumin (İMA) adını alır.^{12,13} Normal şartlarda total albuminin %1-2'si modifiye halde bulunurken; iskemik durumlarda %6-8 oranında saptanabilir.¹⁴ İMA'nın başta akut koroner sendrom olmak üzere kronik karaciğer hastalıkları, inme gibi bir çok hastalıkta hipoksiye bağlı iskemi ve oksidatif stresi gösterebileceği öne sürülmektedir.¹⁵⁻¹⁷

Yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına göre sigara içmenin büyük olasılıkla olumsuz ilerleme ve COVID-19'un olumsuz sonuçlarıyla ilişkili olduğu sonucuna varılabilir. COVID-19'un ciddiyetinin sigara içme durumu ile ilişkisi hakkında kesin sonuçlar çıkarılması mümkün değildir.¹⁸ KOAH, diyabet ve koroner kalp hastalığı gibi altta yatan sağlık koşulları ağır vakalarda daha yaygındır. Bunlar nedensel olarak sigarayla ilişkilendirilebilse de, sigara içmenin COVID-19 şiddeti üzerindeki spesifik etkisi birbirinden ayrılabilir. Kesin değildir.¹⁸

Bu çalışmada, hastanemiz dahiliye kliniği COVID-19 polikliniğine başvuran COVID-19 hastalarından sigara içen, sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış olanların, mevcut oksidatif stres durumlarının ve COVID-19 hastalığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi için tiyol ve İMA düzeylerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya hastanemiz dahiliye COVID-19 polikliniğine başvurup PCR test sonucuna göre COVID-19 tanısı alan gönüllü hastalardan 145'i dahil edilmiştir. Bu hastalar kendi içinde sigara içmeyenler (grup 1, 49 hasta), sigara içenler (grup 2, 52 hasta), ve sigara içip bırakmış olanlar (grup 3, 44 hasta) olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Olgular arasında bilinen kronik akciğer hastalığı olanlar (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı-KOAH, astım vb) ve COVID-19 dışı pnömonisi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta grupları benzer yaş ve cinsiyette olacak şekilde seçilmiştir. Kontrol grubu ise benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı, daha önce hiç sigara kullanmamış 42 bireyden oluşturulmuştur. Çalışmada Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur. Çalışma Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.12.2021 tarih ve E1.Kurul-E1-21-2156 sayılı kararı ile onaylanmıştır ve hastalardan

“bilgilendirilmiş onam” alınmıştır.

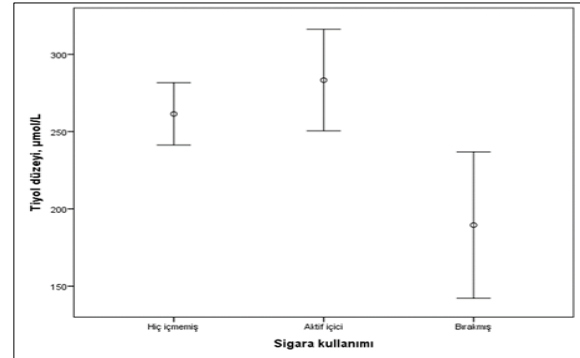
Hastalardan CRP, ferritin, tiyol ve İMA düzeylerinin ölçümü için jelli biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alınmıştır. Jelli tüpe alınan örnekler öncelikle biyokimya laboratuvarında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar -80°C 'de saklanmıştır. Daha sonra bu kan örneklerinden; CRP, ferritin, tiyol ve İMA düzeyleri çalışılmıştır. Serum tiyol düzeyleri Erel ve Neşelioğlu'nun tanımladığı spektrofotometrik ölçüm yöntemi ile,¹⁹ İMA düzeyi, Bar-Or ve arkadaşlarının tanımladığı Albuminin kobalt bağlama kapasitesi prensibinin esas alındığı yöntemle spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.²⁰ CRP ve ferritin düzeyleri Siemens Atellica Solutions (Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) cihazında ölçülmüştür.

Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov analizi yapılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı analizler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyenler için ise medyan(çeyrekler arası aralık) olarak ifade edilmiştir. Normal dağılan veriler için gruplar arasındaki farkın anlamlılık düzeyini belirlemek için tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA), normal dağılmayan veriler için ise Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) yazılım programı (v.22; IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmış ve tüm analizler için 0.05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya PCR test sonucuna göre COVID-19 tanısı alan 145 gönüllü hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar kendi içinde 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar; grup 1 sigara içmeyen 49 hasta, grup 2 sigara içen 52 hasta ve grup 3 sigara içip bırakmış olan 44 hasta olacak şekilde gruplandırılmıştır. Sigara içen hastaların yaş ortalaması 51.4 ± 13.3 , sigarayı bırakmış olan hastaların yaş ortalaması 59.4 ± 11.4 olarak, sigara içmeyen hastaların yaş ortalaması ise 49 ± 12.7 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 51.1 ± 11.4 olarak bulunmuştur. Sigara kullanan hastaların ortalama sigara kullanım süresi 23.9 ± 18.5 paket/yıl ve sigarayı içip bırakmış olanların sigara

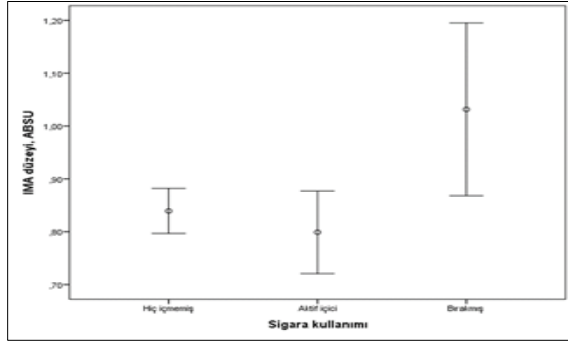
kullanım süresi ise 21.7 ± 13.7 paket/yıl olarak bulunmuştur. Sigarayı bırakanlar 4.3 ± 3.7 yıl önce sigarayı kullanmayı bırakmışlardır. Sigara içen hastaların %52'si erkek (n=27), %48'i kadın (n=25), sigarayı bırakmış olan hastaların %54'ü (n=24) erkek, %46'sı kadın (n=20) iken sigara içmeyen hastaların %61'i erkek (n=30) %39'u kadındır (n=19). Kontrol grubunun ise %53'ü erkek (n=22), %47'si kadındır (n=20). Kontrol grubu ile COVID-19 hastalarının tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (sırasıyla 375.4 ± 73.4 ; 244.7 ± 70.1 ; $p<0.001$). Ayrıca kontrol grubu ile sigara içmeyen, sigara içen ve sigara içip bırakmış olan COVID-19 hastalarının tiyol düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir (sırasıyla 375.4 ± 73.4 ; 261.4 ± 80.1 ; 283.3 ± 63.9 ; 189.5 ± 66.2 ; kontrol grubu ile diğer bütün grup karşılaştırmaları için $p<0.001$). Gruplar karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 3'ün ve grup 2 ile grup 3'ün tiyol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla, $p=0.021$; $p=0.008$) (Şekil 1).



Şekil 1. Sigara içme durumuna göre hastaların tiyol düzeylerinin karşılaştırılması

Tiyol düzeyleri sigarayı bırakmış hastalarda sigara içen ve sigara içmeyen hastalara göre daha düşüktür. Kontrol grubu ile COVID-19 hastalarının İMA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (sırasıyla 0.68 ± 0.14 ; 0.89 ± 0.16 ; $p<0.001$). Ayrıca kontrol grubu ile sigara içmeyen, sigara içen ve sigara içip bırakmış olan COVID-19 hastalarının İMA düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında kontrol grubu ile tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir (sırasıyla 0.68 ± 0.14 ; 0.84 ± 0.16 ; 0.79 ± 0.14 ; 1.03 ± 0.19 ; $p<0.001$; kontrol grubu ile diğer bütün grup karşılaştırmaları için $p<0.001$). Ayrıca grupların İMA düzeyleri değerlendirildiğinde grup 1 ile grup 3'ün ve grup

2 ile grup 3'ün İMA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla, $p=0.009$; $p=0.005$) (Şekil 2).



Şekil 2. Sigara içme durumuna göre hastaların İskemi Modifiye Albumin (İMA) düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 1. Sigara içmeyen, aktif olarak içen ve bırakmış COVID-19 hastalarının tiyol ve İMA değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (1) Ortalama±SS (n: 49)	Grup 2 (2) Ortalama±SS (n: 52)	Grup 3 (3) Ortalama±SS (n: 44)	ANOVA	Grup karşılaştırması	Post hoc p-değeri
Tiyol (µmol/L)	261.4±80.1	283.3±63.9	189.5±66.2	0.009*	1 & 2 1 & 3 2 & 3	0.892 0.021* 0.008*
İMA (ABSU)	0.84±0.16	0.79±0.14	1.03±0.19	0.005*	1 & 2 1 & 3 2 & 3	1.000 0.009* 0.005*

