

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Aralık 2022, Cilt:13 Sayı:4





TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Editors in Chief / Baş Editörler

Mustafa ALTINBAS, Prof Dr

Serdar GUNAYDIN, Prof Dr

Associate Editor / Yardımcı Editörler

Orhan Eren GUNERTEM, Dr

Ozlem DOGAN, Dr

Editorial Board/ Editörler Kurulu

Berkant OZPOLAT, Prof Dr

Mehmet ILERI, Prof Dr

Fevzi TORAMAN, Prof Dr

Hatice Gul HATIPOGLU, Prof Dr

Bulent OZKURT, Prof Dr

Elvan ISERI, Prof Dr

Zubeyde NUR, Prof Dr

Isil OZKOCAK, Prof Dr

Kanat OZISIK, Prof Dr

Erkan DIKMEN, Prof Dr

Zeliha Gunnur DIKMEN, Prof Dr

Hakan TUZ, Prof Dr

Tolga Resat AYDOS, Associate Prof

Tayfun IDE, DVM

Berrin GUNAYDIN, Prof Dr

Gokturk FINDIK, Prof Dr

Koray AYDOGDU, Dr

Salih CESUR, Associate Prof

Mehmet GUMUS, Prof Dr

Esin AKBAY, Dr

Levent CANSEVER, Doç Dr

Al Baran BUDAK, Doç Dr

Hakan AKBULUT, Prof Dr

Mustafa PAÇ, Prof Dr

Haydar ŞAHİNOĞLU, Prof Dr

Akın KAYA, Prof Dr

Gonca AKBULUT, Prof Dr

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

General Coordinator / Genel Koordinatör

Cihan SEVİM

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayın İdare Merkezi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

dntortadoguyayincilik.com

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Aralık 2022, Cilt: 13, Sayı: 4 Üç Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/tjcl/>



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Kevin McCUSKER, Prof Dr, (USA)

Terrence GOURLAY, Prof Dr, (England)

Youry OSTROVSKY, Prof Dr, (Belarus)

Konstadinos PLESTIS, Prof Dr. (Greece)

Nikos KOSTOMITSOPOULOS, MD, (Greece)

Quirino PIACEVOLI, Prof Dr, (Italy)

Mustafa CIKRIKIOGLU, Prof Dr, (Switzerland)

Ingp KUTSCHKA, Prof Dr, (Germany)

Thomas MODINE, Prof Dr, (France)

Thomas HIRNLE, Prof Dr, (Poland)

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Aydın ACAR (Ankara)

Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)

Nermin AKDEMİR (Sakarya)

Ramazan AKDEMİR (Sakarya)

Murat ALBAYRAK (Ankara)

Didem ALİFENDİOĞLU (Kırıkkale)

Murat ALTAY (Ankara)

Mustafa ALTAY (Ankara)

Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)

Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)

Koray AYDOĞDU (Ankara)

Özlem Gül UTKU (Kırıkkale)

Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)

Lütfü BEKAR (Çorum)

Rasim BENGİ (Çorum)

Serap BİBEROĞLU (Karabük)

Murat BOZLU (Mersin)

Salih CESUR (Ankara)

İsmail CEYHAN (Ankara)

Mehmet ÇİTİRİK (Ankara)

Selim ÇOLAK (Kırıkkale)

Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)

Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)

Seher DEMİRER (Ankara)

Turgut DENİZ (Kırıkkale)

Adem İlkay DİKEN (Çorum)

Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)

Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)

Mete DOLAPÇI (Çorum)

Koray DURAL (Kırıkkale)

Can ERGİN (Ankara)

Salim ERKAYA (Ankara)

Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)

Göktürk FİNDİK (Ankara)

Metin GÖRGÜ (Bolu)

Ümit GÖRKEM (Çorum)

Ülker GÜL (Antalya)

Osman GÜLER (Ankara)

Serdar GÜLER (Çorum)

Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)

Yunus GÜRBÜZ (Ankara)

Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)

Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)

Eyüp HORASANLI (Ankara)

Mehmet İBİŞ (Ankara)

Mehmet İLERİ (Ankara)

Erdem KARABULUT (Ankara)

Serdar KARACA (Ankara)

Asım KALKAN (Rize)

Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)

Göksal KESKİN (Ankara)

Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)

Mitat KOZ (Ankara)

Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)

Suna OĞUZOĞLU (Ankara)

Mustafa ÖĞDEN (Kırıkkale)

Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)

Muhit ÖZCAN (Ankara)

Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)

Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)

Adem ÖZKARA (Çorum)

Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)

Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)

Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)

Mustafa PAÇ (Ankara)

Cem Kaan PARSAK (Adana)

Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)

Remzi SAĞLAM (Ankara)

Meral SAYGUN (Kırıkkale)

Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)

Mehmet ŞAHİN (Isparta)

Dilek ŞENEN (Antalya)

İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)

Neriman ŞENGÜL (Bolu)

Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)

Özgür TATLI (Trabzon)

Selami Koçak TOPRAK (Ankara)

Mehmet TÜRKER (Sakarya)

Serhat ÜNAL (Ankara)

Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)

Özge VERGİLİ (Kırıkkale)

Aydın YAĞMURLU (Ankara)

Bülent YALÇIN (Ankara)

Soner YAVAŞ (Ankara)

Neziha YILMAZ (Yozgat)

Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)

Sinan ZEHİR (Çorum)

Tevfik ZİYPAK (Erzurum)

İbrahim DOĞAN (Ankara)

Tuğba SARI (Denizli)

INDEX

İÇİNDEKİLER

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

Selçuk üniversitesi meram tıp fakültesi sağlık çalışanlarında fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların.....433 **roma iii kriterleri eşliğinde sıklığı ve birlikteliğinin belirlenmesi**

Determination of functional gastrointestinal disorders in selcuk university meram faculty of medicine health workers according to rome iii criteria

Erkan Kayıkçıoğlu, Ali Demir

P dalga dispersiyonu ve P dalgası süresi parametrelerinin CHA2DS2-VASc Skoru ile bağımsız ilişkisi.....439

Independent association of P-wave dispersion and P-wave duration parameters with CHA2DS2-VASc value

Bülent Deveci, Mehmet ARSLAN, Hasan Bozkurt

Evaluation of primary biochemical parameters and vitamin D in Covid-19.....444

Covid 19'da öne çıkan biyokimyasal parametrelerin ve D vitamininin değerlendirilmesi

Elif Menekşe, Muhammed Emin Düz, Aydın Balcı, Mustafa Durmaz

Koroner arter baypas cerrahisine giden hastalarda asemptomatik ciddi karotis arter darlığı tedavi yönetimi: klinik analiz.....451

Management of asymptomatic severe carotid artery stenosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery: clinical analysis

Kaan Kaya, Ufuk Mungan

Serum gamma glutamiltransferaz seviyesi stabil koroner arter hastalarında koroner kollateral dolaşımın belirleyicisi olabilir mi?.....456

Could serum gamma glutamyltransferase level be a predictor of coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease?

Sebahat Tekeli Şengül, Betül Banu Karasu, Erol Kalender, Özcan Özeke

Association between serum MFG-E8 levels and coronary severity index in patients with acute coronary syndrome.....463

Akut koroner sendrom hastalarında koroner arter hastalığı ciddiyeti ile serum MFG-E8 düzeyleri arasındaki ilişki

Orhan Karayigit, Serdar Gökhan Nurkoc, Funda Basyigit

COVID-19 Hastalarında Uzun Dönem Komplikasyonlar ve Risk Faktörleri.....470

Long-Term Complications and Risk Factors in COVID-19 Patients

Tuğba YANIK YALÇIN, Yağmur KURTULUŞ, Enis Hikmet ÖZMERT, Alara KOCABIÇAK, Ada KARADEMİR, Defne SOYDAŞ, Zülfü Can BALCI, Mustafa Kaan ÇELİK, Elif DURUKAN

Skafoid kırıklarında Elixhauser ve Charlson Komorbite İndekslerini Kaynamama Riskini Değerlendirmede Kullanabilir miyiz?.....476

Can We Use the Elixhauser and Charlson Comorbidity Indices to Assess Nonunion Risk in Scaphoid Fractures?

Deniz Gürler

Demodikosis hastalarında klinik özellikler, hastalık şiddeti ve yüz bakım alışkanlıkları.....482

Clinical features, disease severity, and facial care habits of demodicosis patients

Ayşe Tunçer Vural

The comparison of staples and prolene suture for wound closure in total knee arthroplasty patients: a retrospective cohort study.....490

Total diz artroplastisi sonrası yara kapamada stapler ile prolen sütünün karşılaştırılması: Retrospektif kohort çalışması

Zekeriya Ersin Çelen

INDEX

İÇİNDEKİLER

Echocardiographic Evaluation of Aortic Elasticity Parameters in Obesity-Prone Young Adults.....495

Obeziteye Yatkın Genç Erişkinlerde Aort Elastisite Parametrelerinin Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Erol Gürsoy, Bengül Gürsoy, Samir Adıgözelzade, Ardi Rreka, Mustafa Köklü, Uygur Çağdaş Yüksel, Murat Çelik

Long-Term Consequences Of Intensive Care Patients Diagnosed With COVID-19 Infection After Hospital Discharge.....503

COVID-19 Enfeksiyonu Tanısı Konan Yoğun Bakım Hastalarının Hastaneden Taburcu Sonrası Uzun Vadeli Sonuçları

Yücel Gültekin, Zerrin Özçelik

Evaluation of Blood Transfusion Need in Hospitalized Covid-19 Patients*.....508

Covid-19 pandemi öncesi ve sonrası kan transfüzyon verilerinin karşılaştırılması

Dudu Berrin Günaydın, Azer İlbengü Kaptan, Şeniz Göral, Zühre Kaya, Asiye Uğraş Dikmen, Murat Dizbay, Özlem Güzel Tunçcan

Küçük hücreli akciğer kanserinde glutatyon S-transferaz polimorfizmlerinin araştırılması.....513

Investigation of glutathione S-transferase polymorphisms in small cell lung cancer

Semih Kunak

Our experience about HELLP syndrome in intensive care unit.....518

Yoğun bakım ünitemizde HELLP sendromu deneyimlerimiz

Fatma İrem Yeşiler*, Behiye Deniz Kosovalı, Tülay Tunçer Peker, Menekşe Özçelik, Mustafa Necmettin Ünal, Mustafa Kemal Bayar

Heart rate variability is affected in young adult celiac patients, indicating autonomic dysfunction and.....525 increased cardiovascular risk

Genç yetişkin çölyak hastalarında bozulmuş kalp hızı değişkenliği otonomik bozukluk ve artmış kardiyovasküler risk

Kader Eliz Sahin, Sezen Bağlan Uzunget

Papiller Tiroid Kanserli Hastalarda Preoperatif Santral Lenf Nodu Metastazının Öngörücüsü Olarak Glikoz-Lenfosit Oranı.....534

Glucose-Lymphocyte Ratio (GLR) as a Predictor of Preoperative Central Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancer

Ertuğrul Gazi Alkurt, Semir Turhan, Fatih Şahin, Berksun Tutan

Our Carotid Endarterectomy Experiences with Regional Anesthesia.....540

Rejyonel Anestezi Altında Karotis Endarterektomi Tecrübemiz

Serkan Mola, Gokay Deniz, Emre Yasar, Seda Kurtbeyoglu, Alp Yıldırım, Ece Ayla Celikten

Miyokardit hastalarının genel özellikleri ve 10 yıllık mortalite sonuçları: Retrospektif gözlemsel çalışma.....545

General characteristics and long-term follow-up results of patients with myocarditis: A retrospective observational study

Erol Gürsoy

The effects of different doses of amantadine on lung tissue in lower extremity ischemia reperfusion injury in rats.....551

Sıçanlarda alt ekstremitte iskemi reperfüzyon hasarında farklı amantadin dozlarının akciğer dokusu üzerine etkileri

Nevcihan Şahutoğlu Bal, Ayça Taş Tuna, Ali Bal, Onur Palabıyık, Özcan Budak, Hüseyin Çakıroğlu, Sezen İrmak Gözükara

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Toraks duvarı rezeksiyonunun ilginç komplikasyonu: karaciğer herniasyonu.....558



Interesting complication of thoracic wall resection: liver herniation

Deniz Kaygusuz, Leyla Nesrin ACAR, Selim Şakir Erkmek GÜLHAN

■ Orijinal Makale

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Sağlık Çalışanlarında Fonksiyonel Gastrointestinal Bozuklukların Roma III Kriterleri Eşliğinde Sıklığı ve Birlikteliğinin Belirlenmesi

Determination of functional gastrointestinal disorders in selcuk university meram faculty of medicine health workers according to rome iii criteria

Erkan Kayıkçıoğlu*¹ , Ali Demir² 

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji B.D. Isparta, Türkiye.

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji B.D. Konya, Türkiye.

Öz

Amaç: Yapılan çalışmalar, fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların prevalansının, bölgelere ve sorgulama kriterlerine göre değişiklik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bunlardan yola çıkarak, ülkemizin orta-anadolu kesiminde geniş bir popülasyonu içine alan bölgemizde, yeni ve en son ortaya çıkan Roma III kriterleri ile fonksiyonel özofageal gastrointestinal bozuklukların sıklığı ve birlikteliğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bireylere Roma III kriterlerinin tamamını içeren anket formu dağıtıldı. Bireylerden anlayabildikleri tüm soruları cevaplandırmaları istendi, anlayamadıkları soru veya sorular için çalışmaya katılan kişilere açıklamalarda bulunuldu. Bulgular ortalama \pm standart sapma ve % oranıyla gösterildi. Verilerin değerlendirilmesinde ki-kare pearson testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza SÜMTF hastanesinde görev yapmakta olan 286 sağlık çalışanı

dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilenlerin 177'si doktor, 109'u sağlık memuru ve hemşire idi. Doktorların 72'si (% 40,7) kadın, 105'i (%59,3) erkek, yardımcı sağlık personelinin 91'i (% 83,5) kadın, 18'i (%16,5) erkek idi. Erkeklerin yaş ortalamaları $26,54 \pm 3,89$, kadınlarınki $27,54 \pm 5,18$, tüm gönüllülerin yaş ortalamaları ise $27,11 \pm 4,69$ idi. Çalışmaya katılan gönüllülerde fonksiyonel özofageal bozukluk (FÖB) sıklığı % 11,2, fonksiyonel gastroduodenal bozukluk (FGDB) sıklığı % 26,2, fonksiyonel barsak bozuklukları (FBB) sıklığı %45,1, fonksiyonel anorektal bozuklukların sıklığı % 11,5 bulundu. FÖB ve FGDB birlikteliği 16 kişide (% 5,5), FÖB ve FBB birlikteliği 16 kişide (%5,5), FGDB ve FBB 76 birlikteliği 23 kişide (% 8,0), FGDB ve FDB birlikteliği 11 kişide (% 3,8), FBB ve FDB birlikteliği 13 kişide (% 4,5), FÖB, FGB ve FBB birlikteliği 9 kişide (% 3,1), FGB, FBB ve FDB birlikteliği 7 kişide (% 2,4), FÖB, FGDB, FBB ve FDB tümünün birlikteliği ise 2 kişide (% 0,7) görüldü. Alt gruplar incelendiğinde, 14 kişide (% 4,9) fonksiyonel dispepsi (FD) ve irritabl barsak sendromu (İBS) birlikteliği mevcuttu.

Sonuç: Bizim ROMA III kriterlerine göre yaptığımız bu çalışmada, sorgulamaya aldığımız popülasyon, genç yaşta sağlık çalışanları idi. Fonksiyonel özofagus bozukluklarının büyük bir kısmını fonksiyonel yanma (heartburn) teşkil etmekteydi. Fonksiyonel gastroduodenal bozuklukların büyük çoğunluğu fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel dispepsinin de büyük çoğunluğu post-prandiyal distress (sıkıntı) sendromuydu. İBS en sık miks, daha sonra konstipasyon dominant idi. Sonuçta bu çalışma ülkemizde tüm fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların alt başlıklarıyla birlikte prevalansını ve beraberliklerini Roma III kriterleri ile ortaya koyan bir çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Roma III kriterleri, Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar

Sorumlu Yazar*: Erkan Kayıkçıoğlu, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji B.D. Isparta, Türkiye.

E-posta: drkayikcioglu@yahoo.com

Orcid:0000-0002-7401-5446

Doi: 10.18663/tjcl.788057

Geliş Tarihi: 30.08.2020 Kabul Tarihi: 07.09.2022

Abstract

Aim: Studies reveal that the prevalence of functional gastrointestinal diseases may vary according to regions and interrogation criteria. Based on these, we investigated the frequency and coexistence of functional esophageal gastrointestinal disorders in our region, which includes a large population in the middle-Anatolian part of our country, with the new and latest Rome III criteria.

Material and Method: A questionnaire form including all Rome III criteria was distributed to the individuals. Individuals were asked to answer all questions that they could understand, and explanations were given to the study participants for questions that they could not understand. Results were expressed as mean \pm standard deviation and %. Chi-square Pearson test was used in the evaluation of the data. $p < 0.05$ was accepted as significance level.

Results: Of those included in the study, 177 were doctors, and 109 were health officers and nurses. 72 (40.7%) of the doctors were female, 105 (59.3%) were male, 91 (83.5%) of the assistant health personnel were female and 18 (16.5%) were male. The mean age of men was 26.54 ± 3.89 , that of women was 27.54 ± 5.18 , and the mean age of all volunteers was 27.11 ± 4.69 . The frequency of functional esophageal disorder (FOD) in the volunteers participating in the study was 11.2%, the frequency of functional gastroduodenal disorder (FGDD) was 26.2%, the frequency of functional bowel disorders (FBB) was 45.1%, and the frequency of functional anorectal disorders was 11.5%. Co-occurrence of FLD and FGDB was found in 16 (5.5%) individuals, the association of FLD and FDD in 16 individuals (5.5%), FGDB and FGDB co-occurrence in 23 individuals (8.0%), FGDB and FDD association in 11 individuals (3%, 8), FBB and FDB coexistence in 13 individuals (4.5%), FMD, FGB and FBD coexistence in 9 (3.1%), FGB, FBB and FDB coexistence in 7 (2.4%), FÖB, FGDB, The coexistence of all FBB and FDB was observed in 2 patients (0.7%). When subgroups were analyzed, functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) coexisted in 14 (4.9%) subjects.

Conclusions: In this study, which we conducted according to the ROMA III criteria, the population we questioned was young healthcare workers. Functional heartburn constituted the majority of functional esophageal disorders. The majority of functional gastroduodenal disorders were functional dyspepsia, and the majority of functional dyspepsia was post-prandial distress syndrome. IBS was most commonly mixed, followed by constipation dominant. In conclusion, this study is a study that reveals the prevalence and associations of all functional gastrointestinal disorders with their subtitles in our country, according to Rome III criteria.

Key words: Rome III criteria, Functional gastrointestinal disorders

Giriş

Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar, herhangi bir yapısal ya da biyokimyasal patoloji olmaksızın, çeşitli kombinasyonlarda, kronik ve tekrarlayıcı gastrointestinal semptomları içeren bir sendromdur (1). Bugüne kadar, bu grup hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılmasında çeşitli kriterler geliştirilmiş ve bunlardan en sık kullanılanı Roma kriterleri olmuştur. Esasında bu hastalıkların tanısı, hem organik nedenlerin dışlanması, hem de bu kriterlerin sorgulanması ile konulmaktadır. Roma kriterleri, bu grup hastalıklar için daha pratik, güvenli ve kullanılabilir hale getirilmek için zamanla modifiye edilmiştir. Roma, Roma II ve en son 2006' da Roma III kriterleri yayınlanmıştır (2). Roma III kriterlerinde tanımlanan fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar Tablo 1' de gösterilmiştir. Bu kriterler sadece hastalara tanı koymada değil, bu hastalıkların toplumda sıklığını araştırmada da yaygın olarak kullanılmıştır. Çünkü toplumda fonksiyonel gastrointestinal

bozuklukların prevalansı her zaman ilgi ve araştırma konusu olmuştur. Bu konuda Roma II kriterleriyle yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Prevalans ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda fonksiyonel dispepsi, irritabl barsak sendromu gibi daha spesifik ya da gastrointestinal yolun daha lokalize fonksiyonel hastalıkları sorgulanmıştır. Oysa fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların tümünün sorgulandığı ya da overlapping şeklinde tanımlanan birliktelikleri araştıran çalışmalar yeterli değildir. Wang ve arkadaşları, Roma III kriterleri ile yaptıkları çalışmada, fonksiyonel dispepsi oranını % 15,2, irritabl barsak sendromu oranını % 10,9, her ikisinin birlikteliğini de (overlapping) % 5 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada overlapping olan hastalarda, yalnız fonksiyonel dispepsili hastalara göre, post-prandiyal dolgunluk ve dispeptik semptom skorunun da daha şiddetli olduğu ortaya çıkmıştır (3). Bu konuda Japonya' da ayaktan tedavi edilen hastalar üzerinde, tüm fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların Roma II kriterleri sorgulanarak araştırıldığı çalışmada, yaklaşık % 40 oranda

overlapping-multipl fonksiyonel gastrointestinal bozukluk birlikteliği ortaya konulmuştur (4). Ayrıca yapılan çalışmalar, fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların prevalansının, sorgulama kriterlerine göre de değişiklik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Şöyle ki; Avusturalya populasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada; Roma I kriterleri ile yapılan sorgulamada, Roma II'ye göre fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel konstipasyon, şişkinlik, fonksiyonel diyare ve fonksiyonel abdominal ağrı oranının daha yüksek bulunduğu, tersine Roma II ile yapılan sorgulamada da, Roma I' e 2 göre irritabl barsak sendromu ve fonksiyonel inkontinansın daha yüksek oranda bulunduğu rapor edilmiştir (5). Ülkemizde İzmir bölgesinde Roma III kriterleri çıkmadan önce yapılan çalışmada, irritabl barsak sendromu prevalansı; Manning kriterlerine göre % 7, Roma kriterlerine göre % 7,4, Roma II kriterlerine göre % 12,4 bulunmuştur (6). İrritabl barsak sendromunun sorgulandığı başka bir çalışmada, Roma III kriterleri ile sorgulandığında, Roma II'ye göre daha düşük oranda irritabl barsak sendromu bulunduğu tespit edilmiştir (sırasıyla % 15,9; % 18,5) (7). Bu farklılık, Roma II ile III kriterleri arasındaki birtakım farklılıkların bulunmasından olabilir. Örneğin Roma III kriterlerinde de temel prensip olarak, ağrı ve rahatsızlık hissinin, dışkılama alışkanlıkları ile ilişkisi, dışkılama sıklığı ve dışkı kıvamındaki değişiklikler sorgulanmaktadır. Ayrıca konstipasyonlu, diyareli, miks tip ya da tiplendirilemeyen şekilde alt tipler sorgulanmaktadır. Roma II ile karşılaştırıldığında, semptomların süresi kısaltılmış ve 6 aylık süreç göz önüne alınmıştır. Roma III kriterlerindeki bir başka farklılık da organik hastalıklar açısından alarm semptomlarının sorgulanmasıdır. Fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların prevalansı bölgelere göre de değişiklik göstermektedir. Roma II kriterlerine göre İBS prevalansı yukarıda bahsedilen İzmir bölgesindeki çalışmada % 12,4 iken, Elazığ bölgesinde yapılan başka bir çalışmada da Roma II kriterleri ile İBS prevalansı erkeklerde % 5, kadınlarda % 7,4, tüm populasyonda da % 6,3 bildirilmiştir (8). Bunlardan yola çıkarak, ülkemizin orta-anadolu kesiminde geniş bir populasyonu içine alan bölgemizde, yeni ve en son ortaya çıkan Roma III kriterleri ile, hem tüm fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların, hem bunların alt gruplarının, hem de multipl fonksiyonel gastrointestinal bozukluk (overlapping) birlikteliğinin prevalansının belirlenmesi önem taşımaktadır. Roma III kriterleri kullanılarak sağlık çalışanlarında Fonksiyonel Gastrointestinal Bozuklukların sıklığının belirlenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Tüm hastalara aydınlatılmış onam formu

imzalatıldı, kimlik bilgilerinin gizli kalacağı konusunda garanti

verildi. Roma III FGB anketindeki 93 soru tarafımızdan türkçeye çevrildi. Çalışmaya başlanmadan önce 10 sağlık personeline anketteki sorular ve cevapları okutularak gözlemlendi, geri dönüşler değerlendirilerek validasyon sağlandı. Çalışmamıza SÜMTF hastanesinde çalışmakta olan 284 sağlık çalışanı (doktor, hemşire, sağlık memuru) dahil edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (statistics programme for social scientists) bilgisayar programının 17.0 versiyonu ile bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Her bir tanı için sağlanması gereken cevaplar romecriteria.org internet sitesinden elde edilmiş; SPSS programında internete aktarılan verilere uygulanarak tanımlar konulmuştur. Bulgular ortalama \pm standart sapma ve % oranıyla gösterildi. Verilerin değerlendirilmesinde ki-kare pearson testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Sonuç