* $p<0.05$ olarak bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Grupların ikili karşılaştırmalarında post-hoc Bonferroni testi kullanılmıştır. Grup 1, sigara içmeyen; Grup 2, aktif olarak içen; Grup 3, bırakmış; SS, standart sapma; İMA, iskemi modifiye Albumin; ABSU, absorbans ünite

TARTIŞMA

COVID-19 hastalığının klinik seyri genetik faktörler, cinsiyet, alta yatan kronik hastalıkların varlığı gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olarak, hafif bir tablodan ölüme sonuçlanabilecek ağır tablolara kadar değişkenlik göstermektedir.²¹ COVID-19 hastalığının şiddetinin belirlenmesi için çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler başlıca; 65 yaş üstü olmak, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kanserler, kronik böbrek hastalığı ve obezite olarak sayılabilmektedir.²² Çin' de yaklaşık 45.000 vaka ile yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre COVID-19 hastaları arasındaki ölüm oranının erkeklerde kadınlara göre 2.8 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun en önemli nedenlerinden biri, erkeklerin sigara içme oranının (%52) kadınların sigara içme oranına (%2.7) göre çok daha fazla olması olarak belirtilmiştir.²³ Ancak tütün kullanımı ile COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyeti arasındaki ilişki tartışmalıdır.²⁴ Sigara dumanında tütüne

İMA düzeyleri sigarayı bırakmış hastalarda sigara içen ve sigara içmeyen hastalara göre daha yüksektir. Grup 1, grup 2 ve grup 3'de bulunan hastaların tiyol ve İMA sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur. Ferritin ve CRP testleri için gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0.589$, $p=0.261$). Ferritin için grup 1, grup 2 ve grup 3'ün medyan ve çeyrekler arası aralık değerleri sırasıyla; 111.5 (302.2), 135.5 (224.0) ve 83 (194.2) olarak bulunmuştur. CRP için ise grup 1, grup 2 ve grup 3'ün medyan ve çeyrekler arası aralık değerleri sırasıyla; 0.02 (0.13), 0.013 (0.02) ve 0.02 (0.12) olarak bulunmuştur.

özgü N-nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve aromatik aminler de dahil olmak üzere çok çeşitli kimyasal maddeler bulunmaktadır. Bu kimyasallar kanserojen olmalarının yanı sıra oksidatif strese neden olmak suretiyle serbest radikallerin oluşumunu da indükleyebilmektedir.²⁵ Vücutta redoks dengesinin bozulmasına sebep olan bu durum; başta proteinler olmak üzere lipidler, nükleik asitler ve diğer hücrel elemanlara zarar vererek toksik etkilere neden olabilmektedir. Oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ve kanserin ilerlemesinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.²⁶ Sigaranın kronik etkileri antioksidan savunma sistemlerini zayıflatabilir, sonunda uzun vadeli patolojileri ortaya çıkarabilir.^{27,28} Serbest radikallerin neden olduğu hasarı sınırlamak ancak oksidatif dengenin korunmasıyla mümkün olabilmektedir. Dolaşımdaki en önemli antioksidan olan tiyol grupları, enzimatik ve enzimatik olmayan yollar aracılığıyla, serbest oksijen radikallerinin yok edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır.^{29,30} Plazma tiyol havuzu esas olarak Albuminden kaynaklansa da, sistein, homosistein ve

glutatyon gibi birçok tiyol grubu içeren bileşik de plazmada mevcuttur. Tiyol, oksidatif stresin bir göstergesidir ve detoksifikasyon, apoptoz, sinyal yolları ve enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi için gereklidir. Anormal tiyol düzeyleri birçok inflamatuvar hastalık ile ilişkilidir.^{11,31} Bu çalışmada COVID-19 hastalarının tiyol düzeyleri sigara içme durumlarına göre değerlendirilmiştir. Buna göre sigarayı bırakmış hastalarda, sigara içen ve sigara içmeyen hastalara göre tiyol düzeyleri daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durumun, sigaranın kullanımının bırakılması ile birlikte vücuttaki hasarın ortadan kaldırılabilmesi için antioksidan olan tiyollerin tüketilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.^{32,33} Literatürde tütün kullanımı ile COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyeti arasındaki ilişki hala tartışmalıdır.²⁴ Daha önce tiyol düzeyleri ile COVID-19 hastalığının anlamlı ilişkisi gösterilmiştir.³⁴ Bu çalışmada da buna benzer şekilde; kontrol grubu ile sigara içmeyen, sigara içen ve sigara içip bırakmış olan COVID-19 hastalarının tiyol düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0.001$). Kontrol grubunun tiyol düzeyleri tüm gruplardan daha yüksek olarak gözlenmiştir. Bu durum sağlıklı kontrol grubunun bütün hasta alt gruplarından daha yüksek antioksidan düzeyi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte çalışmanın odak noktası, COVID-19 hastalarının sigara içme durumuna göre tiyol düzeylerinin araştırılmasıdır. Sigara içen ve içmeyen COVID-19 hastalarında tiyol düzeyleri karşılaştırılmış ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Albumindeki N-amino asit terminalinin, serbest radikal hasarına bağlı olarak yapısal değişikliğe uğraması ile albuminin nikel, kobalt gibi ağır metalleri bağlayabilme kapasitesi azalır. Modifiye olan bu protein iskemi modifiye albumin olarak adlandırılır. Belirgin iskemi durumlarında oksidatif hasara bağlı olarak İMA seviyeleri önemli ölçüde artabilir. Toplam serum Albumin düzeylerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturan İMA, iskemik durumlarda %8'e kadar çıkabilir. İskemik olaylar sırasında İMA düzeyinin artışının mekanizması oksidasyona bağlı serbest radikal üretiminin artışına bağlanabilir. Buradan yola çıkarak serum İMA düzeyinin oksidatif stresin sistemik bir belirteci olarak kullanılabileceği açıktır. Sigara içimi hücre

hasarına neden olan başlı başına oksidatif bir durumdur.³⁵ Çalışmamızda kontrol grubu ile sigara içmeyen, sigara içen ve sigara içip bırakmış olan COVID-19 hastalarının İMA düzeyleri değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile yapılan tüm karşılaştırmalar için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0.001$). Kontrol grubunun İMA düzeyleri tüm gruplardan daha düşük olarak gözlenmiştir. Beklenen bu durum, sağlıklı kontrol grubunun bütün hasta alt gruplarından daha düşük oksidatif strese maruz kaldığını göstermektedir. Bununla birlikte çalışmanın odak noktası, COVID-19 hastalarının sigara içme durumuna göre İMA düzeylerinin araştırılmasıdır. Sigarayı bırakmış hastalarda, sigara içen ve sigara içmeyen hastalara göre İMA düzeylerini daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu durumun sigaranın kullanımının bırakılması ile birlikte vücuttaki hasarın ortadan kaldırılabilmesi için antioksidanların tüketilmesine bağlı olarak oksidatif ürünlerin görece artmış olmasıyla ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Sigara içen ve içmeyen COVID-19 hastaları, İMA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak, sigara kullanımının vücuttaki oksidan-antioksidan sistem arasındaki dengeyi bozmasının yanı sıra, sigarayı bırakmış COVID-19 hastalarında vücuttaki rejenerasyon sürecinde yine bu dengenin bozulduğu düşünülmektedir. Ayrıca COVID-19 hastalığı ile sigara kullanımı arasındaki ilişki henüz tartışmalı olsa da sigaranın vücuttaki bütün sistemler üzerine olan zararlı etkileri olduğu tartışmasıdır.

Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Çalışma Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.12.2021 tarih ve E1.Kurul-E1-21-2156 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: FE, EFO, SN, RF, İA, ÖE, Oİ. Veri toplama/İşleme: FE, EFO, SN, RF, Oİ, ESS, EG, ÖE, İA. Veri analizi ve yorumlama: FE, EFO, SN, RF, EG, Oİ, ESS, İA, ÖE. Literatür taraması: FE, EFO, SN, RF, Oİ, EG, ESS, İA, ÖE. Yazım: FE, EFO, SN, RF. Gözden geçirme ve düzeltme: FE, EFO, SN, RF, Oİ, EG, ESS, İA, ÖE.