Çalışmamıza SÜMTF hastanesinde görev yapmakta olan 286 sağlık çalışanı dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin 177 tanesi doktor, 109 tanesi yardımcı sağlık personeli (sağlık memuru ve hemşire) idi. Çalışmaya dahil edilen doktorların 72'si (% 40,7) kadın, 105'i (%59,3) erkek, yardımcı sağlık personelinin 91'i (% 83,5) kadın hemşire, 18'i (%16,5) erkek sağlık memuru idi. Katılımcıların tümünde fonksiyonel gastroduodenal bozukluk sıklığı % 26,2 idi. Çalışmaya katılan doktor ve hemşireler fonksiyonel gastroduodenal bozukluk sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (ki- kare pearson testine göre p değeri fonksiyonel dispepsi için 0,938, postprandiyal sıkıntı sendromu için 0,971, epigastrik ağrı sendromu için 0,432, aerofaji için 0,373, tanımlanmamış aşırı geğirme için 0,850, kronik idiyopatik bulantı için 0,637, fonksiyonel kusma için 0,864, siklik kusma sendromu için 0,637, ruminasyon sendromu için 0,381). Fonksiyonel dispepsi toplamda %15.4 sıklığında bulundu, Fonksiyonel dispepsi saptanan toplam 44 gönüllüden 37'inde (%12,9) postprandiyal sıkıntı sendromu, 1'inde (% 0,3) ise epigastrik ağrı sendromu tespit edildi. Geğirme bozukluklarından aerofaji 5'inde (%1,7), tanımlanmamış aşırı geğirme ise 14'ünde (% 4,9) tespit edildi. Bulantı kusma bozukluklarından kronik idiyopatik bulantı araştırmaya katılan kişilerin 4'ünde (% 1,4), fonksiyonel kusma 3'ünde (%1,1), siklik kusma sendromu 4'ünde (% 1,4), ruminasyon sendromu ise sadece 1 kişide (0,3) tespit edildi. Tablo 1' de fonksiyonel dispepsi alt gruplarının mesleklere göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 1. Meslek Gruplarına Göre Fonksiyonel Gastroduodenal Bozuklukların Sıklığı

Fonksiyonel gastroduodenal bozukluklar(B)	Doktor n (%)	Sağlık memuru hemşire (%)	Total	P
Fonksiyonel dispepsi (B1)	27 %15,3	17 %15,6	44 %15,4	0,938
Postprandiyal sıkıntı (distres) sendromu (B1a)	23 %13,0	14 %12,8	37 %12,9	0,971
Epigastrik ağrı sendromu (B1b)	1 %0,6	0	1 %0,3	0,432
Geçirme bozuklukları (B2)	11 %6,2	8 %7,4	19 %6,6	0,899
Aerofaji (B2a)	2 %1,1	3 %2,8	5 %1,7	0,373
Tanımlanmamış aşırı geçirme (B2b)	9 %5,1	5 %4,6	14 %4,9	0,850
Bulanıt ve kusma bozuklukları (B3)	6 %3,3	5 %4,5	9 %3,9	0,753
Kronik idiyopatik bulanıt (B3a)	2 %1,1	2 %1,8	4 %1,4	0,637
Fonksiyonel kusma (B3b)	2 %1,1	1 %0,9	3 %1,1	0,864
Sıklık kusma sendromu (B3c)	2 %1,1	2 %1,8	4 %1,4	0,637
Yetişkinlerdeki rumantasyon sendromu (B4)	0 %0,0	1 %0,9	1 %0,3	0,381
Toplam	44 %24,8	32 %28,4	75 %26,2	0,403

Tüm katılımcıların 129'unda (% 45,1) sorgulamada fonksiyonel barsak bozukluğu mevcuttu. Çalışmaya katılan gönüllüler meslek gruplarına göre fonksiyonel barsak bozuklukları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (kikare pearson testine göre p değeri İBS için 0,983, Fonksiyonel şişkinlik için 0,788, fonksiyonel konstipasyon için 0,581, Fonksiyonel diyare için 0,432, spesifik olmayan bağırsak bozukluğu 0,099). İrritabl barsak sendromu 29 kişide (% 10,1), fonksiyonel şişkinlik 17 kişide (% 5,9), fonksiyonel konstipasyon 23 kişide (% 8,0), fonksiyonel diyare 1 kişide (%0,3), spesifik olmayan barsak bozukluğu ise 59 kişide (% 20,6) tespit edildi. Tablo 2' de meslek gruplarına göre fonksiyonel barsak bozukluklarının sıklığı verilmiştir.

Tablo 2. Meslek Gruplarına Göre Fonksiyonel Barsak Bozukluklarının Sıklığı

Fonksiyonel barsak bozuklukları (C)	Doktor n (%)	Sağlık memuru hemşire n (%)	Total	P
İBS (C1)	18 %10,2	11 %10,1	29 %10,1	0,983
Fonksiyonel şişkinlik (C2)	10 %5,6	7 %6,4	17 %5,9	0,788
Fonksiyonel konstipasyon (C3)	13 %7,3	10 %9,2	23 %8,0	0,581
Fonksiyonel Diyare (C4)	1 %0,6	0	1 %0,3	0,432
Spesifik olmayan bağırsak bozukluğu (C5)	42 %23,7	17 %15,7	59 %20,6	0,099
Toplam	84 %47,4	45 %41,4	129 %45,1	0,308

Tartışma

Fonksiyonel Gastrointestinal Bozuklukların altta yatan yapısal ve biyokimyasal bir

patoloji olmaksızın ortaya çıkan gastrointestinal şikayet ve semptomları içerir ki, bu hiç az

rastlanan bir durum değildir. Bu nedenle prevalans çalışmaları her zaman ilgi ve araştırma

konusu olmuştur.

Fonksiyonel Gastrointestinal Bozuklukların tanımlanması ve sınıflanmasında bugüne

kadar çeşitli kriterler geliştirilmiş, bunlardan en sık kullanılanı ROMA kriterleri olmuştur.

Birkaç kez değişen ve revize edilen ROMA kriterlerinin en son 2006 yılında üçüncüsü

yayınlanmıştır. Her defasında en pratik, güvenli ve kullanılabilir hale getirmek için modifiye edilmiştir (2).

Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar başlıca; özofageal, gastroduodenal, barsak ve anorektal bozukluklar olarak

ayrılmaktadır. İlginç olan nokta fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların prevalansı bölgelere ve sorgulama kriterlerine

göre de değişebilmektedir. Bizim ROMA III kriterlerine göre yaptığımız çalışmada, sorgulamaya aldığımız populasyon genç

yaştaki sağlık çalışanları idi. Bu sonuçlara göre sorguladığımız populasyonda fonksiyonel özofagus bozukluklarının sıklığı %

11,2 idi ve bu oran kadın ve erkeklerde farklılık göstermiyordu, ancak doktorlarda, yardımcı sağlık personeline göre belirgin

oranda daha fazla idi. Bunun da en büyük kısmını fonksiyonel yanma (heartburn) teşkil etmekteydi. Boyce ve arkadaşlarının

Avustralya toplumunda yaptığı çalışmada fonksiyonel yanma % 10,4 oranında bulunmuştu (5). Bu durum, non-eroziv gastro-

özofageal reflünün bir semptomu olabilir. Ancak son yıllarda Lee yaptığı bir çalışmada, fonksiyonel heartburn' lu hastalarda

eroziv ve non-eroziv reflü grubu ile karşılaştırıldığında pozitif PPI testi ve patolojik asid reflüsünün olmadığı, ancak irritabl

barsak sendromu birlikteliği ve anksiyetenin daha fazla olduğu, bu nedenle fonksiyonel yanmanın, eroziv ya da non eroziv

reflü hastalığından daha farklı bir antite olabileceğini ortaya koymuştur (9). Bu nedenle fonksiyonel yanmayı, eroziv ya da

non-eroziv reflüden daha ayırt edici yeni kriterler geliştirmek yararlı olabilir. Ülkemizde Roma III kriterlerine göre fonksiyonel

özofagus bozukluklarının sıklığını araştıran bir çalışma literatürde henüz mevcut değildir. Fonksiyonel gastroduodenal bozuklukların tümünün sıklığı populasyonumuzda % 26,2 idi ve bu oran erkek-kadın ya da doktor-yardımcı sağlık personeli

arasında istatistiksel farklılık göstermiyordu. Fonksiyonel gastroduodenal bozuklukların büyük çoğunluğu fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel dispepsinin de büyük çoğunluğu post-prandiyal distress (sıkıntı) sendromu idi. Epigastrik ağrı sendromu nadirdi. Bunu geçirme bozuklukları ile bulantı ve kusma bozuklukları izlenmekteydi. Fonksiyonel dispepsi sıklığı bizim çalışmamızda, % 15,4 idi. Wang ve arkadaşları da Roma III kriterleri ile yaptıkları çalışmalarında sadece fonksiyonel dispepsi oranını % 15,2, İBS overlappingi ile birlikte % 20,2 bulmuşlardı (3). Fonksiyonel dispepside en sık post-prandiyal sıkıntının görülmesi toplumumuzda yemek yeme ve diyet alışkanlıkları ile ilişkili olabilir ya da bu durum motilite tipi bir gastrointestinal bozukluğu düşündürülebilir. Bu durumda daha az miktarlarda ve daha sık yemek yeme alışkanlıkları bu grup hastalara tavsiye edilebilir. Burada ilginç olan bir nokta da fonksiyonel dispepsi kriterleri ile fonksiyonel dispepsinin alt tipleri olan post-prandiyal sıkıntı ve epigastrik ağrı sendromunun kriterlerinin farklılık göstermesidir. Bu nedenle çalışmamızda fonksiyonel dispepsi oranı, post-prandiyal sıkıntı sendromu ve epigastrik ağrı sendromunun toplamından (yani fonksiyonel dispepsinin alt tiplerinden) daha fazla idi. Bu fonksiyonel dispepsinin henüz tanımlanmamış ya da tanımlanamamış bir alt tipinin daha post-prandiyal sıkıntı sendromu ve epigastrik ağrı sendromuna ilave olarak başka bir alt başlıkta ayrılabilceğini düşündürmektedir. Fonksiyonel gastroduodenal bozuklukların tümünü ele aldığımızda kadınlarda FGDB sıklığının erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık olduğunu görüldü ($p=0,012$, ki kare pearson testine göre). Fonksiyonel barsak bozukluklarının sıklığı % 45,1 bulundu. Bu kadın-erkek, doktor yardımcı sağlık personeli arasında istatistiksel farklılık göstermiyordu. Bunun % 20,6'sı spesifik olmayan barsak bozukluklarıydı. Fonksiyonel barsak bozukluklarının neredeyse yarısını oluşturan bu grubu daha iyi tanımlayıcı ya da ayırt edici kriterler düzenlenebilir. Bizim çalışmamızda İBS oranı % 10,1 idi. Wang'ın çalışmasında da sadece İBS oranı % 10,9, dispepsi overlappingi ile birlikte % 15,9 hesaplanmıştır. Dong ve arkadaşları Çin' de kolej ve üniversite öğrencilerinde Roma III kriterleri ile İBS prevalansını % 7,85 bulmuşlardır (10). Bizim ülkemizde ise daha önce İzmir bölgesinde Roma III kriterleri çıkmadan önce yapılan çalışmada, irritabl barsak sendromu prevalansı; Manning kriterlerine göre % 7, Roma kriterlerine göre % 7,4, Roma II kriterlerine göre % 12,4 bulunmuştur (6). Elazığ bölgesinde yapılan başka bir çalışmada da Roma II kriterleri ile İBS prevalansı erkeklerde % 5, kadınlarda % 7,4, tüm populasyonda da % 6,3 bildirilmiştir (8). Bu oranlar ülkemizde Roma III kriterleri ile daha yüksek oranda İBS

saptanabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda İBS'nin en sık alt tipi mikst tip, daha sonra konstipasyon dominant İBS idi. En az diyare dominant İBS'dir. Birtakım yaşam tarzı ve diyet değişiklikleriyle bu oranın azaltılabilmesi mümkün olacaktır. Anorektal bozuklukların tümünün sıklığı çalışmamızda % 11,4'dür. Bu grup içerisinde fonksiyonel anorektal ağrı % 9,4 ile en sık rastlanan anorektal bozukluktu. Fonksiyonel anorektal ağrının da büyük çoğunluğu proktalji fugax şeklinde idi. Anorektal bölgede ani, şiddetli kramp tarzında giren ağrı anlamına gelen bu durum bizim popülasyonumuzda % 8,4 oranındaydı ve kadın-erkek, doktor-yardımcı sağlık personeli farkı gözetmiyordu. Klinik overlap' lar açısından en sık FGDB ve FBB overlappingi (%8,0) gözlemlendi. Nakajima'nın Japonya'da yaptığı çalışmada ise en sık FBB ve FAB sıklığı görülmüştü (4). Daha sonra FÖB-FGDB (%5,5), ve FÖB-FBB (%5,5) sıklığı mevcuttu. Tüm fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların hepsinin birlikteliği % 0,7 idi. FD-İBS birlikteliği % 4,9 oranda idi. Bizim bu sonuçlarımız literatürle uyumlu olup Wang'ın Roma III ile yaptığı çalışmada da bu oran % 5 bulunmuştu (3).

Sonuç

Bu çalışma sağlık çalışanlarında tüm fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların alt başlıklarıyla birlikte prevalansını ve beraberliklerini Roma III kriterleri ile ortaya koyan bir çalışmadır.

Etik Kurul

Çalışma projesi tüm ayrıntıları ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kuruluna sunuldu. 2009/70 karar sayılı ve tarihli etik kurul izni alındı.

Çıkar çatışması

Bu yazıdaki yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal destek

Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Yazar Katkı Oranı

Yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sağlamıştır.

Kaynaklar

1. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Gut. 1999;45 Suppl 2(Suppl 2):ii1-5.
2. Mostafa R. Rome III: The functional gastrointestinal disorders, third edition, 2006. World J Gastroenterol. 2008;14(13):2124-5.
3. Wang A, Liao X, Xiong L, Peng S, Xiao Y, Liu S, et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. BMC Gastroenterol. 2008;8:43.



4. Nakajima S. The spectra of functional gastrointestinal disorders (FGID) in a Japanese hospital outpatient department according to the ROME II Integrative Questionnaire. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23 Suppl 2:S186-92.
5. Boyce PM, Talley NJ, Burke C, Koloski NA. Epidemiology of the functional gastrointestinal disorders diagnosed according to Rome II criteria: an Australian population-based study. *Intern Med J.* 2006;36(1):28-36.
6. Akpınar H, Kilic B, Amanvermez D, Aslan O, Sonmez I. Prevalence of irritable bowel syndrome in İzmir Narlıdere region. *Turkish The Turkish Journal of Gastroenterology.* 1999;10(Supplement 2):21.
7. Wang AJ, Liao XH, Hu PJ, Liu SC, Xiong LS, Chen MH. [A comparison between Rome III and Rome II criteria in diagnosing irritable bowel syndrome]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2007;46(8):644-7.
8. Celebi S, Acik Y, Deveci SE, Bahcecioglu IH, Ayar A, Demir A, et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(7):738-43.
9. Lee KJ, Kwon HC, Cheong JY, Cho SW. Demographic, clinical, and psychological characteristics of the heartburn groups classified using the Rome III criteria and factors associated with the responsiveness to proton pump inhibitors in the gastroesophageal reflux disease group. *Digestion.* 2009;79(3):131-6.
10. Dong YY, Zuo XL, Li CQ, Yu YB, Zhao QJ, Li YQ. Prevalence of irritable bowel syndrome in Chinese college and university students assessed using Rome III criteria. *World J Gastroenterol.* 2010;16(33):4221-6.

■ Orijinal Makale

P dalga dispersiyonu ve P dalgası süresi parametrelerinin CHA2DS2-VASc Skoru ile bağımsız ilişkisi

Independent association of P-wave dispersion and P-wave duration parameters with CHA2DS2-VASc value

Bülent Deveci*¹ , Mehmet ARSLAN² , Hasan Bozkurt³ 

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği Çanakkale, Türkiye

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Kardiyoloji Kliniği, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Atriyal fibrilasyon, yüksek inme riski mortalitesini de kapsayan, belirgin şekilde morbiditeyle ilişkilendirilen yaygın bir bozukluktur. Atriyum direnç süresinin kısalması ve iletim hızının düşürülmesi gibi "atriyal yeniden şekillendirme" denilen atriyal yapısal ve elektrofizyolojik değişiklikler, kalıcılığını artırır. Bu hasta grubunda: klinik tedavi kılavuzları antikoagülasyonu önemle tavsiye etmektedir. Bu öneriler, yayımlanmış şemalara dayanmaktadır. Ayrıca çok sayıda çalışma, p-dispersiyonu ve p-dalga süresi parametrelerinin atriyal fibrilasyon riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Biz burada, CHA2DS2-VASc değeri ile P dalgası dispersiyon parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyeceğiz.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya toplam 257 hasta dahil edilmiş olup hastalara ait CHADS ve CHA2DS2-VASc değerleri, tıbbi geçmipleri, kullandıkları ilaçlar ve sosyal güvenlik kurumu raporlarından elde edilmiştir. Dışlama kriteri olarak; kalp kapak hastalığı ve amiodarone, meksiletin kullanımı belirlendi. Maksimum (pmax) ve minimum (pmin) P-dalgası sürelerinin yanı sıra P-dalgası dispersiyonu, birden fazla farklı yüzey EKG uçlarından kaydedilen maksimum ve minimum P- dalgası süresi arasındaki fark olarak tanımlandı.

Bulgular: Katılımcıların %29,2'si kadın, yaş ortalamaları 60,76±15,42; CHA2DS2-VASc skorları ise 3,20±1,91'di. P-dalgası parametrelerinin yaşla ilişkisinin olmadığı görülmüştür. P-ortalama, P-maksimum ve P-dispersiyonunun CHADS ile çok zayıf düzeyde; P-ortalama ve P-maksimum süresinin CHA2DS2-VASc Score ile çok zayıf düzeyde korelasyon gösterdiği bulunmuştur (p<0,05). SVO öyküsü olan hasta grubunda P dalga dispersiyonu, öyküsü olmayan hasta grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüktür (p<0,001).

Sonuçlar: P-dalgası dispersiyonu ve P-dalgası süreç parametreleri CHA2DS2-VASc değeri ile çok zayıf düzeyde ilişkiliydi. Bulgularımız, p-dalga süresinin CHA2DS2-VASc değerinden bağımsız olduğu sonucuna varan literatüre paraleldi. Atriyal fibrilasyonla ilişkili inme riskinin tespiti, sadece AF'nin bir fonksiyonu değil, aynı zamanda CHA2DS2-VASc değeri parametreleri ile de yapılabilir. Özellikle p dalga dispersiyonu yüksek olan hasta grubunda AF'den bağımsız olarak da CHA2DS2-VASc skoru kullanılabilir. Konuyla ilgili daha büyük örneklemler ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Atrial fibrilasyon, CHA2DS2-VASc, p dalga dispersiyonu

Sorumlu Yazar*: Bulent Deveci, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

e-mail: bulentdeveci@gmail.com

Orcid: 0000-0002-9461-3232

Doi: 10.18663/tjcl.912302

Geliş Tarihi: 09.04.2021 Kabul Tarihi: 30.11.2022

ABSTRACT

Aim: Atrial fibrillation is a common disorder associated with markedly high stroke morbidity and mortality. Atrial structural and electrophysiological changes called "atrial reshaping" such as shortening of atrial resistance time and reduction of conduction velocity increase the persistence of atrial fibrillation. In this patient group: clinical management guidelines strongly recommend anticoagulant therapy. These recommendations are based on published charts. In addition, many studies have revealed that the p-dispersion and p-wave duration parameters are associated with the risk of atrial fibrillation. Here, we will examine the relationship between the CHA2DS2-VASc value and the P wave dispersion parameters.

Material and Methods: A total of 257 patients were included in the study, and the patients' CHADS and CHA2DS2-VASc values were obtained from their medical history, medications they used, and social security institution reports. As exclusion criteria; valvular heart disease and the use of amiodarone and mexiletine were determined. P-wave dispersion as well as maximum (pmax) and minimum (pmin) P-wave durations were defined as the difference between the maximum and minimum P-wave duration recorded from multiple different surface ECG leads.

Results: 29.2% of the participants were female, their mean age was 60.76 ± 15.42 ; CHA2DS2-VASc scores were 3.20 ± 1.91 . It was observed that the P-wave parameters were not correlated with age. P-mean, P-maximum, and P-dispersion with CHADS very poorly; It was found that the P-mean and P-maximum time correlated very poorly with the CHA2DS2-VASc Score ($p < 0.05$). The P wave dispersion in the patient group with a history of CVA was statistically significantly lower than the patient group without a history ($p < 0.001$).

Conclusion: P-wave dispersion and P-wave process parameters were weakly associated with the CHA2DS2-VASc value. Our findings were parallel to the literature concluding that the p-wave duration is independent of the CHA2DS2-VASc value. Determination of the risk of stroke associated with atrial fibrillation can be made not only as a function of AF but also by parameters CHA2DS2-VASc value. The CHA2DS2-VASc Score can also be used independently of AF, especially in the patient group with high p-wave dispersion. There is a need for randomized controlled studies with larger samples on the subject.