KAYNAKÇA

1. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, et al. Global trends and projections for tobacco use, 1990–2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. *Lancet*. 2015;385(9972):966-976.
2. Talhout R, Schulz T, Florek E, Van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(2):613-628.
3. Milner D. The physiological effects of smoking on the respiratory system. *Nurs Times*. 2004;100(24):56-59.
4. Siafakas N, Vermeire P, Pride Na, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1995;8(8):1398-1420.
5. Sarir H, Henricks PA, van Houwelingen AH, Nijkamp FP, Folkerts G. Cells, mediators and Toll-like receptors in COPD. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(2-3):346-353.
6. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-590.
7. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422.
8. Kurtuluş M, Pirim İ. COVID-19 ve Sitokin Fırtınası. *Forbes J Med*. 2020;1(3):55-60.
9. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*. 1994;344(8924):721-724.
10. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):653S-669S.
11. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-332.
12. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B12 and folic acid in patients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(8):1417-1421.
13. Żurawska-Plaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(9):819-827.
14. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes—review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(2):177-184.
15. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):216-220.
16. Cakir M, Karahan SC, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin levels in children with chronic liver disease. *Gut Liver*. 2012;6(1):92-97.
17. Reddy CB, Cyriac C, Desle HB. Role of “Ischemia Modified Albumin”(IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J*. 2014;66(6):656-662.
18. Berlin I, Thomas D, Le Faou A-L, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine Tob Res*. 2020;22(9):1650-1652.
19. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-332.
20. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000;19(4):311-315.
21. Gemcioglu E, Davutoglu M, Catalbas R, et al. Predictive values of biochemical markers as early indicators for severe COVID-19 cases in admission. *Future Virol*. 2021;16(5):353-367.
22. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S-M, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020;22(1):1-10.
23. Team E. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) China, 2020. *China CDC Wkly*. 2020;2(8):113-122.
24. Neira DP, Watts A, Seashore J, Polychronopoulou E, Kuo Y-F, Sharma G. Smoking and risk of COVID-19 hospitalization. *Respir Med*. 2021;182:106414.
25. Lymperaki E, Makedou K, Iliadis S, Vagdatli E. Effects of acute cigarette smoking on total blood count and markers of oxidative stress in active and passive smokers. *Hippokratia*. 2015;19(4):293-297.
26. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1985;311(1152):617-631.
27. Valkonen M, Kuusi T. Passive smoking induces atherogenic changes in low-density lipoprotein. *Circulation*. 1998;97(20):2012-2016.
28. Scheffler E, Wiest E, Woehrle J, et al. Smoking influences the atherogenic potential of low-density lipoprotein. *Clin Investig*. 1992;70(3):263-268.
29. Is Y, Woodside J. Antioxidant in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001;54(3):176-186.
30. Turkoglu EB, Dikci S, Çelik E, et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with central serous chorioretinopathy. *Curr Eye Res*. 2016;41(11):1489-1491.
31. Ozler S, Oztas E, Tokmak A, et al. The association of thiol/disulphide homeostasis and lipid accumulation index with cardiovascular risk factors in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2016;84(4):516-523.
32. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res*. 2014;74(3):787-796.
33. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein—thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(5):551-564.
34. Erel Ö, Neşelioglu S, Tunçay ME, et al. A sensitive indicator for the severity of COVID-19: Thiol. *Turk J Med Sci*. 2021;51(3):921-928.
35. Battal F, Tekin M, Aylanç H, et al. Serum ischemia-modified albumin levels in adolescent smokers. *Int J Adolesc Med Health*. 2018;30(1):

Median Sinir Fibrolipomatöz Hamartomu: Olgu Sunumu

Median Nerve Fibrolipomatous Hamartoma: Case Report

Seyyid Şerif ÜNSAL¹  Hatice KAPLANOĞLU²  Veysel KAPLANOĞLU³  Ayten LİVAOĞLU⁴ 

ÖZ

Sinirin fibrolipomatöz hamartomu, nadir görülen, iyi huylu, konjenital periferik sinir tümörüdür. Median sinir fibrolipomuna bağlı karpal tünel sendromu belirtileri olan olgu sunuldu. Otuz bir yaşında erkek hasta son dört yıldır sağ elinde ortaya çıkan, son altı ayda ilerleyen, 1,2,3,4. parmağın radial taraf yarısında uyuşma, gece uykudan uyandıran ağrı ve uyuşukluk hissi ile başvurdu. Hastaya elektromiyografi, ultrasonografi ve sağ el manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. El MRG'sinde, median siniri tutan ve kablo görünümü veren lezyon izlendi. Operasyona alınan hastaya kitle boyunca median sinire gevşetme ve sinirin çevresindeki yağlı dokunun bir kısmına eksizyon yapıldı. Biyopsi bulguları fibrolipomatöz hamartomu ile uyumluydu.

Anahtar Kelimeler: fibrolipomatöz hamartom; karpal tünel sendromu; median sinir; MRG; tümör

ABSTRACT

Fibrolipomatous hamartoma of the nerve is a rare, benign, and congenital peripheral nerve tumor. A case with symptoms of carpal tunnel syndrome due to median nerve fibrolipoma were presented. The patient was a 31 years old male and his right side was affected. There was numbness in the 1st, 2nd and 3rd fingers and radial side of the 4th finger, pain awakening from sleep at night, and thenar atrophy. His complaints have been present for four years and have progressed in the last six months. Electromyography, right hand ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI) were performed on the patient. In the hand MRI, a lesion involving the median nerve and giving a cable appearance was observed at the wrist level. During the operation, the median nerve was relaxed throughout the mass and some of the fatty tissue around the nerve was excised. Biopsy findings were compatible with fibrolipomatous hamartoma.

Keywords: carpal tunnel syndrome; fibrolipomatous hamartoma; median nerve; MRI; tumor

Gönderilme tarihi: 19.12.2021; Kabul edilme tarihi: 18.03.2022

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Hatice Kaplanoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. e-posta: hatice.altinkaynak@yahoo.com.tr

Makaleye atf için: Ünsal SŞ, Kaplanoğlu H, Kaplanoğlu V, Livaoğlu A. Median sinir fibrolipomatöz hamartomu: olgu sunumu. Ahi Evran Med J. 2022;6(3):343-346. DOI:10.46332/aemj.1038645

GİRİŞ

Nöral fibrolipoma, fibrolipomatöz hamartoma (FLH) olarak da bilinen periferik sinirin nadir görülen, yavaş büyüyen ve benign bir tümördür.¹ Çoğunlukla genç hastalarda ve median sinirde meydana gelir.¹ Hamartom sinirsel elemanların arasına infiltre olup çevresel olarak sinirleri komprese eder ve bir tür kompartman sendromuna(KTS) neden olur.¹ En sık üst ekstremitte ve median siniri tutar. Radial, ulnar, siyatik, plantar sinirler de tutulmaktadır.¹ Mesleki aktiviteler ve elin sürekli kullanımı KTS gelişimini tetikler.² Ancak median sinir parezisi de mümkündür. Makrodaktili ile ilişkili olduğu da öne sürülmüştür.³

Sunulan olguda median siniri tutan nadir görülen FLH nedeni ile KTS'ye benzer yakınmaları olan olgunun MRG ve histopatolojik bulgularını tanımlıyoruz.

VAKA SUNUMU

Otuz bir yaşında erkek hasta, on yıldır elektrik tesisatçısı olarak çalışmaktadır. Dört yıl önce başlayan ve giderek artan sağ el radial 3.5 parmakta (1.2 ve 3. parmağın tamamı, 4. parmağın radial yarısı) uyuşma, gece uykudan uyandıran ağrı şikayetleri tanımlıyor. İki yıl önce fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine başvuruyor ve steroid enjeksiyonu uygulanmış. Enjeksiyon sonrası şikayetlerinde gerileme görülmüş. Son 6 ay içinde şikayetlerinde artma ve tenar bölgede atrofi ortaya çıkmış. KTS ön tanısı ile EMG laboratuvarına yönlendirilmiş. Ağır düzeyde KTS olarak raporlanmış ve ortopedi polikliniğine refere edilmiştir.

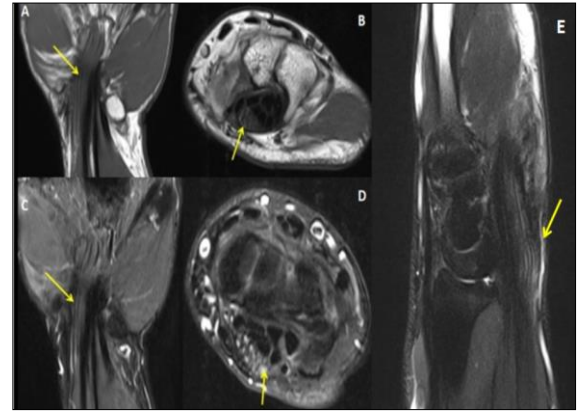
Hastanın yakınmaları KTS ile uyumluydu. Fizik muayene nede sağ el tenar bölgede atrofi, sağ el radial 3.5 parmakta hipostezi gözlemlendi. Phalen testi ve Durkan testi pozitif bulundu. Transvers karpal ligamanın proksimalinde Tinnel testi pozitif olması üzerine median sinir trasesinde kitle veya başka patoloji olabileceği düşünülerek US ve MRG önerildi.

Yapılan yüzeysel US incelemesinde; Sağ el bileği volar yüzde hiperekoik yağ doku ile çevrili hipoeoik yuvarlak sinirler izlendi(resim 1). Doppler US' de kanlanma saptanmadı.



Resim 1. Sağ el bileği volar yüzde hiperekoik yağ doku(siyah ok) ile çevrili, hipoeoik yuvarlak sinirler(beyaz ok) izleniyor.