Keywords: Atrial fibrillation, CHA2DS2-VASc, p wave dispersion

Giriş

Kardiyovasküler sistem hastalıkları günümüzün en morbidite ve mortalite sebebidir. Son 10 yılın epidemiyolojik çalışmalarında en az 3 kişiden birinin bu sistemin fonksiyon bozukluklarının sebep olduğu klinik senaryolar sebebi ile (akut koroner sendromlar, inme vs.) hayatını kaybedeceğini ortaya koymaktadır. Kardiyoloji pratiği bu hastalıklar ile birincil, ikincil koruma önlemleri ile mücadele etmektedir. Yapılan mücadelede başarıyı etkileyen önemli bir parametre de hastalığın yerleşmiş ve ilerlemiş olmasıdır. Hastalık ilaç ve girişimsel tedavilerle düzeltilememekte ve yapılan girişimler ancak kısa süreli semptomatik fayda sağlayabilmektedir (1).

Yaşam süresine istenen katkının ortaya konmadığı görülmektedir. Yerleşmiş hastalık ile ilgili olarak birçok risk faktörünü içeren CHA2DS2-VASc skoru bu açıdan bize önemli bilgiler vermektedir (2). Bu endeks büyük ölçüde klinik çalışma kohortlarının analizlerinden ve spesifik risk faktörlerinin olup

olmadığının arandığı kapsamlı çalışma raporlarından alınan mevcut verilerden çıkarılmıştır. Kapak hastalığına bağlı olmayan Atriyal fibrilasyon ile ilişkili durumlara sahip olan bir hastada inme riskini ortaya koymakta ve ayrıca inme riski ile doğrusal bir ilişkiyi ortaya koyabilecek bir risk öngörebilmektedir (3).

Atriyal yapısal ve elektrofizyolojik değişiklikler; uyarıya dirençli dönemin kısılması ve ileti hızının düşmesi, "Atriyal yeniden şekillenme" atriyal fibrilasyonun süregelenliğini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca çok sayıda çalışma, elektrokardiyografi ile elde edilen P-dalga dispersiyonu ve P-dalga süresi parametrelerinin atriyal fibrilasyon riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (4). Biz bu çalışmamızda CHA2DS2-VASc değerinin P-dağılım parametreleriyle arasındaki ilişkileri incelemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmayan kardiyoloji polikliniğine başvuran CHA2DS2-VASc skoru en az 1 olan hastalar dahil edildi ve 257 kişilik bir örnekleme

ulaşıldı. Hastaların sosyal güvenlik sisteminde medikal ve ilaç geçmişi incelenerek meksiletin, amiodarone kullanımı dışlandı.

Mevcut kayıt sisteminden alınan veriler ışığında CHA2DS2-VASc skoru hesaplandı. Hastalara ait rutin çekilen EKG kayıtları 0,16-100 Hz filtre aralığında, 25 mm/s hızında, 10 mm/mV yüksekliğinde standart ekstremite ve göğüs derivasyonları kullanılarak elde edildi. Elde edilen bütün elektrokardiyografik kayıtlar taratılmak suretiyle dijital ortama pdf formatında aktarıldı. Hesaplama işlemi hastaların EKG kayıtlarının bir küçük karenin 1mm olarak kalibre edilmesi sonrası 1/1000'lik büyütmede incelenerek yapıldı. P dalgasının izoelektrik hat ile birleştiği bağlantı bölgesi P-dalgasının başlangıcı ve P-dalgasının izoelektrik hatta tekrar döndüğü nokta P-dalgasının bitişi kabul edildi. Tüm derivasyonlarda P-dalgası ölçümleri alındı. En uzun P-dalgası Pmax, en kısa P-dalgası Pmin kabul edildi. P-dalga dispersiyonu ise en uzun P-dalgasından en kısa P-dalgası çıkartılarak hesaplandı (4).

P-dalga dispersiyon parametreleri kaydedildikten sonra ayrı bir araştırmacı tarafından hastaların CHA2DS2-VASc skorları hesaplandı. CHA2DS2-VASc, (C)Kardiyak yetmezlik veya disfonksiyon, (H) Hipertansiyon, (A) Yaş 75 [x2 puan], (D) Diyabet, (S) İnme [x2 puan] –(V) Vasküler hastalık, (A) Yaş 65-74 ve Cinsiyet kategorisi [Kadın]) anlamına gelir. Burada bir geçmiş için 2 puan atanır. İnme veya 75 yaş ve üzeri olmak 2 puan,65-74 yaş arası, hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği, vasküler hastalık ve kadın cinsiyet için 1'er puan verildi (2).

İstatistik Analiz

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 istatistik programına kaydedildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve dağılım grafikleri ile analiz edildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Gruplar arasındaki fark t testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan bireylerin yaş ortalaması $60,76 \pm 15,42$ 'dir. CHADS2 Skoru ortalaması $2,15 \pm 1,52$; CHA2DS2 VASc Skoru ortalaması ise $3,20 \pm 1,91$ olarak bulunmuştur. Katılımcıların %29,2'si kadındır. %53,3'ünde hipertansiyon, %23,3'ünde diabetes mellitus, %10,5'inde kongestif kalp yetersizliği, %49'unda stroke öyküsü bulunmaktadır. 65-74 yaş hasta oranı %24,6 iken, 75 yaş ve üzeri olan hasta oranı %17,5'tir (Tablo 1).

Tablo 1. Tanıtıcı özellikler

	Ortalama	Standart Sapma
Yaş, yıl	60,76	15,42
CHADS2 Skoru	2,15	1,52
CHA2DS2 VASc Skoru	3,20	1,91
	n	%
Cinsiyet, Kadın	75	29,2
Hipertansiyon	137	53,3
Diyabetes Mellitus	60	23,3
Konjestif kalp yetersizliği	27	10,5
İnme	126	49
Yaş,65-74	63	24,6
Yaş, ≥ 75	45	17,5

Kalp atım hızı ortalamaları dakikada $73,86 \pm 8,30$ 'dur. Minimal p dalga süresi $72,70 \pm 10,97$; maksimal p dalga süresi $115,10 \pm 15,76$; ortalama p dalga süresi $94,72 \pm 12,90$; p dalga dispersiyonu ise $51,09 \pm 17,57$ ms'n'dir (Tablo 2).

Tablo 2. P dalga özellikleri

	Ortalama	Standart Sapma
Kalp hızı, atım /dk	73,86	8,30
Minimum P dalga süresi, msn	72,70	10,97
Maksimum P dalga süresi, msn	115,10	15,76
Ortalama p dalga süresi, msn	94,72	12,90
P dalga dispersiyonu, msn	51,09	17,57

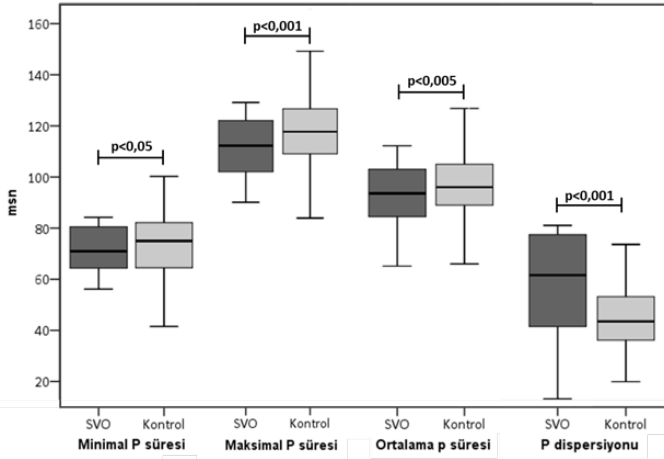
Yaş ile p dalga süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). CHADS2 skoru ile maksimal ve ortalama p dalga süresi arasında negatif yönde çok zayıf; p dalga dispersiyonu arasında ise pozitif yönde çok zayıf korelasyon bulunmuştur ($p < 0,05$). CHA2DS2VASc skoru ile maksimal ve ortalama p dalga süresi arasında negatif yönde çok zayıf korelasyon mevcuttur ($p < 0,05$). CHA2DS2VASc skoru ile p minimum ve p dalga dispersiyonu arasında ilişki görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Değişkenler arasındaki ilişki

		p minimum	p maksimum	p ortalama	p dispersiyonu
Yaş	r	-0,050	-0,042	0,021	0,072
	p	0,438	0,519	0,744	0,270
CHADS2	r	-0,063	-0,226	-0,134	0,191
	p	0,323	<0,001	0,036	0,003
CHA2DS2VASc	r	-0,117	-0,239	-0,178	0,010
	p	0,068	<0,001	0,005	0,877

Grafikte 1'de SVO öyküsü olan hastalar ile olmayanlar arasında p dalga parametrelerinin karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Minimal p dalga süresi SVO grubunda $71,18 \pm 9,32$; kontrol

grubunda $74,09 \pm 12,16$ 'dir ($p=0,034$). Maximal p dalga süresi SVO grubunda $110,59 \pm 14,01$; kontrol grubunda $119,23 \pm 16,19$ olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Ortalama p dalga süresi SVO grubunda $92,28 \pm 12,68$; kontrol grubunda $96,95 \pm 12,74$ 'tür ($p=0,004$). Minimal p dalga süresi, maksimal p dalga süresi ve ortalama p dalga süresi SVO öyküsü olan hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüktür. P dalga dispersiyonu SVO grubunda $57,58 \pm 20,16$; kontrol grubunda $45,15 \pm 12,12$ olarak bulunmuştur. SVO öyküsü olan hasta grubunda P dalga dispersiyonu istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüktür ($p<0,001$).



Grafik 1. SVO öyküsü olan ve olmayan hastaların p dalga parametreleri

Tartışma

CHA2DS2-VASc endeksi, yüksek riskli deneklerin belirlenmesinde daha önce yayımlanmış şemalara göre paralel bir gelişme gösterirken, "düşük riskli" olarak tanımlananlarda nadiren tromboembolik sonuçlar görülmektedir. Bununla birlikte CHA2DS2-VASc endeksi ve diğer benzer risk sınıflandırma şemalarının bilinen AF'li popülasyonlarda yararlı olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, iskemik inmelerin çoğu (%85) AF'si bilinmeyen kişilerde meydana gelir (5).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, hem AF hem de AF olmayan kardiyovasküler komorbiditeleri olan hastalarda benzer seviyelerde trombosit aktivasyonu olduğunu göstermiştir. Bu da AF'de trombosit aktivasyonunun AF'nin kendisinden daha çok altta yatan kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Koroner kalp hastalığı (KKH) olan hastalar, inme için yüksek risk altındadır ve CHADS2 skorunun her bir komorbiditesi, KKH'li hastaların büyük kohortlarında inme ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (6).

AF'de önemli kanıtlar; trombus oluşumu ve inmenin altında yatan sebepler olarak protrombotik birdurumun indüksiyonunu, endotel disfonksiyonunu, kan stazının olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, AF'nin yokluğunda bile, kalp yetmezliği (9), hipertansiyon (8) ve diyabeti (9) olan hastalarda artmış pıhtılaşma ve endotel disfonksiyonunun öne çıkan belirteçleridir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, CHADS2 ve CHA2DS2-VASc skorlarınınatriyal fibrilasyondan bağımsız olarak inme sonuçlarıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Yüksek CHADS2 skorlarına (5-6) sahip AF olmayan KKH hastalarında serebrovasküler olay oranı, orta derecede CHADS2 skorlarına (1-2) sahip AF hastalarında yayımlanan oranlarla karşılaştırılabilir seviyededir (10). Bir çalışmadaatriyal fibrilasyonlu hastalarda AF ablasyonu öncesi solatriyal apendikte pıhtı varlığını öngörebildiği gösterilmiştir (11).

CHA2DS2 ve CHA2DS2VASc skorlarının, iskemik kalp hastalığı olan, koroner arter baypas grefti uygulanan, akut koroner sendromlu olan AF olmayan hastalarda inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve ilave olarak, skorlar genel popülasyonda inme ve tromboembolizm risk değerlendirmesi için umut vaat etmektedir (12). CHADS2 ve CHA2DS2-VASc skorları, tromboembolizm ile ilgili yaygın kardiyovasküler risk faktörleri kümelerini temsil eder. Belki de şaşırtıcı olmayan bir şekilde, sadece AF'li hastalarda değil, aynı zamanda genel popülasyonda veya AF olmayan hasta popülasyonlarında da her iki skorun da inme, tromboembolizm ve mortalite insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

CHA2DS2-VASc skorununatriyal fibrilasyonu olmayan hastalarda kullanımı ve mevcut öngörülebilirliği sessiz AF'lere bağlı olabileceğini düşündürmektedir. İnme geçirmiş hastalarda sessizatriyal fibrilasyon ataklarının mümkün olduğunca araştırılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda CHA2DS2-VASc skorunun mevcut P dispersiyonu ile korele olmadığı gözlenmiştir. Yüksek CHA2DS2-VASc skoruna sahip bireylerin AF ye bakılmaksızın antikoagulan tedaviye alınmasının yüksek ölçekli klinik çalışmalarla ortaya konması önerilir.

Sonuç

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda antikoagulan tedavide mevcut rehberler CHA2DS2-VASc skorunun kullanımını önermektedir. Atriyal fibrilasyonda inme açısından halen cevaplanmamış sorular mevcuttur. Yalnızcaatriyal fibrilasyon varlığı antikoagulasyon endikasyonu oluşturmamaktadır. Kılavuzlarda endeksin sıfır olduğu vakalarda antiagregan tedavi önerisi net değildir. Mevcut AF riski ile elektrokardiyografik

olarak korele olmayan ve atriyal fibrilasyon riskinden ziyade inme riskini belirten CHA2DS2-VASc endeksinin rehberliğinde, inmeden koruma stratejilerimizi geliştirmelimiyiz? Bu noktada AF'den bağımsız olarak yeni nesil antikoagulan tedavinin bu endeks temelinde olası faydasının büyük örneklemli randomize kohortlarda çalışılması bu noktaya ışık tutacaktır.

Etik Kurul

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışma olup herhangi bir tıbbi müdahale ve temas bulunmamaktadır. Klinik araştırmalar etik kurul izni (2011-KAEK-27/2021-2100223793) alındıktan sonra hastaların retrospektif verilerine ulaşmak için kurum izni alınmıştır. Hasta mahremiyeti ve gizlilik ilkelerine uyulmuş, veriler Helsinki bildirgesi göz önüne alınarak toplanmıştır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Yoktur

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Yazar Katkı Oranı Beyanı

Yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sağlamıştır.

Kaynaklar

1. Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W at al. (2021). Heart disease and Stroke STATISTICS—2021 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. doi:10.1161/cir.0000000000000950
2. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ (Feb 2010). "Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation". *Chest*. 137 (2): 263–72. doi:10.1378/chest.09-1584. PMID 19762550.
3. Lip, GY; Habboushe, J; Altman, C (2019). "Time trends in use of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores, and the geographical and specialty uptake of these scores from a popular online clinical decision tool and medical reference" (PDF). *International Journal of Clinical Practice*. 73 (2): e13280. doi:10.1111/ijcp.13280. PMID 30281876. S2CID 52916514.
4. Pérez-Riera, A. R., de Abreu, L. C., Barbosa-Barros, R., Grindler, J., Fernandes-Cardoso, A., & Baranchuk, A. (2016). P-wave dispersion: an update. *Indian pacing and electrophysiology journal*, 16(4), 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2016.10.002>
5. Lloyd-Jones D, et all. American Heart Association Statistics C and Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119:480-6.
6. Choudhury A., Chung I., Blann A.D., and Lip G.Y. (2007). Platelet surface CD62P and CD63, mean platelet volume, and soluble/platelet P-selectin as indexes of platelet function in atrial fibrillation: a comparison of "healthy control subjects" and "disease control subjects" in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1957-64.
7. Chong AY, et all. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation*. 2004;110:1794-8.
8. Lip GY, et all . Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1997;80:1566-71.
9. McClung JA, et all . Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 2 diabetes mellitus independently of HbA(1) c. *Diabetologia*. 2005;48:345-50.
10. Kuznir Vitturi B, Jose Gagliardi R. Use of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores to predict prognosis after stroke. *Revue neurologique* 2019
11. Bertaglia, E., Anselmino, M., Zorzi, A., Russo, V., Toso, E., Peruzza, F., Rapacciuolo, A., Migliore, F., Gaita, F., Cucchini, U., De Divitiis, M., Iliceto, S., & Stabile, G. (2017). NOACs and atrial fibrillation: Incidence and predictors of left atrial thrombus in the real world. *International Journal of Cardiology*, 249, 179–183. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.048>
12. Lip, G. Y., Lin, H. J., Chien, K. L., Hsu, H. C., Su, T. C., Chen, M. F., & Lee, Y. T. (2013). Comparative assessment of published atrial fibrillation stroke risk stratification schemes for predicting stroke, in a non-atrial fibrillation population: The Chin-Shan Community Cohort Study. *International Journal of Cardiology*, 168(1), 414–419. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.148>

■ Original Article

Evaluation of primary biochemical parameters and vitamin D in Covid-19

Covid 19'da öne çıkan biyokimyasal parametrelerin ve D vitamininin değerlendirilmesi

Elif Menekse¹ , Muhammed Emin Duz¹ , Aydın Balci² , Mustafa Durmaz^{3*} 

¹Amasya University Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital, Medical Biochemistry, Amasya

²Afyonkarahisar University Faculty of Medicine, Chest Diseases, Afyon.

³Kayseri City Hospital, Internal Medicine, Kayseri, Turkey.

Abstract

Aim: We aimed to evaluate potential coagulation and inflammatory biomarkers. The recently discussed vitamin D levels predict the course of the disease and determine the patients to be admitted to the intensive care unit in advance.

Materials and Methods: This retrospective case-control study was conducted on 121 patients diagnosed and treated with COVID-19 disease, from March 2020 to June 2020 at the Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital, Amasya, Turkey. D-dimer, Fibrinogen, Ferritin, and 25-OH Vitamin D levels that could be associated with COVID-19 infections were evaluated. The patients were divided into three groups: only Polymerase Chain Reaction positivity (PCR+), only Computerized Tomography positivity (CT+) and both PCR+ and CT+ among COVID-19 cases.

Results: 121 patients with at mean age of 53 were investigated (52% male). Only CT+ cases were significantly older than other patients, $p < 0.001$. D-dimer, Ferritin, and Fibrinogen levels were considerably higher in CT+ patients among all subjects, $p = 0.001$, $p = 0.001$, and $p < 0.001$, respectively. There were no apparent differences in vitamin D levels between PCR+ and CT+ and others, CT+ and, PCR+ and others, $p = 0.277$, $p = 0.350$, $p = 0.397$. However, we found that vitamin D levels were deficient in all groups.

Conclusion: Since coagulopathy may accompany COVID-19, D-dimer and fibrinogen levels are predictive during admission. Serum ferritin demonstrates a potential risk factor for poor prognosis in COVID-19 patients.

Keywords: covid-19; d-dimer; ferritin; fibrinogen; vitamin d

Corresponding Author*: Mustafa Durmaz, Kayseri City Hospital, Internal Medicine, Kayseri, Turkey.

e-mail: drmustafadurmaz@gmail.com

ORCID iD: 0000-0001-9241-3803

Doi: 10.18663/tjcl.899895

Received: 19.03.2021 accepted: 04.10.2022

Öz

Amaç: Bu çalışmada hastalığın seyrini tahmin etmek ve yoğun bakım ünitesine yatırılacak hastaları önceden belirlemek için potansiyel koagülasyon ve inflamasyon biyobelirteçlerini ve son dönemde sıkça vurgulanan D vitamini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif vaka-kontrol çalışması, Mart 2020'den Haziran 2020'ye kadar Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde COVID-19 tanısı alıp tedavi edilen 121 hasta üzerinde yapıldı. COVID-19 ile ilişkili olabilecek D-dimer, fibrinojen, ferritin ve 25-OH Vitamin D'yi değerlendirdik. Hastalar, sadece polimeraz zincir reaksiyon pozitifliği (PCR +), sadece bilgisayarlı tomografi pozitifliği (CT +) ve hem PCR + hem de CT + olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 53 olan 121 hasta incelendi (% 52 erkek). Sadece CT + hastalar diğer hastalardan daha yaşlıydı ($p < 0.001$). D-dimer, ferritin ve fibrinojen seviyeleri tüm hastalar arasında CT + olan grupta oldukça yüksekti (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.001$ ve $p < 0.001$). Hem PCR + hem de CT + olanlar ve diğerleri, CT + olanlar ve diğerleri, PCR + olanlar ve diğerleri karşılaştırıldığında D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p = 0.277$, $p = 0.350$, $p = 0.397$). Bununla beraber tüm gruplarda D vitamini düzeylerinin yetersiz olduğu tespit edildi.

Sonuç: COVID-19'a koagülopati eşlik edebileceğinden başvuru esnasındaki D-dimer ve fibrinojen seviyeleri öngörü sağlamaktadır. Serum ferritini ise, COVID-19 hastalarında kötü prognoz için potansiyel risk faktörü göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: covid-19; d-dimer; ferritin; fibrinojen; vitamin d

Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes coronavirus disease (COVID-19), which primarily affects the lower respiratory section and leads to severe acute respiratory syndrome (SARS). COVID-19 became a pandemic in a short length of a lifetime and seriously threatens human health. Common symptoms are fever, cough, fatigue, shortness of breath, and loss of smell and taste. The known incubation period is two to fourteen days. Although most people have mild symptoms, some could develop acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by cytokine storm, multi-organ failure, septic shock, and blood clots. There is no curative medicine, and all we can do is maintain social distance, use a mask, and follow hygiene rules [1]. Most COVID-19 patients (80%) who develop symptoms have a mild disease or are clinically asymptomatic. Severe or life-threatening clinical findings may develop in 13.8% and 6.1% of patients, respectively [2]. Asymptomatic cases and the long incubation period require us to understand more about the fatal disease. Clinicians use numerous biochemical and radiological tests to diagnose patients in the early stage. Patients who would be hospitalized and taken to the intensive care unit must be carefully selected so that healthcare workers could not get tired. The burden on health systems could not increase, and the resources could be used ideally

without exhaustion. Laboratory parameters may be crucial for predicting the disease's course and determining the patients to be admitted to the intensive care unit in advance. Ferritin, D-dimer, fibrinogen, and recently 25-OH vitamin D have come to the fore in this field.

Scientists found significant differences interleukin-6 (IL-6), D-Dimer, glucose (GLU), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), and C-reactive protein (CRP) levels between severe COVID-19 patients and mild ones [3]. Hyper coagulation condition such as pulmonary microthrombosis and disseminated intravascular coagulation (DIC) are often complications of severe COVID-19. Mechanisms that cause coagulation problems include dysfunction of endothelial cells due to infection, which causes increased thrombin production and decreased fibrinolysis [4]. In severe COVID-19 patients, an increase in D-dimer and fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) levels were detected due to changes in the coagulation system [5]. Likewise, prolonged prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) measurements during the transition from the hyper coagulating state into fibrinolysis were found interrelated with severe illness [6]. The prominent clinical finding in COVID-19 coagulopathy is often an abnormal increase in D-dimer levels. High d-dimer measurements indicate a poor prognosis in COVID-19 patients. The authors stated that it would be beneficial to perform PT, fibrinogen, D-dimer, and platelet tests

every 48 hours to monitor thrombotic risk continuously and determine venous thrombotic events at an early stage [7]. The first study of COVID-19 coagulopathy indicates an increased D-dimer level above 0.5 mg/L in 46.4% of the patients during the initial presentation [8]. Regular monitoring of D-dimer, prothrombin, and fibrinogen is essential in COVID-19. Because in survivors, a significant increase in D-dimer and prothrombin was detected with a decrease in fibrinogen, and an increased D-dimer level was identified as a vital independent risk factor in this vulnerable population.