MRG' de; T1 ağırlıklı yağ baskısız koronal görüntü (resim 2A) ve aksiyal görüntüde (resim 2B); araya giren hiperintens (yağlı) alanlar ve intermediate sinyal özelliğinde hipertrofiye yumuşak doku; koronal (resim 2C), aksiyal (resim 2D) ve sagittal (resim 2E) T2 ağırlıklı görüntülerde karpal tünel içinde distale doğru genişleyerek metakarp başlarına kadar devam eden, fleksör tendonları mediale doğru yaylandıran, ara sinyal intensitesinde, sinir fasiküllerinden ve araya giren baskılanmış yağdan oluşan hipertrofiye yumuşak doku saptandı.



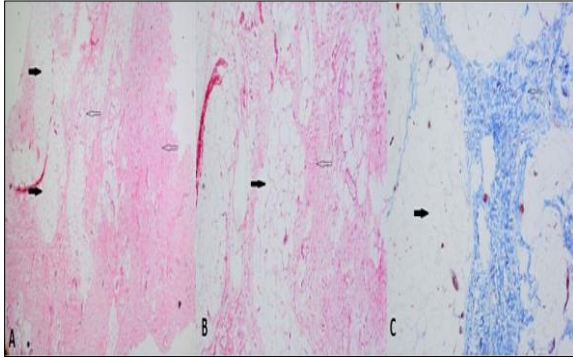
Resim 2. T1 ağırlıklı yağ baskısız koronal görüntü (A) ve aksiyal görüntüde (B); hiperintens (yağlı) alanlar ve intermediate sinyal özelliğinde hipertrofiye yumuşak doku(sarı ok), koronal (C) ve aksiyal (D), sagittal (E) yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde karpal tünel içinde distale doğru genişleyip metakarp başlarına kadar devam eden, ara sinyal intensitesinde sinir fasiküllerinden ve baskılanmış yağdan oluşan hipertrofiye yumuşak doku(sarı ok) saptandı.

Hasta wide awake anestezi altında steril boyanma ve örtünmeden sonra ameliyata alındı. El bileğinden başlayarak tenar krizin ulnarında kalacak şekilde yapılan kesi sonrası karpal tünele ulaşıldı ve gevşetildi. Median sinir eksplere edildi. Median sinirin fuziform şekilde genişlediği görüldü. Sinirin çevresindeki yağlı dokunun bir kısmı eksize edildi. Fasiküller arasına yaygın olarak dağılan dokuya dokunulmadı(resim 3). Sinir kılıfından biyopsi alındı.



Resim 3. Median sinirde fibrolipomatöz hamartomun operasyon görüntüsü.

Kesi yeri yıkama ve sonrası sütüre edilerek ameliyat sonlandırıldı. Histopatolojik incelemede; fibroblastik proliferasyon içeren kollajenize bantlar ile ayrılmış matür yağ hücrelerinin oluşturduğu fibroadipöz dokular izlendi (resim 4A, B, C).



Resim 4. A. Fibrokollajenize bantlarla (beyaz ok) ayrılmış matür yağ doku (siyah ok) (HEX4); B. Fibroblastlar içeren kollajenize bantlar (beyaz ok) ve matür yağ hücreleri (siyah ok) (HEX10); C. Fibrokollajenize bantlar (beyaz ok) ile ayrılmış matür yağ hücreleri (siyah ok) (MTKx10).

Hastanın ameliyat sonrası yapılan poliklinik kontrollerinde şikayetlerinde belirgin düzeyde iyileşme izlendi. Hastadan gönüllü onam formu alınmıştır.

TARTIŞMA

Nöral fibrolipom, lipofibromatöz hamartom veya perinöral lipom olarak da bilinen intranöral lipom, sinir dokusu ile karışmış hipertrofiye fibrofatty dokudan oluşan iyi huylu bir kitledir.⁴ Histopatolojik olarak, tümör sinirin fibrofatty genişlemesi ile karakterizedir, genellikle sinir tabakası ile sınırlanır. Tek tek sinir demetlerini çevreleyen ve sıkıştıran masif epinöral ve perinöral fibrozis görülür.²

Etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkili olduğu düşünülmektedir. Ço-

cuklarda anormal fleksör retinakulum gelişimi, travma öyküsü ve kronik sinir inflamasyonu gibi birkaç etyolojik faktör öne sürülmüştür. Üçüncü dekadadan önce ortaya çıkmaktadır, bununla birlikte beşinci dekadada da tanı alan olgular bildirilmiştir. Erkek ve kadınlarda eşit olarak görülmektedir.⁵