Hyperferritinemia caused by excessive inflammation resulting from infection is associated with intensive care unit admission and high mortality rates and is a marker to identify high-risk patients to alleviate inflammation and guide treatment. As a result of hemophagocytic lymphohistiocytosis, a complication that may develop due to viral infections, serum levels of increased ferritin are closely related to the poor prognosis of COVID-19 patients, and ferritin levels are higher in patients with lung involvement [9]. Serum ferritin demonstrates potential risk factors for poor prognosis in COVID-19 patients.

The active form of 25-OH vitamin D affects innate and adaptive immune responses that may alter many infectious diseases. Recent studies point to a diverse and elusive interaction between viral infections and 25-OH vitamin D, including enhancement of anti-viral capacity, functional immunoregulatory properties, interaction with cellular and viral factors, autophagy and apoptosis stimulation, and genetic and epigenetic changes. While the interaction between 25-OH vitamin D and intracellular signaling pathways may have a regulatory impact on viral gene transcription, the organization of the immune system effect of 25-OH vitamin D against viral infections appears to be short-lived [10]. Respiratory monocytes/macrophages and epithelial cells fundamentally manifest the 25-OH vitamin D receptor. Via this receptor, 25-OH vitamin D could protect the human body against respiratory infections. Several studies showed that low 25-OH vitamin D levels are associated with the severity of infectious respiratory diseases, such as pharyngotonsillitis, bronchiolitis, pneumonia, influenza, and even an intracellular pathogen, mycobacterium tuberculosis. 25-OH Vitamin D supplementation has been claimed to reduce the incidence of viral infections and has been shown in clinical trials to

prevent poor prognosis in patients. Besides, 25-OH vitamin D is associated with COVID-19 risk factors, and 25-OH vitamin D supplementation is considered to diminish the risk of developing the disease and prevent severe illness [11]. Munshi et al. found that patients with a poor prognosis had inadequate 25-OH vitamin D levels than patients with a good prognosis [12]. An Israeli population study on both COVID-19 positive and negative patients declared that 25-OH vitamin D deficiency was associated with the incidence and severity of COVID-19 [13]. Conversely, a UK biobank evaluation survey showed no correlation between 25-OH vitamin D levels and disease severity [14]. However, the 25-OH vitamin D values considered in the study were based on old dates, so it would be more beneficial to check the current 25-OH vitamin D levels when evaluating patients and healthy controls. Considering data from 12 European countries, similar data was found on the relationship between average 25-OH vitamin D levels and COVID-19 mortality rates [15]. While no effective medications for the treatment of COVID-19 have yet been found, 25-OH vitamin D supplementation may protect healthy people or reduce the disease's severity.

Based on these findings and discussions, we aimed to evaluate potential coagulation and inflammatory biomarkers and recently discussed 25-OH vitamin D levels in COVID-19 patients.

Material and Methods

This retrospective case-control study includes 121 patients, 52% male and 48% female, with a mean age of 53, from March 2020 to June 2020, at the Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital, Amasya, Turkey. COVID-19 cases were determined according to the Turkish Ministry of Health guidelines. The study was performed after obtaining the agreement of the Afyon Medical Sciences University Clinical Research Ethical Committee, Turkey (No:2021-63). All participants in this study obtained consent. The study was done following the Declaration of Helsinki. Positive SARS-CoV-2 RNA Polymerase Chain Reaction (PCR) with throat swab samples or positive pulmonary evidence via Computerized Tomography (CT) confirmed all subjects. Demographic, laboratorian, and radiological variables were provided from medical records. We worked on potential confounding variables, including D-dimer, fibrinogen, ferritin, and 25-OH vitamin D, which could be associated with COVID-19 infections. D-dimer was immuno-

turbidimetric, and fibrinogen was measured by clotting method on STA Compact (Diagnostica Stago, Gennevilliers, France). Ferritin (two-site sandwich immunoassay) and 25-OH vitamin D (competitive immunoassay) were performed using a Siemens Advia Centaur (Tarrytown, NY, USA). We evaluated 25-OH vitamin D levels like this; >30 ng/mL sufficient, 20-30 ng/mL insufficient, <20 ng/mL deficient. Standard distribution variables were calculated using the Mann-Whitney U test. We analyzed our data mean \pm standard error (SE), mean \pm standard deviation (SD), and interquartile range (IQR). Multivariate analysis was

managed via an unconditional logistic regression model. All measured risk factors included independent variables and the dependent variable as PCR positivity (PCR+), CT positivity (CT+), or both (PCR+ and CT+) among COVID-19 cases. Statistical analyses were assessed using JASP 0.14 statistical software (JASP team, Amsterdam, Netherlands). We compared our data between sets of two groups (PCR+ and CT+ and others, only CT+ and others, only PCR+ and others). P-values below 0.05 were considered significant. Descriptive statistics of patients in 3 groups are shown in Table 1, Table 2, and Table 3.

Table 1. Descriptive Statistics of both PCR and CT positive (1) and only one of them is positive (0).

Group	AGE		D- dimer		Fibrinogen		Ferritin		25-OH Vitamin D	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Mean	53.27	54.72	2.039	1.23	495.6	506.63	473.957	294.506	14.687	15.739
Std. Error of Mean	2.577	2.309	0.308	0.19	24.86	30.929	87.262	66.587	1.595	1.641
Std. Deviation	23.75	13.85	2.841	1.16	222.4	185.57	785.362	393.936	9.568	8.369
IQR	42.00	19.00	1.210	0.88	287.0	217.75	479.900	343.700	11.762	9.138
Minimum	1.000	25.00	0.130	0.47	50.20	36.000	4.700	5.800	3.000	3.000
Maximum	87.00	86.00	20.00	6.00	1150	1013	4630	1458	45.400	36.810
5th percentile	17.40	33.00	0.464	0.47	202	280	10.400	10.590	3.933	6.445
95th percentile	86.00	78.00	6.902	3.09	935.6	776.50	2182	1285.40	30.817	30.008

Table 2. Descriptive Statistics of only CT positive (1) and others (0).

Group	AGE		D- dimer		Fibrinogen		Ferritin		25-OH Vitamin D	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Mean	33.621	60.033	1.054	2.033	343.593	546.182	204.489	485.135	14.827	15.224
Std. Error of Mean	3.734	1.812	0.281	0.280	24.455	22.163	70.870	80.099	2.729	1.255
Std. Deviation	20.106	17.380	1.515	2.685	127.074	209.083	368.254	755.655	10.570	8.605
IQR	26.000	30.250	0.480	1.718	108.500	256.000	114.000	458.000	10.845	9.695
Minimum	1.000	23.000	0.130	0.470	145.000	36.000	4.700	5.800	3.000	3.000
Maximum	82.000	87.000	7.800	20.000	793.000	1.150.000	1.343.000	4.630.000	45.400	39.900
5th percentile	4.400	31.100	0.264	0.510	189.000	259.400	7.730	19.480	4.694	4.018
95th percentile	63.400	86.000	3.264	6.505	535.100	953.200	1.079.100	2.052.800	30.896	30.007

Table 3. Descriptive Statistics of only PCR positive (1) and others (0).

Group	AGE		D- dimer		Fibrinogen		Ferritin		25-OH Vitamin D	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Mean	64.018	45.106	2.586	1.143	579.119	433.953	618.592	252.584	14.588	15.405
Std. Error of Mean	2.468	2.431	0.437	0.162	30.366	22.642	124.321	47.880	1.976	1.423
Std. Deviation	18.307	19.753	3.239	1.316	218.971	181.138	905.073	380.038	9.055	9.115
IQR	30.000	28.750	3.510	0.573	283.250	211.750	550.000	179.500	10.800	9.570
Minimum	23.000	1.000	0.510	0.130	50.200	36.000	10.000	4.700	3.910	3.000
Maximum	87.000	86.000	20.000	7.800	1.150.000	1.013.000	4.630.000	1.458.000	39.900	45.400
5th percentile	31.100	8.750	0.587	0.445	272.900	206.600	22.000	7.560	3.940	5.420
95th percentile	86.300	76.500	7.072	3.450	1.004.250	749.300	2.388.200	1.263.000	27.790	30.010

Results

We included 121 COVID-19 patients who measured their vitamin D levels within three months in our study, with a mean age of 53 and a male ratio of 52%. There were no statistically significant differences in gender between the groups. CT+ cases were significantly older than other patients, $p < 0.001$. D-dimer, ferritin and fibrinogen levels were considerably higher in CT+ patients among all subjects, $p = 0.001$, $p = 0.001$, and $p < 0.001$, respectively. Males had elevated 25-OH vitamin D levels but were not statistically significant, $p = 0.056$. There were no apparent differences in 25-OH vitamin D levels between PCR+ and CT+ and others, CT+ and others, PCR+ and others, $p = 0.277$, $p = 0.350$, $p = 0.397$. However, we found that 25-OH vitamin D levels were deficient in all groups. Mean and SD values were 15.4 ± 9.1 , 14.5 ± 9 , and 14.6 ± 9.8 ng/mL for each group. For all patients, 25-OH vitamin D mean and SD was 15.1 ± 9.0 ng/mL (Figure 1). Ferritin & D-dimer and ferritin & fibrinogen levels were correlated in CT+ group and in PCR+ group, $p < 0.001$, $p < 0.001$. In the group of both PCR+ and CT+ patients, in addition to previous correlations, fibrinogen and D-dimer levels were correlated, $p = 0.004$. 25-OH vitamin D levels between PCR+ and CT+ and others, CT+ and others, PCR+, and others showed no correlation with other biochemical parameters.

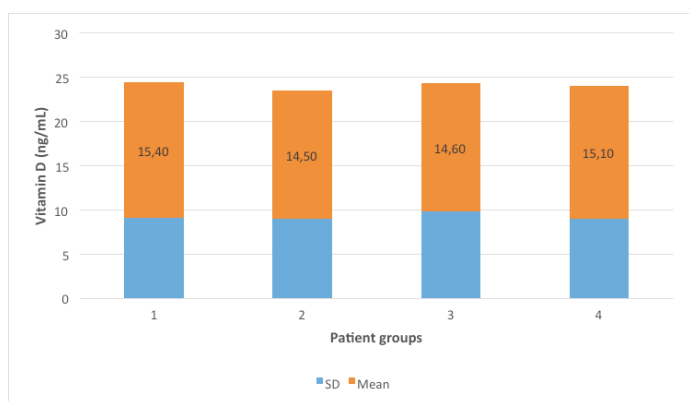


Figure 1. Vitamin levels of groups had no significant difference. Besides, all patients show vitamin D deficiency. 1; PCR+ and CT+, 2;CT+, 3;PCR+, 4;All patients.

Discussion

Severe COVID-19 cases have a high risk for DIC and thromboembolic events due to cytokine storm and sepsis. Increasing proof shows that thromboembolic processes promote disease severity, especially with positive CT findings.

Prothrombin forms thrombin in the coagulation cascade, which turns fibrinogen into fibrin to create a fibrin-based clot to stop bleeding. D-dimer is a fibrin degradation product that emerges in the blood after the clot dissolves by fibrinolysis. Sepsis and cytokine storm cause DIC by releasing large amounts of coagulation factors by vigorously activating the coagulation system [2]. Immediate changes in fibrinogen levels are significant in COVID-19 patients. Fibrinogen levels reduce, and fibrin degradation products elevate not only in patients compared to healthy persons but also in severe patients compared to mild patients [16]. Increased D-dimer and decreased fibrinogen levels may support these clinical findings and explain the disease's severity beforehand. Clinical and laboratory findings of COVID-19 are similar to hyperferritinemic syndromes like macrophage activation syndrome (MAS), adult-onset stills disease (AOSD), catastrophic anti-phospholipid syndrome (CAPS), and septic shock. Hyperferritinemic syndromes show high serum ferritin and hyper-inflammation by cytokine storm, which eventually causes multi-organ failure in the end [17].

We found the D-dimer levels higher in COVID-19 CT+ patients, consistent with previous studies, but unlike the other authors, fibrinogen levels were not decreased but increased. Contrary to studies our high fibrinogen measurements may reflect the stage before DIC development. The onset of secretion of acute-phase proteins and related mediators in the early phase of the infection may increase the blood's viscosity and further stimulate the liver, thereby increasing fibrinogen levels. D-dimer and fibrinogen levels may help predict the severity of the disease and early treatment. Some other studies demonstrate that non-survivors developed significantly higher D-dimer and fibrinogen amounts, more prolonged PT, and aPTT than survivors at admission [18]. Therefore, the disease's stage and the patient's clinical condition should be considered when evaluating fibrinogen and D-dimer levels. Scientists indicate that COVID-19 coagulopathy is becoming more outstanding in critically ill cases. D-dimer and PT monitoring can help patient triaging and management. The ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) released the guidance for COVID-19 coagulopathy and advised routine hemostatic markers testing for all cases [19]. Ferritin could indicate that either patient tends to have the virus

or clinical risk for intensive care unit (ICU) transfer and death in hospitalized COVID-19 patients. Ferritin levels of COVID-19 patients rise in non-survivors and advance with the disease's worsening. PCR+ patients showed no significant difference in these parameters. Perhaps the PCR methods and swab sampling practices used at the epidemic's beginning were insufficient for diagnosis. Maybe the kits used for PCR testing did not have the necessary success in detecting the COVID-19 virus. Applying the correct swab technique and PCR kits may have taken time to achieve success. For this reason, the virus may have settled in the lung before PCR could diagnose it and caused the patients to be diagnosed with computed tomography. The long incubation time may negatively affect the results, depending on when the health worker took the swab.

Whether interpreting all COVID-19 patients or investigating between groups, 25-OH vitamin D levels were insufficient in all cases. Similar results in all groups made it impossible to compare the groups in terms of 25-OH vitamin D. More importantly, 25-OH vitamin D values in the Turkish population are generally insufficient. Scientists commonly accept that 25-OH vitamin D levels are low in the Turkish people, making comparison difficult. 25-OH vitamin D deficiency is endemic in Turkey. In "Turkish Diabetes, Hypertension, Obesity, and Endocrinological Diseases Prevalence Study II" (TURDEP-II), which is one of the most extensive research in Turkey, 9560 adults living in various areas were evaluated, and 93% had serum 25-OH vitamin D levels less than 20 ng/mL [20]. The prevalence of 25-OH vitamin D deficiency observed varied from 24% to 99% in various studies and regions in the Turkish population. Therefore, 25-OH vitamin D deficiency continues to be a severe problem throughout Turkey. 25-OH vitamin D concentrations may affect gender, age, pregnancy, season, and cultural differences. Daily sunlight disclosure acts to prohibit 25-OH vitamin D deficiency. Nevertheless, even in sunny climates, 25-OH vitamin D deficiency is 50-97%, most probably due to wearing clothes that leave little skin exposed to sunlight. Given this information, 25-OH vitamin D deficiency in patients does not significantly conclude than the general population. In healthy Turkish people, 25-OH vitamin D levels are generally low. It is inadequate to distinguish whether low 25-OH vitamin D levels cause COVID-19 or deficiency occurs randomly because of reflecting the general population.

Institute of Medicine (IOM) achieved that 20 ng/mL 25-OH

vitamin D and above were sufficient for adequate bone health after reviewing the literature [21]. They reached this conclusion via several observations, including those by Malabanan et al. [22] and Primel et al. [23]. Scientists also determined that at least 30 ng/mL 25-OH vitamin D levels were sufficient based on the bone biopsies. However, studies suggest that 25-OH vitamin D deficiency is about 40% in Europe, and 13% are severely deficient [24]. Therefore, there were questions about this deficiency and the need for supplementation. Besides 25-OH vitamin D deficiency is widespread worldwide, and many laboratory and clinical studies have demonstrated a substantial relationship between chronic diseases and acute conditions [25].

We suspect that the low 25-OH vitamin D levels we detected in COVID-19 patients in our study are associated with getting the disease and worsening the prognosis. In a pandemic like COVID-19, 25-OH vitamin D deficiency makes it impossible to compare patients with a healthy population. Also, 25-OH vitamin D levels were not measured at diagnosis in most patients, including in our study. Although it is known that 25-OH vitamin D regulates the immune system and protects against viral respiratory system diseases, the pathophysiology of COVID-19 infection has not been fully resolved, which prevents us from reaching clear information. However, the lack of an effective treatment for the disease has led clinicians to use different methods to prevent infection and illness severity. In this respect, careful 25-OH vitamin D supplementation may be beneficial, especially in hospitalized patients. Further studies with control groups are essential to understand the subject better and clarify the unknown points.

References

1. Berekaa, M.M., Insights into the COVID-19 pandemic: Origin, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic interventions. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2021. 13: p. 117-139.
2. Danwang, C., et al., A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res*, 2020. 8: p. 37.
3. Mardani, R., et al., Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. *Arch Acad Emerg Med*, 2020. 8(1): p. e43.
4. Khourssaji, M., et al., A biological profile for diagnosis and outcome of COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med*, 2020. 58(12): p. 2141-2150.





5. Luo, H.C., et al., Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19. *Ann Hematol*, 2021. 100(1): p. 45-52.
6. Long, H., et al., D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *BioMed Research International*, 2020. 2020: p. 6159720.
7. Ikewaki, N., et al., Coagulopathy associated with COVID-19 - Perspectives & Preventive strategies using a biological response modifier Glucan. *Thromb J*, 2020. 18: p. 27.
8. Fu, L., et al., Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2020. 80(6): p. 656-665.
9. Kernan, K.F. and J.A. Carcillo, Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*, 2017. 29(9): p. 401-409.
10. Zdrenghea, M.T., et al., Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*, 2017. 27(1).
11. Panagiotou, G., et al., Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020. 93(4): p. 508-511.
12. Munshi, R., et al., Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol*, 2021. 93(2): p. 733-740.
13. Merzon, E., et al., Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *Febs j*, 2020. 287(17): p. 3693-3702.
14. Hastie, C.E., et al., Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*, 2020. 14(4): p. 561-565.
15. Laird, E., J. Rhodes, and R.A. Kenny, Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. *Ir Med J*, 2020. 113(5): p. 81.
16. Hayiroglu, M.I., T. Cinar, and A.I. Tekkesin, Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2020. 66(6): p. 842-848.
17. Perricone, C., et al., COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res*, 2020. 68(4): p. 213-224.
18. Iba, T., et al., Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020. 18(9): p. 2103-2109.
19. Thachil, J., et al., ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020. 18(5): p. 1023-1026.
20. Doğan E, S.N., Türkiye'de Batı Karadeniz bölgesindeki çocukların D vitamini düzeyleri. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2021. 14(1): p. 1-10.
21. in *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*, A.C. Ross, et al., Editors. 2011: Washington (DC).
22. Malabanan, A., I.E., Veronikis, and M.F. Holick, Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*, 1998. 351(9105): p. 805-6.
23. Priemel, M., et al., Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*, 2010. 25(2): p. 305-12.
24. Cashman, K.D., et al., Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*, 2016. 103(4): p. 1033-44.
25. Bouillon, R., et al., Vitamin D and energy homeostasis: of mice and men. *Nat Rev Endocrinol*, 2014. 10(2): p. 79-87.

■ Orijinal Makale

Koroner arter baypas cerrahisine giden hastalarda asemptomatik ciddi karotis arter darlığı tedavisi yönetimi: klinik analiz

Management of asymptomatic severe carotid artery stenosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery: clinical analysis

Kaan Kaya* , Ufuk Mungan 

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Lokman Hekim Akay Hastanesi, Ankara

Öz

Amaç: Koroner arter hastalığı nedeni ile ameliyat yapılacak olan hastalarda semptomatik karotis arter darlığının tedavisi hakkında kılavuzlarda görüş birliği sağlanmış, asemptomatik hastalarda ise kesin görüş birliği sağlanamamıştır. Bu hastalara yaklaşım şeklimizi ve sonuçlarımızı paylaşmak istedik.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2016-Ocak 2021 tarihleri arasında koroner arter baypas cerrahisi uyguladığımız tek taraflı %70'ten yüksek karotis arter darlığı bulunan asemptomatik 40 hasta (Grup 1) ile koroner arter baypas cerrahisi uygulanan fakat karotis arter darlığı olmayan 40 hasta (Grup 2) serebrovasküler komplikasyonlar ve cerrahinin sonuçları yönünden karşılaştırıldı. Tüm hastalara koroner arter baypas cerrahisi uygulandı ve karotis arter darlığına müdahale edilmedi.

Bulgular: Preoperatif hipertansiyon görülme oranı Grup 1'de daha fazlaydı (%65 ve %32,5, $p=0,007$). Grup 1 hastalarda koroner arter baypas ameliyatı baypas greft sayısı Grup 2 hastalara göre daha fazla idi ($3,25\pm 0,58$ ve $2,87\pm 0,68$, $p=0,010$). Hiçbir hastada majör serebrovasküler olaya rastlanmadı ve mortalite gelişmedi.

Sonuç: Asemptomatik tek taraflı karotis darlığının eşlik ettiği koroner arter hastalarında koroner arter cerrahisinin güvenli olduğu sonucuna vardık. Bu konu ile ilgili kesin görüş birliğine ulaşabilmek için çok merkezli prospektif araştırmaların yapılmasının faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: koroner arter hastalığı; karotis arter darlığı; koroner arter baypas

Abstract

Aim: A consensus was reached in the guidelines on the treatment of symptomatic carotid artery stenosis in patients who will undergo surgery for coronary artery disease, but no definite consensus was reached in asymptomatic patients. We wanted to share our approach to these patients and our results.

Material and Methods: Between January 2016 and January 2021, 40 asymptomatic patients with unilateral carotid artery stenosis greater than 70% (Group 1) who underwent coronary artery bypass surgery and 40 patients who underwent coronary artery bypass surgery but did not have carotid artery stenosis (Group 2) were compared in terms of cerebrovascular complications and surgical outcomes. All patients underwent coronary artery bypass surgery and carotid artery stenosis was not intervened.

Results: The incidence of preoperative hypertension was higher in Group 1 patients (65% vs 32.5%, $p=0.007$). The number of coronary artery bypass surgery bypass grafts was higher in Group 1 patients compared to Group 2 patients (3.25 ± 0.58 vs 2.87 ± 0.68 , $p=0.010$). No major cerebrovascular accident was encountered in any patient and no mortality occurred.

Conclusion: We concluded that coronary artery surgery is safe in patients with coronary artery disease with asymptomatic unilateral carotid stenosis. In order to reach a definitive consensus on this issue, it would be beneficial to conduct multicenter prospective studies.

Keywords: Coronary artery disease; carotid stenosis; coronary artery bypass

Giriş

Koroner arter hastalığı ve karotis arter darlığının risk faktörleri genellikle benzer risk faktörleridir. Bu nedenle bu iki hastalık sıklıkla birbirine eşlik etmektedir [1,2]. Ayrıca bir araştırmada koroner arter hastalığının şiddeti ile karotis arter hastalığının şiddeti arasında çok belirgin bir ilişki olduğu rapor edilmiştir [3]. Yani çok damar koroner arter hastalarında karotis arter darlığı da daha ciddi derecede olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir başka araştırmada ise koroner arter hastalığı nedeni ile operasyon yapılan hastalarda yüksek sıklıkta karotis arter darlığı olduğu bildirilmiştir [4]. Koroner arter cerrahisine giden hastalarda karotis arter darlığının bulunması perioperatif inme için belirgin bir risk faktörüdür [5]. Bu nedenle koroner arter baypas operasyonu yapılacak hastalarda karotis arter darlığının araştırılması postoperatif inme riski hesaplamak açısından çok önemlidir. Bu nedenle biz ve birçok merkez koroner arter baypas cerrahisine giden her hastaya preoperatif dönemde tarama testi olarak karotis doppler ultrasound yapılmasını rutin haline getirmiştir.

Koroner arter baypas cerrahisi sonrasında serebral komplikasyonların görülme oranı literatürde %2,5-15 oranında bildirilmektedir [6,7]. Koroner arter baypas cerrahisine giden hastalarda semptomatik ve özellikle bilateral karotis arter darlığı bulunduğu koroner arter baypas öncesinde karotis arter cerrahisinin uygulanması önerilmektedir [8].

Diğer yandan asemptomatik karotis darlığının koroner arter baypas cerrahisinden önce tedavi edilmesinin nörolojik komplikasyonları azalttığı da bildirilmiştir [9]. Yakın tarihte yapılan bir araştırmada koroner arter hastalığı nedeni ile opere edilmesi planlanan ancak tek taraflı %60'ın üzerinde asemptomatik karotis darlığı olan hastalarda koroner arter cerrahisi öncesinde karotis endarterektomi uygulanmış ve hiç nörolojik komplikasyon olmadığı tespit edilirken karotis endarterektomi yapılmayan grupta ise %7,4 hastada inme geliştiği rapor edilmiştir [10].

Son 6 ay içerisinde semptomatik olan %70 ve üzeri karotis darlıklarının tedavisinde son yayınlanan ulusal tedavi kılavuzumuzda karotis endarterektomi önerilmektedir [11]. Ancak koroner arter hastalığı ile beraber karotis arter darlığının tedavisinde koroner veya karotis lezyonlarının hangisinin daha önce yapılması gerektiği veya eşzamanlı bir girişim yapılıp yapılmayacağı konusu henüz tek bir karara bağlanamamıştır. Bu konuya katkımız olabilmesi için hastanemize koroner arter baypas ameliyatı için başvuran ve preoperatif tetkiklerde %70-99 karotis darlığı tespit ettiğimiz fakat asemptomatik olan hastalarda izlediğimiz tedavi yolunu ve sonuçlarımızı paylaşmak istedik. Henüz ulusal ve uluslararası kılavuzlarda tam bir görüş birliği sağlanamamış olan bu hasta grubunda daha sonra yapılabilecek çok merkezli prospektif araştırmalar ve meta-analiz çalışmalarına katkıda bulunmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizizin rutin protokolü olarak koroner arter baypas cerrahisi planlanan her hastaya preoperatif tetkikler sırasında karotis doppler usg yapılarak olası karotis arter darlığı araştırılmaktadır. Bilateral veya unilateral kritik semptomatik karotid arter darlığı tespit edilen hastalarda karotid BT (bilgisayarlı tomografi) anjiyografi veya DSA (dijital substraksiyon anjiyografi) yapılarak koroner arter baypas cerrahisi veya karotis arter cerrahisi tedavi kılavuzlarındaki öneriler doğrultusunda uygulanmıştır. Ancak asemptomatik %70 ve üzeri karotid arter darlığı olan hastalarda tedavi protokolümüz öncelikle koroner arter baypas cerrahisi uygulamaktır. Bu araştırma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır ve hastanemiz bünyesinde klinik araştırma için onay alınmıştır. Her hastadan ameliyat öncesinde aydınlatılmış yazılı onam formları imza altına alınmıştır. Ocak 2016 ve Ocak 2021 tarihleri arasında retrospektif incelememizde kardiyopulmoner baypas (KBP) eşliğinde koroner arter baypas greftleme cerrahisi (KABG) uyguladığımız ve tek taraflı %70 ve üzeri karotis arter darlığı bulunan asemptomatik 40 hastanın dosya verilerine ulaşıldı (Grup 1: %70 ve üzeri asemptomatik darlık olan hastalar). Kontrol grubu olarak da yine aynı tarih öncesinde aynı teknik ile KABG operasyonu olan fakat karotis arter darlığı olmayan ardışık 40 hastanın dosya verilerine erişildi (Grup 2: Normal karotid arter olan hastalar). İki taraflı %70 ve üzeri darlığı olan hastalarda izlediğimiz tedavi protokolü ulusal kılavuzumuza uygun hareketle farklı olduğu için araştırmaya dahil edilmediler. Ayrıca daha önceden serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş hastalar da son 6 aydır asemptomatik olsalar bile araştırma dışı tutuldular. Bunlara ilaveten operasyon sırasında kanülasyon öncesinde tespit edilen asendan aortada ileri kalsifik plakları bulunan hastalar da nörolojik komplikasyonlar yönünden sonuçları etkileyebileceğinden araştırma dışında tutuldular. Acil koroner arter baypas cerrahisine alınan ve hemodinamik olarak instabil olan hastalar da araştırmaya dahil edilmediler. Tüm hastaların demografik verileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Her iki grupta da preoperatif tetkiklerine başlamadan önce detaylı bir anamnez alınarak karotis darlığı ile ilgili semptomlarının olup olmadığı titizlikle sorgulandı. Rutin kan biyokimya tetkiklerinin yanısıra ekokardiyografi, elektrokardiyogram, akciğer grafisi ve karotis arter doppler ultrasonografi de rutin tetkikler olarak uygulandı. Ekokardiyografi özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda ventrikül içerisinde olası trombus

varlığının ortaya konulması yönünden önem arz etmektedir. Bu nedenle özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)<%30 olan hastalar da sol ventrikül içerisinde trombus bulundurma ihtimalleri nedeni ile araştırma dışında tutuldular. Atriyal fibrilasyonu olan veya son 6 ay içerisinde tespit edilmiş atriyal fibrilasyon atakları bulunan hastalar da olası tromboembolik olaylar ile sonuçları etkileyebileceğinden bu araştırmanın dışında tutuldular.

Karotis arter değerlendirmesi için tüm hastalar hastanemizde aynı radyolog tarafından GE Logiq S7 Expert cihazı ile 9L-D probu kullanılarak değerlendirildi. Bütün hastalar tek cerrahi ekip tarafından KBP eşliğinde ameliyat edildiler. Her iki gruptaki hastalar da genel anestezi altında median sternotomi yapılarak sol internal torasik arter ve safen ven greftleri hazırlandıktan sonra 300 Ü/kg heparin uygulanarak aktive pıhtılaşma zamanı 400-600 sn olacak şekilde kontrolleri yapılmıştır, gerekli durumlarda ilave heparin dozu eklenmiştir. Standart aorta-kaval kanülasyon yapılarak KBP’a geçilerek kros klemp eşliğinde 28-32°C hipotermi altında antegrad soğuk kan kardiyoplejisi ve topikal buz uygulanarak kalp arrest edilmiş ve distal koroner arter anastomozları sağlanmıştır. Isınmayı takiben koroner arterlere antegrad sıcak kan verilerek kros klemp kaldırılmıştır. Hemodinamik parametreler kontrol edilerek KBP’den ayrılmış ve protamin uygulanarak rutin kanama kontrolü ile operasyon tamamlanmıştır.

Yoğun bakımda entübe kaldıkları süre, kanama miktarları, kanama nedeni ile cerrahi revizyona alınma durumları, inotropik destek ihtiyaçları ve taburculuk süreleri kaydedilmiştir. Karotis lezyonu olan ve olmayan tüm hastalar taburcu edilirken medikasyonlarına mutlaka klopidogrel ve asetil salisilik asit eklenmiştir.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel incelemeler için SPSS for Windows V.27 (IBM Corp., Armonk NY, USA) istatistiksel yazılım programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak tanımlandı. Sürekli değişkenler t-test ile değerlendirildi. Kategorik veriler ise ki-kare testi ve Fisher’s exact test ile değerlendirildi. Bağımsız p değerinin 0,05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların demografik verileri Tablo-1’de özetlenmiştir. Her iki grubun demografik verileri karşılaştırıldığında hipertansiyon dışındaki verilerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Preoperatif incelemelerde hipertansiyon görülme

oranı karotis darlığı olan grupta istatistiksel olarak belirgin düzeyde daha fazla idi ($p=0,007$). Hastaların operatif ve postoperatif verileri ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu verilerde, karotis darlığı bulunan hasta grubunda (Grup 1) koroner arter baypas ameliyatı sırasında yapılan baypas sayısı Grup 2 hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi ($p=0,010$). Diğer veriler kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Karotis stenozu olan gruptaki bir hastada postoperatif erken dönemde geçici görme bulanıklığı yaşanmışsa da saatler içerisinde bu şikayeti kaybolmuştur. Göz dibi muayenesi normal olarak değerlendirildi. Her iki grupta da majör SVO görülmedi. Her iki grup hastalarda da mortaliteye rastlanmadı.

Tablo 1. Her iki gruptaki hastaların demografik verileri

	Group 1 (n=40, karotis darlığı olan grup)	Group 2 (n=40, kon- trol grubu)	P değeri
Yaş	65,6 ±7,8	62,9 ±9,2	0,163
Kadın cinsiyet	9 (%22,5)	14 (%35,0)	0,323
Sigara kullanımı	24 (%60,0)	15 (%37,5)	0,073
Diyabet	14 (%35,0)	8 (%20,0)	0,210
Hipertansiyon	26 (%65,0)	13 (%32,5)	0,007
Sol ventrikül EF (%)	50,62 ±11,61	53,52 ±10,35	0,242
Periferik arter hastalığı	3 (%7,5)	1 (%2,5)	0,615
KOAH	5 (%12,5)	1 (%2,5)	0,201
KBY	3 (%7,5)	3 (%7,5)	1,000
VKİ	28,40 ±4,71	27,33 ±3,29	0,243

EF= ejeksiyon fraksiyonu, KOAH= kronik obstruktif akciğer hastalığı, KBY= kronik böbrek yetmezliği, VKİ= vücut kitle indeksi.

Tablo 2. Her iki gruptaki hastaların operasyon ve sonrası verileri

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	p değeri
Koroner arter baypas greft sayısı	3,25 ±0,58	2,87 ±0,68	0,010
KPB süresi	48,57 ±9,45	46,67 ±8,14	0,339
Kros klemp süresi	37,30 ±6,79	35,47 ±7,42	0,255
Ekstübasyon süresi (saat)	4,95 ±1,48	4,94 ±1,39	1,000
Drenaj miktarı	351 ±82	332 ±78	0,301
Yoğun bakım süresi (saat)	1,97 ±0,15	2,05 ±0,22	0,085
Minör SVO	1 (%2,5)	0	1,000
Majör SVO	0	0	-
Taburculuk süresi (gün)	5,87 ±1,15	5,77 ±0,94	0,674

KBP= kardiyopulmoner baypas, SVO= serebrovasküler olay.

Sonuçlar

İleri karotis darlığı bulunup asemptomatik olan hastalarda nasıl bir tedavi yolu izlenmesi gerektiği yıllarca tartışma konusu olmuştur ve halen de devam etmektedir. Bu hastaların bir kısmı koroner arter hastalığı nedeni ile ameliyat planlanırken ya koroner anjiyografi sırasında ya da preoperatif tetkiler sırasında

karotis doppler usg yapıldığında tesadüfen tanı almaktadırlar. Karotis arter hastalığının koroner arter hastalığı veya periferik arter hastalıkları ile birlikte görülme oranı kayda değer orandadır. Asemptomatik hastalar ise teşhis konulamadan yaşamlarına devam etse de darlığın ileri evrelerinde minör-geçici veya çok daha ağır ve mortal seyreden majör serebrovasküler olay atağı gibi bir semptom verene kadar sessiz kaldığı düşünülmektedir. Birçok asemptomatik karotis darlığı olan hasta ise bir başka hastalık araştırılırken tesadüfen tanı almaktadır.

Koroner arter hastalığı nedeni ile baypas planlanan hastaların %8-14'ünde karotis arter darlığı gözlenirken [12], karotis arter endarterektomi planlanan hastaların ise %40'ında koroner arter hastalığına rastlanmaktadır [13]. Semptomatik karotis arter hastalığı ile koroner arter hastalığının beraberliğinde hangisinin durumu daha kritik olarak değerlendirilirse önceliğin o cerrahiye verilmesi gerektiği kılavuzlarda belirtilmektedir. Ancak bu durum yine de yoruma açıktır. Her klinik farklı tedavi protokolleri izlemektedir. Diğer yandan yine literatürde %60-99 karotis darlığı olan hastalar asemptomatik olsalar bile karotis endarterektomi yapılmasının mortaliteyi azalttığı rapor edilmiştir [14]. Bizim araştırmamıza göre ise yapılmaması da perioperatif mortaliteyi artırmamaktadır.

Koroner arter hastalığının ve karotis arter hastalığının etyolojisindeki faktörlerin birçoğu ortak etkenlerdir. Sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi etkenlerin arterler üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu bir gerçektir. Bu nedenle arteriyel hasara neden olan tüm faktörler hem koroner arterler hem de karotis arter veya daha da ötesi intraserebral arterleri etkilemesi tahmin edilebilir bir sonuçtur. Bu nedenden olsa gerek, %70 ve üzeri karotis arter darlığı bulunan hastalarda koroner arter hastalığının daha şiddetli olduğunu bildiren makaleler mevcuttur [3]. Bizim sonuçlarımızda da bu araştırmaya benzer şekilde karotis darlığı bulunan grupta koroner arter baypas greft sayısı diğer gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu gözledik (Tablo 2). Bu durum ters tarafından bakılacak olursa, koroner arter hastalığını yapan asıl etyolojik faktör hangisi ise benzer şekilde karotis arterleri de daha şiddetli etkilediği şeklinde yorumlanabilir.

Preoperatif verilere baktığımızda ise hastalarda hipertansiyon görülme oranının hem karotis darlığı hem koroner arter darlığı olan hastalar grubunda (Grup1) sadece koroner arter hastalığı bulunan hastalara (Grup 2) göre belirgin derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 1). Aslında bu durum, hipertansiyonun her iki hastalığın etyolojisinde önemli bir faktör olarak rol oynadığını da düşündürmektedir. Yine de bu bilgiyi kesinleştirebilmek için çok daha geniş kapsamlı ve çok merkezli araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Yapılacak daha geniş kapsamlı bir araştırma ile koroner arter hastalığı ile

beraber hipertansiyon bulunmasının karotis arter darlığına da yatkınlığı artırıp artırmadığı araştırılmalıdır.

Bizim bu araştırmada asıl erişmek istediğimiz kısım ise asemptomatik karotis arter darlığı bulunan hastalarda karotis artere müdahale edilmeden önce koroner arter baypas ameliyatı yapılmasının hastalarda serebral iskemik problemlere neden olup olmadığı konusunun aydınlatılmasına destek olabilmektir. Bir hastada yaklaşık 2 saat süren geçici bulanık görme dışında hiçbir hastamızda başkaca minör veya majör serebrovasküler olay yaşanmadı. Bu bilgi ışığında bu tür hastalara yaklaşımda, karotis arter ile ilgili yapılabilecek girişimlerin koroner arter hastalığının tedavisinden sonra uygulanmasının güvenli olduğu yorumuna vardık.

Sonuç olarak, koroner arter baypas cerrahisine giden ve bu hastalığa eşlik eden bilateral veya unilateral semptomatik kritik karotis darlığında tedavi seçenekleri ulusal tedavi kılavuzumuzda belirtildiği şekli ile görüş birliği kazanmıştır. Ancak bahsedilen aynı hasta grubunda (koroner arter baypas cerrahisine giden) unilateral ve asemptomatik karotis darlığı varlığında kılavuzlarda kesin bir görüş birliği sağlanamamakla birlikte öncelikle koroner arter cerrahisinin uygulanması ve karotis arter darlığı için semptomların gelişmesini beklemek veya cerrahi uygulamak seçenekleri cerrahların ve merkezin tecrübesine bırakılmıştır. Biz de kliniğimizde bu hasta grubuna öncelikle koroner arter cerrahisi uyguladık, karotis darlığı için tedavi seçeneklerini uygulamayı sonraya bıraktık. Bu tercihimiz sonrasında hastalarımızda karotis darlığına bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmediğini gördük. Bu verilere göre asemptomatik tek taraflı karotis darlığının eşlik ettiği koroner arter hastalarında öncelikle koroner arter cerrahisinin uygulanmasının güvenli olduğu sonucuna vardık. Bu konu ile ilgili daha kesin görüş birliğine ulaşabilmek için çok merkezli ve çok daha fazla hasta sayısı ile geniş prospektif araştırmaların yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Etik Kurul Onayı

Bu araştırma retrospektif çalışma şeklinde yürütülmüş olup Lokman Hekim Akay Hastanesi Başhekimliği'nden yazılı onay alınarak yapılmıştır. Ayrıca bir etik kurula sunulmamıştır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi veya kuruluş yoktur. Yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Yazar Katkı Oranı Beyanı

Yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sağlamıştır.

Kaynaklar

1. Cohen GI, Aboufakher R, Bess R, et al. Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1160-7

2. Novo S, Corrado E, Novo G, Dell'Oglio S. Association of carotid atherosclerosis with coronary artery disease: comparison between carotid ultrasonography and coronary angiography in patients with chest pain. *G Ital Cardiol (Rome)* 2012;13:118-23
3. Madisetty MK, Kumaraswami K, Katham S, et al. Assessment of oxidative stress markers and carotid artery intima-media thickness in elderly patients without and with coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem* 2016;31:278-85
4. Fukuda I, Osaka M, Nakata H, Sakamoto H. Clinical outcome for coronary artery bypass grafting in patients with severe carotid occlusive disease. *J Cardiol* 2001;38:303-9
5. Uekita K, Funayama N, Nishiura T, et al. Prevalence of cervical and cerebral atherosclerosis and silent brain infarction in patients with multivessel coronary artery disease. *J Cardiol* 2001;38:13-20
6. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:283-94
7. Mao Z, Zhong X, Yin J, Zhao Z, Hu X, Hackett ML. Predictors associated with stroke after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *J Neurol Sci* 2015;357:1-7
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165
9. Illuminati G, Ricco JB, Calio F, et al. Short-term results of a randomized trial examining timing of carotid endarterectomy in patients with severe asymptomatic unilateral carotid stenosis undergoing coronary artery bypass grafting. *J Vasc Surg* 2011;54:993-9
10. Lescan M, Andic A, Bartos O, Schlensak C, Mustafi M. Carotid endarterectomy versus conservative management of the asymptomatic carotid stenosis before coronary artery bypass grafting: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disorders* 2020;20:303
11. Tankut A. Karotis Arter Darlıkları. Periferik arter ve ven hastalıkları ulusal tedavi kılavuzu. Editör: A Kürşat Bozkurt. Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz Tic Ltd Şti. 2021: sayfa 100-33
12. Borger MA, Fremes SE, Weisel RD, et al. Coronary bypass and carotid endarterectomy: does a combined approach increase risk? A metaanalysis. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:14-20
13. Versaci F, Reimers B, Del Giudice C, et al. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass grafting: the SHARP study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:393-401
14. Walker MD, Marler JR, Goldstein M, et al. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-28

■ Orijinal Makale

Serum gamma glutamiltransferaz seviyesi stabil koroner arter hastalarında koroner kollateral dolaşımın belirleyicisi olabilir mi?

Could serum gamma glutamyltransferase level be a predictor of coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease?

Sebahat Tekeli Şengül* , Betül Banu Karasu , Erol Kalender , Özcan Özeke 

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Yüksek serum gamma glutamiltransferaz (GGT) seviyelerinin koroner arter hastalığı olan bireylerde ve akut koroner sendromlarda kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Koroner kollateral gelişimi dokuyu hipoksiye karşı koruyan çok önemli bir mekanizmadır. Bu çalışmada GGT seviyeleri ile koroner kollateral dolaşım (KKD) arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya koroner anjiyografi (KAG) uygulanan ve en az bir major epikardiyal koroner arterinde %95 ve üzerinde darlık saptanan 216 hasta (176 erkek, ort yaş 62,8±9,6) geriye dönük olarak dahil edildi. KKD Rentrop skorlama sistemi kullanılarak derecelendirildi. Az gelişmiş KKD grubuna rentrop 0-1 kollateral dolaşımı olan, iyi gelişmiş KKD grubuna rentrop 2-3 kollateral dolaşımı olan hastalar alındı.

Bulgular: Seksen (55 erkek, ort yaş 62,6±9,2 yıl) hasta az gelişmiş KKD grubunu; 136 (92 erkek, ort yaş 62,9±9,8 yıl) hasta ise iyi gelişmiş KKD grubunu oluşturdu. İki grup yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı risk faktörleri, ilaç kullanımı ve sigara içiciliği açısından benzer bulundu. Serum GGT seviyeleri ile koroner kollateral gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Gensini skoruyla belirlenen koroner arter hastalığı yaygınlığı (45±46 vs. 91±35, p<0.001) ve tutulan damar sayısı iyi koroner kollateral gelişimiyle ilişkili bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde tutulan damar sayısının (OR=0.98, p<0.001) koroner kollateral gelişiminin bağımsız öngördürücüsü olduğu saptandı.

Sonuç: Tutulan damar sayısı ve gensini skoru ile koroner kollateral gelişimi arasında belirgin ilişki saptanırken, serum GGT düzeyleri ile koroner kollateral gelişimi arasında ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: koroner arter hastalığı; koroner kollateral dolaşım; gamma glutamiltransferaz

Sorumlu Yazar*: Sebahat Tekeli Şengül, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ulucanlar cad. 06340 Altındağ, Ankara e-posta: dr.sebahattekel@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6010-1319

Doi: 10.18663/tjcl.1034014

Geliş Tarihi: 08.12.2021 Kabul Tarihi: 26.09.2022

Yazıyı 2013 yılında uzmanlık tezi olarak hazırladım. 13-16 Mart 2014 tarihlerinde düzenlenen 10. Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahide Yenilikler Kongresinde Poster bildirisi olarak sunuldu ve özet metni The American Journal of Cardiology VOLUME 113, ISSUE 7, SUPPLEMENT, S110-S111, sayısında yayınlandı.

Abstract

Aim: Elevated GGT level has been associated with poor outcome in coronary artery disease (CAD) and acute coronary syndrome. Coronary collateral circulation (CCC) plays an important role to protect the tissue against hypoxia. We aimed to evaluate the association between GGT levels and development of CCC, in patients with stable CAD.

Material and Methods: In total, 216 consecutive patients who underwent coronary angiography procedure and had documented $\geq 95\%$ degree of diameter stenosis in at least one major epicardial coronary artery were investigated retrospectively. The CCC was graded according to the Rentrop scoring system. The poor CCC group included patients with rentrop 0-1 CCC, and the good CCC group included rentrop 2-3 CCC.

Results: According to the Rentrop classification 136 patients (92 male, mean age $62,9 \pm 9,8$ years) had a good CCC and 80 patients (55 male, mean age $62,6 \pm 9,2$ years) had a poor CCC. The two groups were similar with respect to age, sex, risk factors, medications and smoking. There was no difference between the two groups in terms of serum GGT levels and CCC. The gensini scores (45 ± 46 vs. 91 ± 35 , $p < 0.001$) and the number of diseased coronary arteries were associated with high collateralization. In multivariate logistic regression model, the number of diseased coronary arteries (OR=0.98, $p < 0.001$) was found to be the independent predictor of good CCC.