En sık median sinir ve dalları tutulur, bunu radial ve ulnar sinir, ayağın dorsal tarafındaki sinirler ve brakial pleksus izler.¹ En sık ön kol distali, el bileği, avuç içinde bir sinirin dağılımına uyan yumuşak, hareketli, yavaş büyüyen ve sıklıkla asemptomatik kitle şeklinde ortaya çıkar.⁶ En yaygın klinik bulgu nöral elemanların sıkışmasına bağlı oluşan duyuusal ve motor semptomlardır.¹ Kompresyon nöropatisi, ağrı, hassasiyet, azalmış his, parestezi ve halsizlik, tenar bölgede motor zayıflık gibi semptomlara yol açar. Bununla birlikte, FLH yavaş progresif bir lezyondur ve KTS bu tümörün geç bir komplikasyonudur.⁴ Bu hastalığa bağlı olarak tutulan anatomik bölgenin fokal devliği görülebilmektedir. Makrodaktili, median sinir tutulumu olan olguların üçte ikisinde görülür.²

Sonografik bulgular, histolojik bulgulara karşılık gelen ekojenik yağ dokusu ile çevrili düz, yuvarlak, kalınlaşmış hipoekoik veya anekoik fasikülleri gösterir. Renkli Doppler'de intralezyonel akım görülmez.⁶ FLH'nin MRG bulguları patognomonik olup ve biyopsiye olan gereksinim azalmıştır. MRG'de; Genişlemiş sinir kılıfı içinde fibröz ve yağlı doku ile ayrılmış ve çevrelenmiş serpentin sinir fasiküllerinden oluşmaktadır.¹ Sinir tamamen fuziform olarak kalınlaşmıştır. Fasiküller; T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek, T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu gösteren ve homojen dağılan yağ dokusu içinde bulunurlar. Bu patognomonik bulgular; aksiyel imajlar için 'kablo benzeri', koronal imajlar için 'spagetti benzeri görünüm' olarak ifade edilmektedir. Enine kesitler, yağ dokusu içinde bazı sinir demetlerini ayıran ince hipointens septayı gösterir, buna "lotus işareti" denir.⁶

Unilokal fusiform sinir büyümesinin ayırıcı tanısını FLH, sinir kılıfı içindeki lipomlar, segmental veya pleksiform nörofibromatozis oluşturur. FLH, sinir kılıfı içindeki normal sinir demetlerini yerinden çıkaran ve sıkıştıran karakteristik fokal kitleler olan lipomlardan ayırt edilebilir.¹

Segmental ve pleksiform nörofibromatozisten yağ içermemesi ve yumuşak dokunun sinyal özelliklerine sahip olması ile ayırt edilirler.¹

Tedavi konservatif yaklaşımdır. Tutulan sinirin eksize edilmesi, fibrofatty kılıfın dekompresyonu ve küçültülmesi, nöral elemanların mikrocerrahi diseksiyonu ya da asemptomatik hastalar için hiçbir tedavi uygulanmaması öneriler arasındadır.⁵

Fibrolipomatöz hamartom nadir de olsa periferik sinir tümörlerinin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Hastadan gönüllü onam formu alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: SSÜ. Veri toplama/İşleme: SSÜ, AL. Veri analizi ve yorumlama: HK, VK. Literatür taraması: HK, VK. Yazım: HK, SSÜ. Gözden geçirme ve düzeltme: VK. Danışmanlık: HK, AL.

KAYNAKÇA

1. Bansal A, Verma A, Mourya C. Fibrolipomatous hamartoma of median nerve: A rare cause of carpal tunnel syndrome and macrodactyly. *J Orthop Allied Sci.* 2015;3(2):63-64.
2. Gündoğmuş CA, Bugdaycı O, Arıbal ME. Ultrasound and MRI features of lipomatosis of the median nerve: A case study. *Marmara Med. J.* 2018;31(3):126-129.
3. Mishra B, John JR, Tripathy S, Sharma RK. Median Nerve Lipofibrohamartoma: A Treatment Dilemma. *World J Plast Surg.* 2017;6(3):399-401.
4. Agrwal D, Sudhamani S, Manthan P, Loungani L. Fibrolipomatous hamartoma of ulnar nerve: a rare case report. *IOSR Journal Of Pharmacy.* 2015;5(11):1-3.
5. Taketo Okubo, Tsuyoshi Saito. Intraneural lipomatous tumor of the median nerve. *Int J Surg Case Rep.* 2012;3(9):407-411.
6. Bhuyan MH, R. K. Bhuyan, Borgohain M, Baruah M. MRI Diagnosis of Two Cases of Fibrolipomatous Hamartoma of the Median Nerve with Histopathological Correlation. *J. Evol. Med. Dent.* 2015;4(64):11275-11280.