Conclusion: Number of diseased coronary arteries and the Gensini score were found positively correlated with CCC, but no corelation was found between CCC and GGT levels in CAD.

Keywords: coronary artery disease; coronary collateral circulation; gamma-glutamyl transferase

Giriş

Kollateral damarların gelişimi hipoksi veya iskemiye miyokardiyal dokunun fizyolojik bir yanıtıdır, böylece dokuya kan akımı sağlanmış olur. Koroner kollateral gelişiminin altında yatan mekanizmalar tam olarak açıklanamamakla birlikte, miyokardiyal iskeminin önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir. Bazı koroner arter hastalarında koroner damarlarda ciddi tıkanıklık olmasına rağmen kollaterallerin gelişmemesi ve iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında kollateral gelişimi açısından büyük farklılıklar olması kollateral gelişimine birden çok faktörün katkıda bulunduğunu düşündürmektedir [1]. Bu farklığa yol açan faktörler ise tam olarak bilinmemektedir.

Serolojik biyobelirteçlerle ilgili birçok araştırmanın yapılmasının ardından çok sayıda biyobelirteç hastalık teşhisinde ve prognoz takibinde kullanılmaya başlanmıştır [2,3]. Koroner kollateral dolaşım durumunu tahmin etmek için kolay ve kullanışlı bir biyobelirteç arayışı bir çok çalışmanın konusu olmuştur. Şimdiye kadar koroner kollateral varlığı anjiyografik derecelendirme ile yapılmaktaydı. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar bir dizi inflamatuvar (trombosit-lenfosit oranı, C-reaktif protein, endokan, serum tiroid hormonu) ve anjiyografik biyobelirtecin (endotelin-1, vasküler endotelial büyüme faktörü, omentin-1, iskemi modifiye albumin, Pleiotrofin) koroner kollateral dolaşım hakkında bilgi verebileceğini gösterdi [4-9].

Serum gamma glutamiltransferaz (GGT) bir taraftan hepatobilyer hastalıkların hassas bir belirteçidir diğer taraftan proinflamatuvar bir protein olarak görev yapmaktadır. GGT'nin karaciğer ve akciğer gibi dokularda yüksek oksijen radikallerine yanıt olarak yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca GGT'nin dokulardaki seviyesi glutasyon ve diğer antioksidanlarla negatif korelasyon göstermektedir [10]. Çeşitli kardiyolojik hastalıklar ve serum GGT düzeyleri arasındaki ilişkiyi konu alan birçok çalışma yapılmıştır. Yapılmış çalışmalar, serum GGT düzeylerinin çeşitli kardiyak durumlarda hastanın klinik sonucunu tahmin etmede anlamlı bir rolü olabileceğini göstermiştir. Ancak GGT'nin koroner olayları nasıl etkilediğinin ayrıntılı işlevsel mekanizmaları halen daha tam anlaşılammıştır ve koroner kollateral dolaşım durumunu tahmin etmek için kullanılıp kullanılmayacağı belirsizdir [11].

Bu nedenle biz de çalışmamızda koroner kollateral gelişimini tespit etmede ucuz ve kolay değerlendirilebilen bir inflamasyon belirteci olan GGT'nin yararlı olup olmayacağını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Hasta popülasyonu

Bu çalışma Şubat 2011 ve Mayıs 2012 tarihleri arasında yapılan retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Kardiyoloji polikliniğine müracaat eden ve koroner arter hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi (KAG) yapılan 4.970 hastadan koroner arter hastalığı

tespit edilen ve üç majör koroner epikardiyal arterden [Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx), sağ koroner arter (RCA)] en az birinde >%95 ve üzerinde darlık saptanan 970 hastadan 216'sı çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik özellikleri, sigara içiciliği ve kullandığı ilaçlar hastane kayıtlarından tespit edildi. Son 3 ay içinde geçirilmiş akut miyokart enfarktüsü, klinik olarak stabil olmayan akut koroner sendrom ve geçirilmiş koroner bypass operasyonu olanlar; inflamatuvar ve/veya ciddi sistemik hastalığı, aktif hepatobiliyer hastalığı olan hastalar ve alkol kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Laboratuvar testleri ve GGT

Hastalara koroner anjiyografi öncesi rutin olarak yapılan tetkikler (tam kan sayımı, biyokimya, lipit profili) bazal parametreler olarak alınmıştır. Serum GGT aktivitesi 37 °C'de enzimatik kolorimetrik testle ölçüldü (Roche/Hitachi analizörü, Mannheim, Almanya) ve L-gama-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilid substrat olarak kullanıldı. Laboratuvarımızda sağlıklı bireylerde serum GGT aktivitesi için normal referans aralığı 8-61 U/l idi.

Açlık kan şekeri iki kez 126 mg/dl'nin üzerinde saptanan veya daha önceden diyabet tanısı almış olan ve oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alan hastalar diyabet grubu olarak tanımlanmıştır. Kan basıncı 140/90 mmHg ve üzeri olan veya halen antihipertansif tedavi almakta olan hastalar hipertansiyon hastası olarak değerlendirilmiştir. Total kolesterol >200 mg/dl olan ve/veya hiperlipidemi hikayesi nedeniyle statin kullanan hastalar dislipidemik olarak değerlendirilmiştir. Unstabil angina, stabil angina pectoris, akut miyokart enfarktüsü ve ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü tanımlamaları Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin son yayınladığı kılavuzlara göre yapıldı.

Koroner aniyografi ve koroner kollateral dolaşımın (KKD) değerlendirilmesi

Bütün koroner anjiyografiler, Seldinger tekniği kullanılarak femoral arter yolu ile yapıldı. En az bir majör koroner epikardiyal damarında >%95 ve üzerinde darlık saptanan hastalarda KKD Rentrop sınıflamasına göre yapıldı [12]. Rentrop sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede; Rentrop 0: Kollateral dolum yok, Rentrop 1: Çok zayıf olarak kollateral akım görülür ancak epikardiyal arterler dolmaz, Rentrop 2: Parsiyel perfüzyon. Epikardiyal arterler kontrast madde alır fakat tam dolmaz, Rentrop 3: Tam perfüzyon. Kontrast madde epikardiyal damarları tam doldurur. Rentrop 0 ve 1 kollateralleri olanlar "az gelişmiş kollateralleri olanlar" ve Rentrop 2 ve 3 kollateralleri

olanlar da "iyi gelişmiş kollateralleri olanlar" olarak iki grupta sınıflandırıldı. Kollateral dolaşım, hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini bilmeyen 2 kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arter hastalığı yaygınlığı Gensini skoruyla belirlendi [13]. Tutulan damar sayısı 1, 2 veya 3 damar hastalığı olarak belirlendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Rentrop skoru ve laboratuvar ölçümleriyle GGT arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle incelendi.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda kötü kollateral gelişimi üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi. Her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza yaşları 35 ile 87 arasında ve yaş ortalamaları $62,8 \pm 9,6$ olan, 69'u kadın (%31,9), 147'si erkek (%68,1) olmak üzere toplam 216 hasta alındı. Seksen hasta az gelişmiş KKD grubunu, 136 hasta ise iyi gelişmiş KKD grubunu oluşturdu. İki grup arasında yaş, cinsiyet, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL) ve sigara kullanımı açısından fark saptanmadı ($p > 0,05$). Gruplara göre hastaların ilaç kullanım oranları arasında fark saptanmadı. Açlık kan şekeri, kreatinin, HDL, LDL, trigliserit, ürik asit seviyeleri gruplar arasında benzer bulundu ($p > 0,05$). GGT seviyeleri ile KKD arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Gruplara göre demografik ve klinik özellikleri; kullandıkları ilaçlar ve laboratuvar sonuçları tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Olguların demografik ve klinik özellikleri; kullandıkları ilaçlar ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	Rentrop klasifikasyonu		p değeri
	Az gelişmiş KKD (n=80)	İyi gelişmiş KKD (n=136)	
Klinik özellikler			
Yaş (yıl)	62.6±9.2	62.9±9.8	0.812
Cinsiyet (Kadın)	25(%31.3)	44(%32.4)	
HT	45(%56.3)	71(%52.2)	0.565
DM	36(%45.0)	64(%47.1)	0.769
Sigara	19(%23.8)	47(%34.6)	0.096
Hiperlipidemi	45(%56.3)	85(%62.5)	0.365
Laboratuvar bulguları			
Glukoz(mg/dl)	132.6±54.60	136.4±82.68	0.911
Kreatin (mg/dl)	0.9±0.28	1.0±0.41	0.056
TC(mg/dl)	193.1±48.6	197.2±46.22	0.534
LDL(mg/dl)	117.3±43.75	122.8±39.73	0.342
HDL(mg/dl)	40,5±11.8	41.8±11.11	0.345
GGT(U/L)	27.4±15.79	27.4±14.23	0.989
Ürik asit (mg/dl)	5.8±1.67	5.8±1.68	0.888
Hb(gr/dl)	14.0±1.60	14.4±1.75	0.145
MPV	8.5±0.84	8.6±0.97	0.113
Kullanılan kardiyolojik ilaçlar			
ACE İnhibitörü	27 (%33,8)	50 (%36,8)	0,655 ^a
ARB	11 (%13,8)	14 (%10,3)	0,443 ^a
Beta Bloker	38 (%47,5)	62 (%45,6)	0,786 ^a
Statin	30 (%37,5)	42 (%30,9)	0,319 ^a
Spiranolakton	3 (%3,8)	9 (%6,6)	0,542 ^b
CCB	8 (%10,1)	19 (%14,0)	0,412 ^a
ASA	38 (%47,5)	71 (%52,2)	0,504 ^a

Veriler, ortalama ± SD, medyan 25. ve 75. persentil veya hasta sayısı (%) olarak rapor edildi. İstatistiksel analiz a: Pearson'un Ki-Kare testi, b: Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile yapıldı. ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri; ASA: Asetil salisilik asit; CCB: Kalsiyum kanal blokeri; DM: Diabetes mellitus; GGT: Gama glutamil tranferaz; Hb: Hemoglobin, HT: Hipertansiyon; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, KKD: Koroner kollateral dolaşım LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; MPV:Ortalama trombosit hacmi; TC: Toplam kolesterol; TG: Trigliserit.

Hastalar tutulan koroner arter sayısına göre gruplandırıldığında tek damar hastalığı olan 60, iki damar hastalığı olan 72 ve çok damar hastalığı olan 84 hasta vardı. Bu üç grup koroner kollateral gelişimi açısından karşılaştırıldığında iki damar hastalığı olanlarda koroner kollateral gelişimi, tek damar hastalığı olanlardan fazla (p<0.05); üç damar hastalığı olanlarda koroner kollateral gelişimi iki damar hastalığı olanlardan fazla saptandı (p<0.05). Koroner arter hastalığı yaygınlığı Gensini skoruyla hesaplandı. Gensini skoruyla koroner kollateral gelişimi arasında pozitif korelasyon saptandı (45±46 vs. 91±35, p<0.001). Hastaların anjiyografik bulguları tablo 2'de özetlenmiştir.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda p<0,25 olarak saptanan yaş, tutulan damar sayısı, sigara kullanımı, Gensini skoru, hemoglobin ve kreatinin aday risk faktörleri olarak

çoklu değişkenli modele dahil edildi. Bakılan COX regresyon analizinde tutulan damar sayısının koroner kollateral gelişiminin öngörücüsü olduğu saptandı (OR=0.98, p<0.001). Stabil koroner arter hastalarda iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşımın bağımsız öngörücüleri tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Anjiyografik bulgular

Değişkenler	Koroner kollateral dolaşım		p değeri
	Az gelişmiş KKD	İyi gelişmiş KKD	
Rentrop sınıflandırması			
Rentrop 0	22(%10,2)	-	
1	58(%26,9)	-	
2	-	82(%38)	
3	-	54(%25)	
Tutulan damar sayısı			
1 damar	33 (%41,3)	27 (%19,9)	<0,001 ^a
2 damar	31 (%38,8)	51 (%37,5)	
3 damar	16 (%20,0)	58 (%42,6)	
Gensini skoru	43,5 (14-115)	59,5 (22-165)	<0,001 ^b

KKD: Koroner kollateral dolaşım a: Pearson'un Ki-Kare testi, b: Mann Whitney U testi.

Tablo 3. Stabil koroner arter hastalarda iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşımın bağımsız öngörücüleri

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Yaş≥65 yıl	1,648	0,872	3,115	0,124
Sigara Öyküsü	1,905	0,937	3,874	0,075
Tutulan Damar	1,718	1,111	2,657	0,015
Gensini	1,012	0,999	1,026	0,064
Kreatinin	1,367	0,561	3,331	0,492
Hb	1,143	0,952	1,373	0,150
MPV	1,348	0,963	1,887	0,082

Hb: hemoglobin, MPV: Ortalama trombosit hacmi

Tartışma

Çalışmamızda serum GGT düzeyleri ile koroner kollateral gelişimi arasında ilişki saptanmazken, koroner arter hastalığı (KAH) yaygınlığı arttıkça koroner kollateral gelişiminin arttığı tespit edildi.

Koroner kollateral gelişimi koroner arter hastalarında prognozu belirleyen en önemli etkenlerden biridir. KAH'lı hastalarda iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşım; enfarktüs boyutunun sınırlandırılması, sol ventrikül fonksiyonunun korunması ve mortalitenin azalmasıyla ilişkilidir [1,14]. Koroner kollateral oluşumunu; koroner arter darlığının şiddeti ve süresi, endotelial disfonksiyon, endojen araçlar, HT, DM, HL, sigara içimi ve ilaç kullanımı gibi birçok faktör etkiler [1,6]. Anjiyogenezdeki endojen biyomediyatörler; vasküler endotelial büyüme faktörü, tümör nekroz faktör alfa ve beta, fibroblast büyüme faktörü, nitrik oksit, inflamatuvar belirteçler ve nörohumoral faktörlerdir. Ayrıca miyeloperoksidaz gibi proinflamatuvar enzimler koroner kollateral oluşumunu artırır [1,6,8].

Serolojik biyobelirteçlerin tanı, tedavi ve prognozu belirlemede önemi her geçen gün artmaktadır. Çeşitli kardiyolojik hastalıklar ve serum GGT düzeyleri arasındaki ilişkiyi konu alan birçok çalışma yapılmıştır. GGT bir taraftan hepatobiliyer hastalıkların hassas bir belirteciyken, diğer taraftan glutasyon metabolizmasıyla bağlantısı nedeniyle oksidatif stres belirteci olarak görev yapmaktadır [4]. Ayrıca LDL kolesterol oksidasyonunda indirekt olarak rol aldığı için proaterojenik bir enzim olarak kabul edilmektedir [15,16].

GGT kolay ölçülen, ucuz bir testtir, ancak serum GGT düzeyleri dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom gibi koroner arter hastalığı risk faktörleri ile yakından ilişkilidir ve serum düzeyi birçok durumdan etkilenebilmektedir. Lee ve ark. yaptığı Framingham Heart Study GGT'nin yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), yüksek kan basıncı, yüksek serum glukoz, trigliserit ve LDL seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir [17]. Üst referans aralığında GGT'nin, metabolik sendrom için güçlü ve bağımsız bir biyobelirteç olduğu bulunmuştur. Kardiyovasküler risk faktörleri açısından düzeltme yapıldıktan sonra yüksek GGT seviyeleri kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde %18 ve KVH'lara bağlı ölüm riskinde %26'lık bir artışla ilişkili bulunmuştur. En yüksek GGT seviyesine sahip olan hastalarda KVH riskinde %67'lik bir artış saptanmıştır [17]. Bu çalışma dolaşımında artmış GGT aktivitesinin metabolik sendrom başlangıcını, KVH olay riskini ve mortaliteyi öngördürebilecek bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir [17].

GGT'nin KVH ve mortalite riski ile ilişkisine ilişkin epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar şöyle özetlenebilir; ilk olarak yüksek GGT seviyeleri kardiyovasküler olay, inme, KVH'a bağlı ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini gençlerde daha belirgin olmak üzere artırır. İkincisi yüksek GGT seviyelerinin kardiyometabolik risk faktörleri olan HT, HL, DM ve metabolik sendrom ile arasında güçlü bir ilişki vardır. Ancak yüksek GGT aktivitesi ile akut iskemik olaylar, özellikle akut miyokard enfarktüsü riski arasındaki ilişkiye ilişkin mevcut kanıtlar tutarlı değildir [18].

Koroner kollateral gelişiminde biyobelirteç olarak GGT'nin araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Ancak çalışmaların büyük kısmı akut koroner sendromlu hastalar üzerinde yapılmıştır [7,16,19]. Akut koroner sendrom oksidasyon ve inflamasyonun çok önemli role sahip olduğu bir süreçtir. İnflamasyon ateroskleroz, aterosklerotik plak oluşumu ve pıhtı oluşumunda rol oynayan başlıca etkidir. Akut koroner sendromlarda GGT seviyelerinin yükselmesi beklenen bir durumdur [19]. Koroner kollateral gelişiminde en önemli faktörlerden biri tıkanıklık geliştikten sonra geçen süredir

[1,3,4]. Ancak bunun tespiti kolay olmamaktadır. Bizim çalışmamızda da tıkanıklık geliştikten sonra geçen süre bilinmiyordu. AKS hastalarında kollateral gelişimi için yeterli süre bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda KVH risk faktörleri olan ve GGT seviyelerini etkileyen diğer klinik durumların göz önünde bulundurulmaması GGT seviyelerindeki yüksekliği yanlış değerlendirmeye neden olmuş olabilir. Yine koroner arter hastalığı risk faktörlerinden sigara içiciliği ve alkol tüketimi serum GGT düzeylerini etkilemektedir [16]. Çalışmamızda DM, HT, HL ve sigara içiciliği açısından gruplar arasında fark yoktu.

Koroner kollateral gelişiminde en fazla rol oynayan faktörlerden biri de hiç tartışmasız koroner arter hastalığı yaygınlığıdır [4]. Serum GGT düzeyinin koroner arter hastalığı yükü arttıkça artması iyi kollateral gelişen hastalarda daha yüksek saptanmasına neden olabilir. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, kollateral oluşumu esas olarak koroner arter hastalığı ciddiyeti ile bağlantılıdır. [1,3,4]. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da koroner arter hastalığı ciddiyeti ve tutulan damar sayısı ile iyi kollateral gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde tutulan damar sayısı ve koroner arter hastalığı ciddiyetinin iyi kollateral gelişiminde bağımsız rolü olduğu saptandı.

Geniş epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen birçok veri, yüksek GGT aktivitesinin KVH, KAH, HT, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve KVH ile ilişkili mortalite ile ilişkisinin varlığını kuvvetle göstermektedir [20]. GGT kardiyovasküler riskin belirlemede Vasan kriterlerini karşılamaktadır [21] ancak GGT'nin kardiyovasküler risk faktörleri ve karaciğer hastalığı ile olan karmaşık ilişkisi, GGT'nin KVH patofizyolojisinde doğrudan rolü var mı yoksa GGT ve KVH ilişkisindeki nedensellik ile mi ilgili olduğu sorusunu akla getirmektedir. Son veriler, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine GGT eklenmesinin KVH veya KVH ile ilişkili mortalite için risk tahminini iyileştirmede ileri sürmüştür [22-24]. Bu aşamada GGT'nin KVH'ların patofizyolojisinde doğrudan rolü olup olmadığı veya birlikte var olan KVH risk faktörlerinin veya komorbiditelerin bir epifenomeni olup olmadığı sorusu halen daha cevaplanamamıştır. GGT'nin KVH ile ilişkili olarak bilinen kardiyometabolik risk faktörleri tarafından sağlanan bilgilere ek fayda sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek için spesifik ayrı testlerin kullanıldığı daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle çalışmamız tek merkezli retrospektif kesitsel bir çalışmadır; tüm kohortu yansıtmamaktadır. Ayrıca koroner kolateral gelişimini

değerlendirmek için sadece koroner anjiyografiyi kullandık bu da değerlendirmede yanılmaya neden olmuş olabilir. Koroner kollateral damarların intravasküler yöntemlerle değerlendirilmesi ve çaplarının ölçülmesi fonksiyonları hakkında daha güvenilir bilgi verebilir. Hastalardaki koroner arter tıkanıklığının süresini bilmiyorduk. Son olarak çalışmamızda hastaların VKİ' larının hesaplanmaması ve buna göre düzeltme yapılmaması sonuçların güvenilirliğini etkilemiş olabilir.

Sonuç

Koroner kollateral gelişimi dokuyu hipoksiye karşı koruyan önemli bir mekanizmadır. Bu nedenle koroner kollateral gelişimini etkileyen faktörlerin bilinmesi önemlidir. Çalışmamızda koroner kollateral gelişimiyle serum GGT düzeyleri arasındaki ilişki saptanmazken, tutulan damar sayısının koroner kollateral gelişiminin bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanmıştır.

Mali Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi veya kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Teşekkür

Dr. Hatice Şaşmaz ve Dr. Ahmet Temizhan'a çalışmamıza katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/ Planlama

STŞ, HŞ. Veri toplama/İşleme: STŞ, EK. Veri analizi ve yorumlama: STŞ, BBK. Literatür taraması: STŞ, BBK. Yazım: STŞ. Gözden geçirme ve düzeltme: STŞ, BBK. Danışmanlık: HŞ, ÖÖ, AT.

Kaynaklar

1. Sincer I, Mansiroglu AK, Erdal E, Cosgun M, Aktas G, Gunes Y. Could platelet distribution width predict coronary collateral development in stable coronary artery disease? North Clin Istanb. 2020;7(2):112-117.
2. Lee DH, Pei CZ, Song JY, et al. Identification of serum biomarkers for premature ovarian failure. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom. 2019;1867(3):219-226.
3. Han K, Lu Q, Zhu WJ, Wang TZ, Du Y, Bai L. Correlations of degree of coronary artery stenosis with blood lipid, CRP, Hcy, GGT, SCD36 and fibrinogen levels in elderly patients with coronary heart disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(21):9582-9589.
4. Zhou JP, Tong XY, Zhu LP, et al. Plasma Omentin-1 Level as a Predictor of Good Coronary Collateral Circulation. J Atheroscler Thromb. 2017;24(9):940-948.
5. Ballı M, Çetin M, Taşolar H, et al. The relationship between serum thyroid hormone levels, subclinical hypothyroidism, and coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease. Turk Kardiyol Dern Ars. 2016;44(2):130-136.
6. Gök M, Kundi H, Kızıltunç E, Topcuoglu C, Ornek E. The relationship between ischaemia-modified albumin and good coronary collateral circulation. Kardiol Pol. 2018;76(2):370-375.
7. Akdag S, Akyol A, Asker M, Ozturk F, Gumrukcuoglu HA. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2016;12(3):224-230.
8. Gok M, Kundi H, Kiziltunc E, Topcuoglu C, Ornek E. Endocan Levels and Coronary Collateral Circulation in Stable Angina Pectoris: A Pilot Study. Angiology. 2018;69(1):43-48.
9. Türker Duyuler P, Duyuler S, Gök M, Kundi H, Topcuoğlu C, Güray Ü. Pleiotrophin levels are associated with improved coronary collateral circulation. Coron Artery Dis. 2018;29(1):68-73.
10. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? Free Radic Res. 2004;38(6):535-539.
11. Huang Y, Luo J, Liu X, et al. Gamma-Glutamyltransferase and Risk of Acute Coronary Syndrome in Young Chinese Patients: A Case-Control Study. Dis Markers. 2018;2018:2429160.
12. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Van Buskirk M. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. Am J Cardiol. 1988;61(10):677-684.
13. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol. 1983;51(3):606.
14. You XD, Jin JL, Zhang H, et al. Lipoprotein(a) as a marker for predicting coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarction. Per Med. 2020;17(1):67-78.
15. Mason JE, Starke RD, Van Kirk JE. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker. Prev Cardiol. 2010;13(1):36-41.
16. Li X, Bu S, Dong B, et al. The predictive values of GGT and Hcy in the risk stratifications and prognoses of NSTEMI-ACS patients. Am J Transl Res. 2021;13(8):9269-9277.
17. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(1):127-133.



18. Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med.* 2016;4(24):481.
19. Demirtaş K, Yayla Ç, Sade LE, et al. Platelet Membrane Γ -Glutamyl Transferase-Specific Activity and the Clinical Course of Acute Coronary Syndrome. *Angiology.* 2019;70(2):166-173.
20. Onat A, Can G, Örnek E, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y. Serum γ -glutamyltransferase: independent predictor of risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome, and coronary disease. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(4):842-848
21. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006;113(19):2335-2362.
22. Ndrepepa G, Braun S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and prognosis in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2016;452:155-160.
23. Kengne AP, Czernichow S, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular disease mortality in people with and without diabetes: pooling of three British Health Surveys. *J Hepatol.* 2012;57(5):1083-1089.
24. Kunutsor SK, Bakker SJ, Kootstra-Ros JE, Gansevoort RT, Dullaart RP. Circulating gamma glutamyltransferase and prediction of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):356-364.

To cite this article: Karayigit O, Nurkoc SG, Basyigit F. Koroner arter baypas cerrahisine giden hastalarda asemptomatik ciddi karotis arter darlığı tedavi yönetimi: klinik analiz. Turk J Clin Lab 2022; 4: 463-469.

Original Article

Association between serum MFG-E8 levels and coronary severity index in patients with acute coronary syndrome

Akut koroner sendrom hastalarında koroner arter hastalığı ciddiyeti ile serum MFG-E8 düzeyleri arasındaki ilişki

Orhan Karayigit*¹, Serdar Gökhan Nurkoc¹, Funda Basyigit²

¹Yozgat City Hospital, Department of Cardiology, Yozgat/TURKEY

²Ministry of Health Ankara City Hospital, Department of Cardiology, Ankara/TURKEY

ABSTRACT

Aim: MFG-E8 (milk fat globule-epidermal growth factor 8, also known as lactaderin) plays an important role in many adverse clinical conditions such as atherosclerosis, angiogenesis, ischemia/reperfusion injury, and cancers. The present study aims to investigate the association of serum MFG-E8 levels at admission with the severity of coronary artery disease (CAD) in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and Methods: A total of 88 patients were enrolled in the study. Patients were divided into two groups according to SYNTAX score as low SYNTAX score <23 (n=75) and high SYNTAX score ≥23 (n=13).

Results: In correlation analysis, there was no statistically significant correlation between serum MFG-E8 levels and SYNTAX score ($r = 0.029$; $p > 0.05$). However, there was a moderate and negative correlation between MFG-E8 levels and Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score ($r = -0.365$, $p = 0.001$). A slightly negative association between serum uric acid level and MFG-E8 was also determined ($r = -0.232$, $p = 0.03$). In addition, diabetes mellitus ($p = 0.031$), monocyte to HDL ratio ($p = 0.049$), TIMI risk score ($p = 0.004$) and SYNTAX II ($p = 0.012$) score were significantly higher in the high SYNTAX group with a significantly lower LVEF ($p = 0.014$).

Conclusion: The serum levels of MFG-E8 were not found to be correlated with the SYNTAX score, an indicator of worsening clinical cardiovascular event risk and the severity of coronary artery stenosis. However, MFG-E8 levels were found to be correlated with TIMI risk score, which is one of the most commonly used risk stratification model for patients presenting with non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).

Key words: Myocardial infarction, SYNTAX score, Inflammation, MFG-E8, Acute coronary syndrome, TIMI risk score

Corresponding Author*: Orhan Karayigit, M.D., Cardiology Department Yozgat City Hospital, Department of Cardiology, Yozgat/TURKEY, 66000

E-mail: orphan_8_9@hotmail.com

Orcid: 0000-0003-0033-4353

Doi: 10.18663/tjcl.1065496

Received: 30.01.2022 accepted: 02.08.2022

ÖZ

Amaç: MFG-E8 (süt yağı globül-epidermal büyüme faktörü 8, laktaderin olarak da bilinir) ateroskleroz, anjiyogenez, iskemi/reperfüzyon hasarı ve kanserler gibi birçok olumsuz klinik durumda önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada, akut koroner sendrom (ACS) hastalarında başvuru sırasında serum MFG-E8 düzeyinin koroner arter hastalığı (CAD) ciddiyeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya toplam 88 NSTEMI hastası alındı. Hastalar SYNTAX skorlama sistemine göre düşük SYNTAX skoru olanlar <23 (n=75) ve yüksek SYNTAX skoru olanlar ≥23 (n=13) olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Korelasyon analizinde, MFG-E8 ile SYNTAX skoru arasında ilişki saptanmadı ($r = 0.029$, $p > 0.05$). Ancak, MFG-E8 ve TIMI risk skoru arasında orta derece negatif korelasyon saptandı ($r = -0.365$, $p = 0.001$). Ek olarak, MFG-E8'in serum ürik asit düzeyi ile hafif negatif ilişkisi vardı ($r = -0.232$, $p = 0.03$). Ayrıca SYNTAX skoru yüksek olan grupta diyabetes mellitus ($p = 0.031$), monosit/HDL oranı ($p = 0.049$), TIMI risk skoru ($p = 0.004$) ve SYNTAX II ($p = 0.012$) skoru daha yüksek saptanırken, LVEF anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.014$).

Sonuç: NSTEMI hastalarında MFG-E8 düzeyleri, daha kötü klinik kardiyovasküler olay riski ve koroner arter hastalığı ciddiyeti göstergesi olan SYNTAX skoru ile ilişkili değildir. Ancak, NSTEMI ile başvuran hastalarda en sık kullanılan risk sınıflandırma modellerinden biri olan TIMI risk skoru ile serum MFG-E8 seviyeleri arasında negatif ilişki bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Miyokard enfarktüsü, SYNTAX skoru, İnflamasyon, MFG-E8, Akut koroner sendrom, TIMI risk skoru

Introduction

Acute myocardial infarction (AMI) is an important cause of morbidity and mortality all around the world. Atherosclerosis plays a significant role in the development of the majority of cardiovascular diseases [1,2]. In atherosclerosis, a gradual accumulation of fibrous tissue and cholesterol in the form of plaques results in narrowing of the arterial lumen and it is the main cause of non-ST segment elevation acute myocardial infarction (NSTEMI). Inflammation is a component of the atherosclerotic process [3,4]. It is now widely accepted that all developmental stages of atherosclerosis are mediated, in large part, by inflammatory factors, including increasing plaque instability, resulting in subsequent clinical events such as unstable angina, myocardial infarction, sudden death, and stroke [5,6].

MFG-E8 is a peripheral glycoprotein that acts as a bridge molecule between phosphatidylserine on apoptotic cells and integrin receptors on phagocytes, thus playing a major role in the phagocytosis of apoptotic cells in necrotic tissues [7,8]. It is secreted by activated macrophages and dendritic cells and performs a wide variety of functions in cellular physiology [8,9]. As an anti-inflammatory factor, it provides defense against the adverse effects of inflammation. Therefore, MFG-E8 is a protective factor in coronary artery disease (CAD). Membranes of apoptotic cells are particularly rich in pro-inflammatory oxidized phospholipids. Macrophage-derived MFG-E8 specifically binds apoptotic cells by recognizing aminophospholipids

such as phosphatidylserine. Phagocytosis of apoptotic cells has immunosuppressive effects on phagocytes; it has been reported that proinflammatory cytokine production (eg, IL-6) decreases in macrophages after phagocytosis of apoptotic cells, whereas anti-inflammatory cytokine production (eg, IL-10, TGF- β) increases [10,11]. In addition to its critical role in efferocytosis, MFG-E8 possesses a known pro-angiogenic effect supporting vascular endothelial growth factor (VEGF) function in adult neovascularization [12]. However, a few studies have been reported on the relationship between MFG-E8 and CAD.

In this study, we aimed to evaluate the association between MFG-E8 levels and coronary severity index assessed by SYNTAX score in patients with NSTEMI. Thus, we can estimate the extent of CAD without invasive coronary intervention.

Material and Methods

Study Population

A total of 88 patients who presented to our emergency department with a first episode of NSTEMI between December 2021 and February 2022 were consecutively enrolled in this cross-sectional, single-center study. Exclusion criteria included previous PCI or coronary artery bypass grafting history, presence of decompensated heart failure, severe liver and kidney diseases, autoimmune diseases, malignancies, hematological disorders, severe valvular disease, and inflammatory or infectious diseases. A definitive NSTEMI diagnosis was made according to current guidelines [13,14].

Written informed consent was obtained from each patient and the study protocol was approved by the Yozgat Bozok University Ethics Committee. The study was conducted by the principles of the Declaration of Helsinki.

Age, gender, history of CAD and cardiovascular risk factors of the patients were recorded in their files. The patients with repeated blood pressure measurements $>140/90$ mm Hg and those on antihypertensive drugs were considered hypertensive patients. The patients with fasting plasma glucose levels >126 mg/dL on multiple measurements and those on antidiabetic medications were considered diabetic. The family history of the patients with CAD was considered positive if 1 member of the patient's immediate family died suddenly before the age of 65 years in the case of women or 55 years in the case of men or there was a positive history of CAD.

Laboratory Measurements

Peripheral venous blood samples were obtained from the patients by atraumatic puncture from the antecubital vein at the time of diagnosis, before sending to the catheter laboratory. Levels of blood biochemical parameters including urea, creatinine, uric acid, sodium, potassium, lipid panel, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were measured using the Beckman Coulter AU 5800 autoanalyzer. Low-density lipoprotein (LDL) was calculated using the Friedewald equation. An automated blood cell counter (Beckman Coulter LH 750; Beckman Coulter Inc., USA) was used to analyze complete blood count variables.

The serum samples taken to measure the level of MFG-E8 were centrifuged at 2000 rpm for 20 minutes at 4 °C. The serum samples were separated and stored at -80°C until analysis. Serum MFG-E8 levels were measured using a commercial ELISA (SunRed Biotechnology Company, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. Hu Tai Road. Baoshan District. Sanghani, China.) kit.

Transthoracic echocardiography was performed in all patients and Simpson's method was used to calculate left ventricular ejection fraction (LVEF).

Angiographic Analysis

Standard Judkins technique (Expo; Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, USA) and Siemens Axiom Sensis XP device (Munich, Germany) were used for coronary angiography. Each coronary artery was visualized in at least two perpendicular planes. All coronary angiographic images were digitally recorded for quantitative analysis. According to clinical practice standards, percutaneous coronary intervention (PCI) was performed using iopromide (low osmolarity and non-ionic contrast agent). Before the intervention, all patients received 180 mg of ticagrelor or 600 mg of a loading dose of clopidogrel

and 300 mg of acetylsalicylic acid. Unfractionated heparin was administered during the intervention. The use of the stent type (naked or drug-coated) and the glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor tirofiban is left to the discretion of the operator.

Two independent and experienced interventional cardiologists, unaware of the patient's clinical data, reviewed the digital angiograms and calculated the SYNTAX scores. There was no difference between interventional cardiologists for the calculated SYNTAX scores. Each lesion 1.5 mm in diameter and 50% stenosis was scored using the online SYNTAX Score Calculator version 2.1 (www.syntaxscore.com). According to this scoring system, the study population was divided into two groups as those with low SYNTAX score <23 ($n=75$) and those with high SYNTAX score ≥ 23 ($n=13$).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS software version 22.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the distribution pattern of the data. Normally distributed continuous data were shown as mean \pm standard deviation and abnormally distributed continuous data as median (Interquartile range 25-75). On the other hand, categorical variables were presented as percentages and numbers. A t-test was used to compare parametric continuous variables. Mann-Whitney U test was used for non-parametric continuous variables. Categorical variables were compared using Pearson's chi-square and Fisher's exact test. Spearman correlation analysis was used to determine the correlation of MFG-E8 levels with the SYNTAX score. A value of $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results

A total of 88 NSTEMI patients were included in this study. The average age of 88 patients was 61.6 ± 10.1 and 65.9% (58) of the patients were male. The baseline demographic, clinical, laboratory, and angiographic characteristics of study patients are shown in Table 1.

In correlation analysis, there was no statistically significant correlation between serum MFG-E8 levels and SYNTAX score (Spearman's Rho: 0.029; $p>0.05$, Figure 1). In addition, no correlation was found between inflammation biomarkers (such as platelet/lymphocyte ratio, monocyte/HDL ratio, systemic inflammation index, hs-CRP), LVEF, pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) and serum MFG-E8 levels (Table 2). However, there was a moderate and negative correlation between MFG-E8 levels and TIMI score (Spearman's Rho: -0.365, $p = 0.001$, Table 2). Moreover, a slightly negative association between serum uric acid level and MFG-E8 was also determined (Spearman's Rho: -0.232, $p = 0.03$, Table 2).

Table 1. Baseline Demographic, Clinical, Laboratory and Angiographic characteristics of study patients

	All patients (n=88)	Low SYNTAX score (n=75)	High SYNTAX score (n=13)	p value
Age [year]	61.6 ± 10.1	61.8 ± 10.1	60.4 ± 10.3	0.654
Male gender [n (%)]	58 (65.9)	48 (64)	10 (76.9)	0.529
Diabetes mellitus [n (%)]	37 (42)	28 (37.3)	9 (69.2)	0.031
Hypertension [n (%)]	44 (50)	40 (53.3)	4 (30.8)	0.133
Smoking [n (%)]	33 (37.5)	27 (36)	6 (46.2)	0.747
Family history of CAD [n (%)]	18 (20.5)	16 (21.3)	2 (15.4)	0.624
LVEF [%]	50 (45-55)	52 (46-55)	40 (35-50)	0.014
Urea [mg/dl]	34 (27.2-44.7)	33 (28-44)	36 (26-45.5)	0.874
Creatinine [mg/dl]	0.75 (0.64-0.91)	0.76 (0.64-0.92)	0.71 (0.63-0.79)	0.394
Uric acid [mg/dl]	5.3 (4.4-6.4)	5.3 (4.5-6.4)	5.5 (4.1-6.7)	0.685
Sodium [mmol/L]	136 (134-138)	136 (134-138)	136 (136-137.5)	0.319
Potassium [mmol/L]	4 (3.8-4.3)	4 (3.7-4.3)	4.2 (3.9-4.4)	0.169
Total cholesterol [mg/dl]	193 (163-227)	192.5 (162.5-221)	212 (170-258.5)	0.180
Triglyceride [mg/dl]	109 (72-193)	126 (69.7-186.2)	90 (79-224.5)	0.721
LDL cholesterol [mg/dl]	121 (105-154)	119 (105-152)	153 (102-159)	0.325
HDL cholesterol [mg/dl]	43 (36-47)	42.1 (36.7-47)	46 (36-51)	0.356
White blood cell count [10 ³ /μL]	9 ± 2.4	9 ± 2.4	9.2 ± 2.3	0.709
Neutrophil count [10 ³ /μL]	5.3 (4.6-6.9)	5.3 (4.6-6.7)	6.2 (4.3-7.6)	0.663
Lymphocyte count [10 ³ /μL]	2.1 (1.5-2.9)	2.1 (1.5-3)	2.3 (1.7-2.8)	0.685
Platelet count [10 ³ /μL]	232 (192-276)	234 (204-274)	216 (186-331)	0.897
Hemoglobin [g/dl]	13.8 (13-14.7)	13.9 (13-14.7)	13.7 (12.7-14.9)	0.841
High-sensitivity CRP [mg/L]	0.45 (0.28-0.83)	0.45 (0.28-0.83)	0.5 (0.29-1.56)	0.560
Pro-BNP [ng/ml]	326 (169-1019)	310 (165-710)	789 (189-2265)	0.091
MFG-E8 [ng/L]	156.4 (137.1-203.7)	159.5 (136.7-210)	151.6 (138.4-187)	0.814
SYNTAX II score	25.5 (19-33.3)	24.8 (18.5-32.5)	32.4 (25.5-37.9)	0.012
TIMI score	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (3-5.5)	0.004
Systemic inflammation index	561.6 (408.7-971.3)	603 (402-978)	527 (422-1062)	0.746
Monocyte to HDL-C ratio	14.7 (11.1-18.7)	13.7 (10.8-17.9)	15.6 (15.2-24.4)	0.049
Platelet to Lymphocyte ratio	110.4 (77.2-171)	111.4 (77.8-179.1)	96.6 (66.6-162.1)	0.545

Numerical parameters were expressed as mean ± standard deviation or median (min-max). Categorical variables were expressed as numbers and percentage. BNP, Brain natriuretic peptide; CAD, Coronary artery disease; CRP, C-reactive protein; HDL, High-density lipoprotein; LDL, Low-density lipoprotein; LVEF, Left ventricular ejection fraction; TIMI, Thrombolysis in myocardial infarction. Bold values means statistically significant.

Table 2. Correlation between serum MFG-E8 levels and laboratory findings

Variables	r	p value
Monocyte to HDL-C ratio	0.017	0.872
Platelet to Lymphocyte ratio	-0.149	0.167
Systemic inflammation index	-0.108	0.317
Uric acid	-0.232	0.03
Hs-CRP	0.097	0.371
Pro-BNP	-0.196	0.079
SYNTAX score	0.029	0.791
SYNTAX II score	-0.138	0.199
TIMI score	-0.365	0.001
LVEF	0.09	0.403

BNP, Brain natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein; HDL, High-density lipoprotein; LVEF, Left ventricular ejection fraction; TIMI, Thrombolysis in myocardial infarction. Bold values means statistically significant.

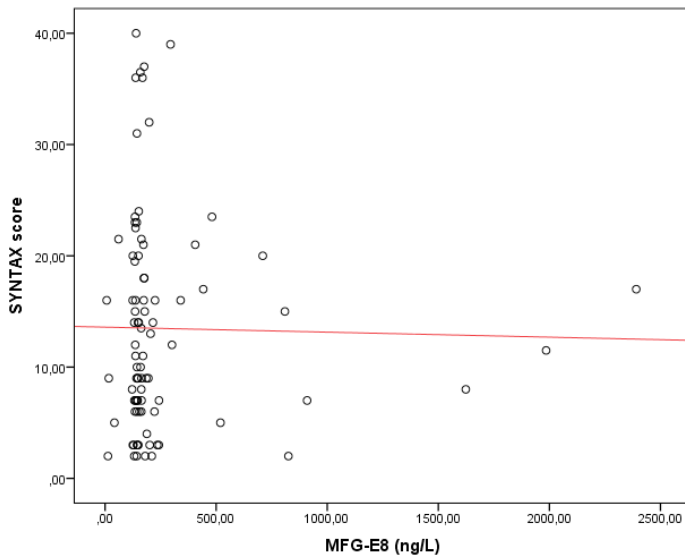


Figure 1. Correlation of MFG-E8 levels and SYNTAX score

Patients were divided into two groups according to the SYNTAX scoring system as those with low SYNTAX score <23 (n=75) and those with high SYNTAX score \geq 23 (n=13). There were no statistically significant differences in age, gender, hypertension, and smoking status between the two groups ($p > 0.05$). Diabetes mellitus ($p = 0.031$), monocyte/HDL ratio ($p = 0.049$), TIMI risk score ($p = 0.004$) and SYNTAX II ($p = 0.012$) score were significantly higher in the high SYNTAX group with a significantly lower LVEF ($p = 0.014$, Table 1). And also, there was no significant difference between the groups in MFG-E8 levels (159.5 ng/L vs. 151.6 ng/L; $p = 0.814$, Figure 2).

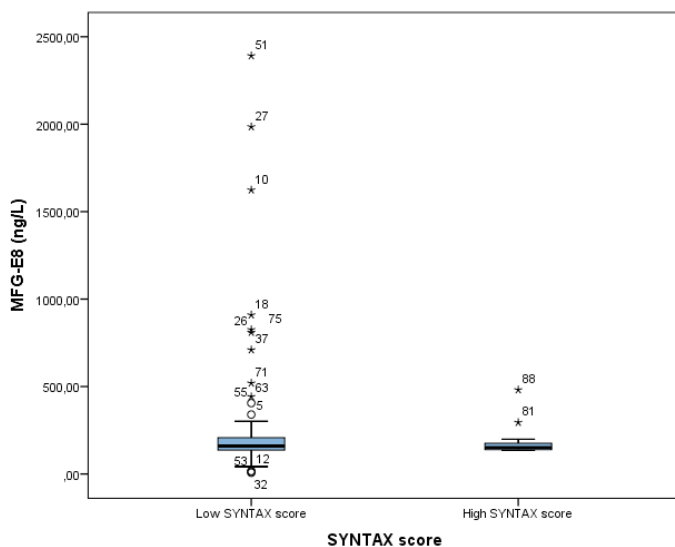


Figure 2. The relationship between SYNTAX groups and serum MFG-E8 level

Discussion

Our results indicated that there was no statistical correlation

between serum MFG-E8 levels and SYNTAX score, which is an indicator of higher hospital mortality and more severe coronary atherosclerosis, in patients with NSTEMI. In addition, no correlation was found between MFG-E8 levels and inflammation biomarkers (systemic inflammation index, platelet/lymphocyte ratio, monocyte/HDL ratio, hs-CRP), LVEF, and pro-BNP. However, MFG-E8 levels were found to be correlated with TIMI risk score.

Coronary atherosclerosis is the most important cause of CAD. Intracoronary thrombus formation, which results from the rupture or erosion of the atherosclerotic coronary plaque and the incorporation of thrombogenic core and matrix materials from the plaque into the circulation, is the initiating mechanism of ACS [15]. In this process, inflammation plays a role along with many other risk factors. In addition, cardiac inflammation is a life-threatening complication of NSTEMI that causes mortality and morbidity in the general population [16]. MFG-E8 plays important role in phagocytosis by maintaining normal tissue and blood vessel integrity under inflammation and other associated stress conditions [17]. To date, MFG-E8 studies have been conducted in various animal models to demonstrate the potentially beneficial effects of inflammatory diseases (eg, colitis, renal, hepatic, and intestinal ischemia/reperfusion) [18,19]. In the majority of cases, MFG-E8 is differently expressed from the basal level under pathophysiological stress. In sepsis, intestinal injury, and neurodegenerative disease, most studies have reported down-regulation of MFG-E8 [20-22]. Inconsistent with the above findings, other studies have demonstrated increased production of MFG-E8 in human systemic lupus erythematosus [23] and melanoma [24].

In a study by Ait-Oufella et al, it was shown that MFG-E8 production decreased in atherosclerotic plaques [25]. In the previous study, MFG-E8-deficient mice revealed greater numbers of apoptotic cells, increased plaque necrosis, and increased indices of inflammation (especially increased interferon-gamma) in atheroma plaques compared with the control group. Similarly, in another study, Dai et al showed that the serum level of MFG-E8 was lower in CAD (n=295) compared to controls (n=176) [26]. They also showed that MFG-E8 concentration decreased from stable angina to acute MI, thus MFG-E8 had a negative association with the clinical classification of CAD [26]. Moreover, they found a significantly negative correlation between Gensini score and the level of MFG-E8 in patients with CAD [26]. This observation may provide evidence that MFG-E8 has a role in predicting the

severity of coronary artery stenosis. In our study, contrary to previous studies, there was no correlation between serum MFG-E8 levels and SYNTAX score. One of the reasons for this result may be that our study population consisted of an isolated NSTEMI group. In addition, the power of our study may be low due to the small number of patients. Moreover, pre-hospital medication such as statin used in our study population may have affected serum MFG-E8 levels.

Hs-CRP level is an independent risk factor for CAD [27]. Several studies have reported that increased hs-CRP levels are associated with an increased risk of stroke as well as an increased rate of atherosclerosis progression in the carotid vessels [28]. Dai et al reported that serum levels of MFG-E8 were negatively correlated with hs-CRP [26]. Because of its protective effects, some studies have also focused on treatment strategies using exogenous MFG-E8. These studies determined that exogenous MFG-E8 can reduce inflammation in sepsis and renal, hepatic, intestinal ischemia/reperfusion injury by reducing proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-6 and IL-1 β [19]. Although these results come from animal experiments, large-scale studies are still needed for clinical application.

Hyperuricemia is associated with increased mortality and poor prognosis in patients with ischemic heart disease [29]. In a study by Ndrepepa et al, high serum uric acid levels were found to be associated with increased one-year mortality in 5000 patients treated for acute coronary syndrome [30]. In another study by Kojima et al, it was shown that serum uric acid levels were an important marker in predicting heart failure and long-term mortality [31]. In our study, in accordance with other studies, a slightly significant negative correlation was found between the anti-inflammatory factor MFG-E8 and serum uric acid levels. High serum uric acid levels play an important role in oxidative stress and free radical formation [32]. The fact that membranes of apoptotic cells are rich in pro-inflammatory oxidized phospholipids and MFG-E8 interacts with phospholipids on these cells may explain the negative correlation between serum uric acid levels and MFG-E8 in our study.

Another important feature of our study was that we found a moderate and negative correlation between serum MFG-E8 levels and TIMI risk score. TIMI risk score has been demonstrated to be an effective risk stratification tool for predicting in-hospital mortality or 14-day mortality in patients with NSTEMI. A score of 3 or more on the TIMI model is recommended to have early invasive management with cardiac angiography and revascularization if necessary. The TIMI risk score is

predictive of the severity of the vascular disease making it a good tool to predict the potential of coronary circulation involvement in chest pain cases [33].

Conclusion

The serum levels of MFG-E8 were not found to be correlated with the SYNTAX score. However, MFG-E8 levels were found to be correlated with the TIMI risk score, which is one of the most commonly used risk stratification model for patients presenting with NSTEMI. We are of the opinion that further, large-scale prospective studies are needed to determine the role of MFG-E8 levels in acute coronary syndrome patients.

Limitations of the study

Nonetheless, there are some limitations to this study. First, the sample size is relatively small due to the selection of patients from a single hospital, and follow-up data are not available due to the cross-sectional design of the study. Second, we were only able to measure MFG-E8 levels at admission and we could not perform serial measurements due to financial concerns. Measurement of MFG-E8 levels after the acute phase of MI will provide additional information. Third, there were no patients with obstructive CAD without NSTEMI. Finally, we did not gather any data about pre-hospital medication such as statin use that can affect the inflammatory process.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

References

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006; 367(9524):1747-1757.
2. Ertas F, Can Ö, Acet H, Ozbakkaloglu M. The clinical significance of anticardiolipin antibody levels in patients with acute myocardial infarction: a regional study. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2013;9(4):328-331.
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-1143.
4. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3): 499-511.
5. Montero-Vega MT. The inflammatory process underlying atherosclerosis. *Crit Rev Immunol* 2012;32(5):373e462.

6. Manduteanu I, Simionescu M. Inflammation in atherosclerosis: a cause or a result of vascular disorders? *J Cell Mol Med* 2012;16(9):1978e90.
7. Akakura S, Singh S, Spataro M, et al. The opsonin MFG-E8 is a ligand for the alphavbeta5 integrin and triggers DOCK180-dependent Rac1 activation for the phagocytosis of apoptotic cells. *Exp Cell Res*. 2004;292(2):403–416.
8. Hanayama R, Tanaka M, Miwa K, Shinohara A, Iwamatsu A, Nagata S. Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes. *Nature*. 2002;417(6885):182–187.
9. Li BZ, Zhang HY, Pan HF, Ye DQ. Identification of MFG-E8 as a novel therapeutic target for diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2013; 17:1275–1285.
10. Henson PM, Bratton DL, Fadok VA. The phosphatidylserine receptor: a crucial molecular switch? *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:627–633.
11. Savill J, Dransfield I, Gregory C, Haslett C. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:965–975.
12. Silvestre JS, Thery C, Hamard G, et al. Lactadherin promotes VEGF-dependent neovascularization. *Nat Med*. 2005; 11:499–506.
13. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289–1367.
14. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):e139–e228.
15. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013 May 23;368(21):2004–13.
16. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653–657.
17. Aziz M, Jacob A, Matsuda A, Wang P. Review: milk fat globule-EGF factor 8 expression, function and plausible signal transduction in resolving inflammation. *Apoptosis* 2011;16(11):1077e86.
18. Aziz MM, Ishihara S, Mishima Y, et al. MFG-E8 attenuates intestinal inflammation in murine experimental colitis by modulating osteopontin-dependent alphavbeta3 integrin signaling. *J Immunol* 2009;182(11):7222e32.
19. Matsuda A, Jacob A, Wu R, et al. Milk fat globule-EGF factor VIII in sepsis and ischemia-reperfusion injury. *Mol Med* 2011;17(1e2):126e33.
20. Komura H, Miksa M, Wu R, Goyert SM, Wang P. Milk fat globule epidermal growth factor-factor VIII is down-regulated in sepsis via the lipopolysaccharide-CD14 pathway. *J Immunol* 2009;182(1):581e7.
21. Bu HF, Zuo XL, Wang X, et al. Milk fat globule-EGF factor 8/lactadherin plays a crucial role in maintenance and repair of murine intestinal epithelium. *J Clin Invest* 2007;117(12):3673e83.
22. Boddaert J, Kinugawa K, Lambert JC, et al. Evidence of a role for lactadherin in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2007;170(3):921e9.
23. Yamaguchi H, Takagi J, Miyamae T, et al. Milk fat globule EGF factor 8 in the serum of human patients of systemic lupus erythematosus. *J Leukoc Biol* 2008;83(5):1300e7.
24. Watanabe T, Totsuka R, Miyatani S, et al. Production of the long and short forms of MFG-E8 by epidermal keratinocytes. *Cell Tissue Res* 2005;321(2): 185e93.
25. Ait-Oufella H, Kinugawa K, Zoll J, et al. Lactadherin deficiency leads to apoptotic cell accumulation and accelerated atherosclerosis in mice. *Circulation* 2007;115(16):2168e77.
26. Dai W, Li Y, Lv YN, Wei CD, Zheng HY. The roles of a novel anti-inflammatory factor, milk fat globule-epidermal growth factor 8, in patients with coronary atherosclerotic heart disease. *Atherosclerosis*. 2014 Apr;233(2):661–665.
27. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103(13):1813e8.
28. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79(Suppl. 8):15.
29. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995;141(7):637–44.
30. Ndrepepa G, Braun S, King L, Fusaro M, Tada T, Cassese S. Uric acid and prognosis in angiography-proven coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2013;43(3):256–66.
31. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol* 2005;96(4):489–95.
32. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med*. 1997 Aug 7;337(6):408–16.
33. Rao SS, Agasthi P. Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Score. 2021 Feb 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.

To cite this article: Yalçın Yanık T, Kurtuluş Y, Özmert EH, Kocabiçak A, Karademir A, Soydaş D, Balcı ZC, Çelik MK, Durukan E. COVID-19 Hastalarında Uzun Dönem Komplikasyonlar ve Risk Faktörleri Turk J Clin Lab 2022; 4: 470-475.

■ Orijinal Makale

COVID-19 Hastalarında Uzun Dönem Komplikasyonlar ve Risk Faktörleri

Long-Term Complications and Risk Factors in COVID-19 Patients

Tuğba YANIK YALÇIN*¹, Yağmur KURTULUŞ², Enis Hikmet ÖZMERT², Alara KOCABIÇAK²,
Ada KARADEMİR², Defne SOYDAŞ², Zülfü Can BALCI², Mustafa Kaan ÇELİK², Elif DURUKAN³

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem 5 Tıp Fakültesi Öğrencisi, Ankara

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı, Ankara, Türkiye.

Öz

Amaç: Yeni Coronavirüs Hastalığı (COVID-19) geçiren bazı kişiler, enfeksiyondan sonra post-COVID durumlar olarak bilinen uzun vadeli etkiler yaşayabilir. Bu çalışmanın amacı, COVID-19'un uzun dönem komplikasyonlarının araştırılması ve bunlarla ilişkili risk faktörlerinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırmamız kesitsel-analitik ve tanımlayıcı bir çalışmadır. 28 Nisan 2020 - 1 Şubat 2021 tarihleri arasında SARS-CoV-2 PCR sonucu pozitif çıkan kişiler hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşıldı. Katılımcılar telefon ile aranarak standart bir anket uygulandı. Anket sonucunda elde edilen veriler IBM SPSS Version 25.0 istatistik Paket Programı'na aktarılarak analiz edildi.

Bulgular: Toplam 421 hasta verisi çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların %52,3'ü erkekti. Yaş ortalaması 43,17±14,8 idi. Katılımcıların COVID-19 hastalığını geçirme durumları %72 hafif hastalık, %18,3 orta şiddetli hastalık, %9,7 şiddetli hastalık idi. Post-COVID semptomlar arasında en sık semptom halsizlik (%53), bunu kas ağrısı (%29,5); hafıza problemleri (%29,5); nefes darlığı (%29); depresyon (%24,5); uyku problemleri (%23,5); çarpıntı (%22,3); odaklanma problemi (%20,9) takip etmekteydi. Post-COVID en az bir semptomu olan hasta sayısı 336 (%79,8) idi. Hastalık şiddeti arttıkça post-COVID durum da artmaktaydı, bu oranlarhafif hastalık grubunda %75,9, orta şiddetli hastalık grubunda %87, ağır hastalık grubunda %95,1 idi (p=0,004).

Sonuçlar: Post-COVID durum tanımı halen geliştirilmektedir. Post-COVID durumun risk faktörleri belirsizliğini korumaktadır. Risk faktörlerinin belirlenmesi ise klinisyenlere yol gösterecek ve hasta rehabilitasyonunun en etkili şekilde sağlanmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: post-COVID durumlar, Uzun COVID, COVID-19, risk faktörleri

Sorumlu Yazar*: Tuğba Yanık Yalçın, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, 06490 Ankara, Türkiye

E-mail: drtugbayalcin@gmail.com

Orcid: 0000-0001-5996-8639

Doi: 10.18663/tjcl.1196482

Gönderim Tarihi: 31.10.2022 Kabul Tarihi: 23.11.2022

Bu çalışma 02/06/2021'de Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi XXII. Öğrenci Sempozyumunda sunulmuştur.

Abstract

Aim: Following infection, some people with Novel Coronavirus Disease (COVID-19) may experience long-term effects known as post-COVID conditions. The aim of this study is to investigate the long-term complications of COVID-19 and to determine the associated risk factors.

Material and Methods: The study design is a cross-sectional-analytical and descriptive study. People who tested positive for SARS-CoV-2 PCR between 28 April 2020 and 1 February 2021 were obtained from the hospital information management system. A standard questionnaire was applied by calling the participants by phone. The survey results data were analyzed by transferring it to the IBM SPSS Version 25.0 statistical package program.

Results: Total of 421 patient data were included in the study. The mean age was 43.17 ± 14.8 and 52.3% of the participants were male. The participants' COVID-19 disease status was 72% mild disease, 18.3% moderate disease, and 9.7% severe disease. The most common post-COVID symptom was fatigue (53%), followed by muscle pain in 29.5%, cognitive impairments in 29.5%, shortness of breath in 29%, depression in 24.5%, sleep problems in 23.5%, palpitations in 22.3%, and focusing problems in 20.9%. There were 336 patients (79.8%) who had at least one post-COVID symptom. As the severity of the disease increased, the post-COVID conditions also increased, the mild disease group had 75.9%, the moderate disease group had 87% , and the severe disease group had 95.1% ($p=0.004$).

Conclusion: The post-COVID conditions definition is under development. The risk factors for the post-COVID condition still remain unclear. Determination of risk factors will guide clinicians and help to provide patient rehabilitation in the most effective way.

Anahtar kelimeler: post-COVID conditions, Long-COVID, COVID-19, risk factors

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü tarafından Mart 2020'de pandemi ilan edilen Yeni Coronavirüs Hastalığı (COVID-19), Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsü kaynaklı geniş spektrumda birçok farklı semptom gösterebilen, bulaşıcı bir hastalıktır [1]. COVID-19 hastalığı aslında akut solunum yolu enfeksiyonu olup kronik komplikasyonlara neden olabileceği tahmin edilemezdi. Ancak, yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında bazı hastaların tam iyilik durumuna dönemediği gözlenmiştir. Bazı hastalarda COVID-19 enfeksiyonundan birkaç hafta sonra yeni, tekrarlayan veya devam eden semptomlar mevcuttur. Amerika Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) akut COVID-19 enfeksiyonundan ≥ 4 hafta sonra ortaya çıkan çeşitli belirti ve bulgular için "post-COVID durumlar" teriminin kullanılmasını önermektedir [2]. Literatürde "long COVID", "post-COVID sendrom", "post-akut COVID-19 sendrom", "SARS-CoV-2 enfeksiyonunun post-akut sekeli", "kronik COVID" gibi birçok isimlendirme mevcuttur [3]. Standartlaştırılmış vaka tanımları halen geliştirilmektedir. Genel olarak, 'post-COVID durumlar' akut COVID-19 enfeksiyonunun ardından olağan sağlık durumuna geri dönememe ile karakterize edilir.

Literatürde halsizlik, yorgunluk, öksürük, baş ağrısı, kasağrısı, nefes darlığı gibi belirtilerin yanı sıra Erişkin Multisistemik İnflamatuar Sendrom (MIS-A) gibi önemli komplikasyonlara da neden olabileceği bildirilmiştir [4]. Post-COVID durumların patofizyolojisinden sorumlu potansiyel mekanizmalar şunları içerir: (1) virüse özgü patofizyolojik değişiklikler; (2)

akut enfeksiyona yanıt olarak immünolojik anormallikler ve inflamatuvar hasar; ve (3) kritik hastalık sonrası beklenen sekeller [5]. Ancak patofizyoloji halen tam aydınlatılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde SARS-CoV-2 PCR testi ile doğrulanmış COVID-19 hastalarında COVID-19'un uzun dönem komplikasyonlarının araştırılması ve bunlarla ilişkili risk faktörlerinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

Araştırmamız bir anket çalışması olup kesitsel-analitik ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde 28 Nisan 2020- 1 Şubat 2021 tarihleri arasında SARS-CoV-2 PCR sonucu pozitif çıkan kişilere hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşıldı. Katılımcılar 1 Nisan 2021-30 Mayıs 2021 tarihleri arasında telefon ile aranarak anket uygulandı. Anket demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, alkol kullanımı, komorbiditeler, kullanılan ilaçlar, COVID-19 geçirme şiddeti) ve COVID-19 sonrası bulguların (halsizlik, kas ağrısı, çarpıntı, baş ağrısı, nefes darlığı vb.) değerlendirilmesi olarak iki bölüm ve toplam 30 sorudan oluşan standartlaştırılmış bir formdan oluşmaktaydı. Tıp fakültesi öğrencileri tarafından aranan katılımcılara, çalışmaya katılmak istediklerine dair özel onamları alındıktan sonra anket uygulandı.

Katılımcıların geçirdiği hastalık şiddeti, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre üç gruba ayrıldı: hafif, orta ve şiddetli [6].

Çalışmanın verileri IBM SPSS Version 25.0 istatistik Paket Programı (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.)'na aktarılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde dağılımları;

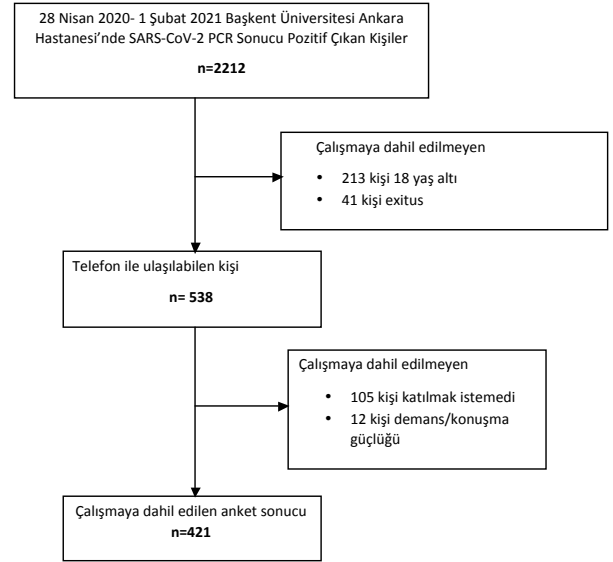
sürekli değişkenler mean±SD ve median (minimum-maximum) değerleri ile sunuldu. Bu analizler IBM SPSS (Versiyon 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak kategorik değişkenler için Chi-Square ve Fisher's exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 kabul edildi.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no:KA21/166).

Bulgular

Belirtilen tarihler arasında 2212 SARS-CoV-2 PCR pozitif sonuç saptandı. Hastalardan 213'ü 18 yaş altı idi. Hastaların 41'i ölmüştü. Toplam 538 hastaya telefon ile ulaşılabildi. Bu hastalardan 105'i ankete dahil olmak istemedi, 12'si ise demans veya konuşma güçlüğü sebebi ile çalışmaya dahil edilemedi. Çalışmaya 421 katılımcı verisi dahil edildi (Grafik1). Katılımcıların %52,3'ü erkekti. Yaş ortalaması 43,17±14,8 idi. Yaş ≤25, 26-44, 45-64 ve ≥65 olarak dört gruba ayrıldı. En çok katılımcı %41,1 ile 26-44 yaş grubu aralığındaydı. Katılımcıların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 26,64±4,65 idi. VKİ≥30 olan hasta oranı %22,8 idi. Hastaların %38,5'inde sigara, %27,1'inde ise alkol kullanımı vardı. En sık komorbidite hipertansiyonu (%15,9); bunu kronik kalp hastalığı (%9,7); diabetes mellitus (%9,3) ve kronik solunum hastalığı (%7,4) takip etmekteydi. Katılımcıların COVID-19 hastalığını geçirme durumları %72 hafif hastalık, %18,3 orta şiddette hastalık, %9,7 şiddetli hastalık idi. Demografik özellikler tablo 1. de sunulmuştur.

Grafik 1. Çalışma akış şeması



Post-COVID semptomlar arasında en sık semptom halsizlikti (%53), bunu kas ağrısı (%29,5); hafıza problemleri (%29,5); nefes darlığı (%29); depresyon (%24,5); uyku problemleri (%23,5); çarpıntı (%22,3); odaklanma problemi (%20,9); baş ağrısı (%20,4); anksiyete (%20,4); sersemlik (%15,4); koku kaybı (%12,4); öksürük (%11,9); ses kısıklığı (%11,6); tat kaybı (%10,5); iştah azalması (%10,2) takip etmekteydi.

Tablo 1. Demografik verilerin dağılımı ve post-COVID durum varlığına göre değerlendirilmesi

Demografik karakteristik	Tüm grup n=421 (%)	Post-COVID durum var n=336 (%)	Post-COVID durum yok n=85 (%)	p değeri
Cinsiyet				0,005
Erkek	220 (52,3)	164 (48,8)	56 (65,9)	
Kadın	201 (47,7)	172 (51,2)	29 (34,1)	
Yaş	43,17±14,8 (18-88)	42,91±14,74 (18-88)	44,2±15,22 (18-79)	0,475
Yaş grubu				0,078
≤25	58 (13,8)	50 (14,9)	8 (9,4)	
26-44	173 (41,1)	135 (40,2)	38 (44,7)	
45-64	151 (35,9)	125 (37,2)	26 (30,6)	
≥65	39 (9,3)	26 (7,7)	13 (15,3)	
VKİ	26,64±4,65 (15,94-44,06)	26,45±4,58 (15,94-41,18)	27,38±4,87 (18,67-44,06)	0,099
VKİ≥30	96 (22,8)	74 (22)	22 (25,9)	0,449
Sigara kullanımı	162 (38,5)	140 (41,7)	22 (25,9)	0,008
Alkol kullanımı	114 (27,1)	90 (26,8)	24 (28,2)	0,778
Komorbiditeler				
Diabetes mellitus	39 (9,3)	34 (10,1)	5 (5,9)	0,229
Hipertansiyon	67 (15,9)	54 (16,1)	13 (15,3)	0,861
Kronik kalp hastalığı	41 (9,7)	37 (11)	4 (4,7)	0,10
Kronik solunum yolu hastalığı	31 (7,4)	30 (8,9)	1 (1,2)	0,01
Solid tümör	20 (4,8)	17 (5,1)	3 (3,5)	0,77
Kronik böbrek hastalığı	18 (4,3)	15 (4,5)	3 (3,5)	0,99
Romatizmal hastalık	16 (3,8)	14 (4,2)	2 (2,4)	0,75
Geçirilen hastalıkların şiddeti				0,004
Hafif	303 (72)	230 (68,5)	73 (85,9)	
Orta	77 (18,3)	67 (19,9)	10 (11,8)	
Ağır	41 (9,7)	39 (11,6)	2 (2,4)	

Post-COVID en az bir semptomu olan hasta sayısı 336 (%79,8) idi. Kadın cinsiyette post-COVID semptom görülme olasılığı erkeklerden yüksekti ($p=0,005$). Yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı, ancak 65 yaş ve üstü hasta sayımız azdı. Sigara kullananlarda post-COVID semptom görülme olasılığı anlamlı yüksek saptandı ($p=0,008$). Komorbiditeler ile post-COVID durum arasında anlamlı fark saptanmadı. Geçirilen COVID-19 hastalığı şiddeti ile post-COVID durum arasında korelasyon mevcuttu. Hastalık şiddeti arttıkça post-COVID durum görülme oranının arttığı saptandı. Hafif hastalık grubunda %75,9 (230/303), orta şiddetli hastalık grubunda %87 (67/77), ağır hastalık grubunda %95,1 (39/41) idi ($p=0,004$). Semptomların hastalık şiddetine göre dağılımları ve istatistik değerlendirme

sonuçları tablo 2. de verilmiştir. Birçok semptom şiddetli hastalık grubunda daha fazla sebat etmekteydi. Halsizlik (%75,6), kas ağrısı (%65,9), depresyon (46,3), anksiyete (%41,5), uyku problemi (%41,5), odaklanma problemi (%39), baş ağrısı (%39), yutkunma zorluğu (%26,8) gibi durumlar şiddetli hastalık geçiren grupta anlamlı yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $<0,001$; $0,003$; $0,002$; $0,016$; $0,010$; $0,007$; $<0,001$).

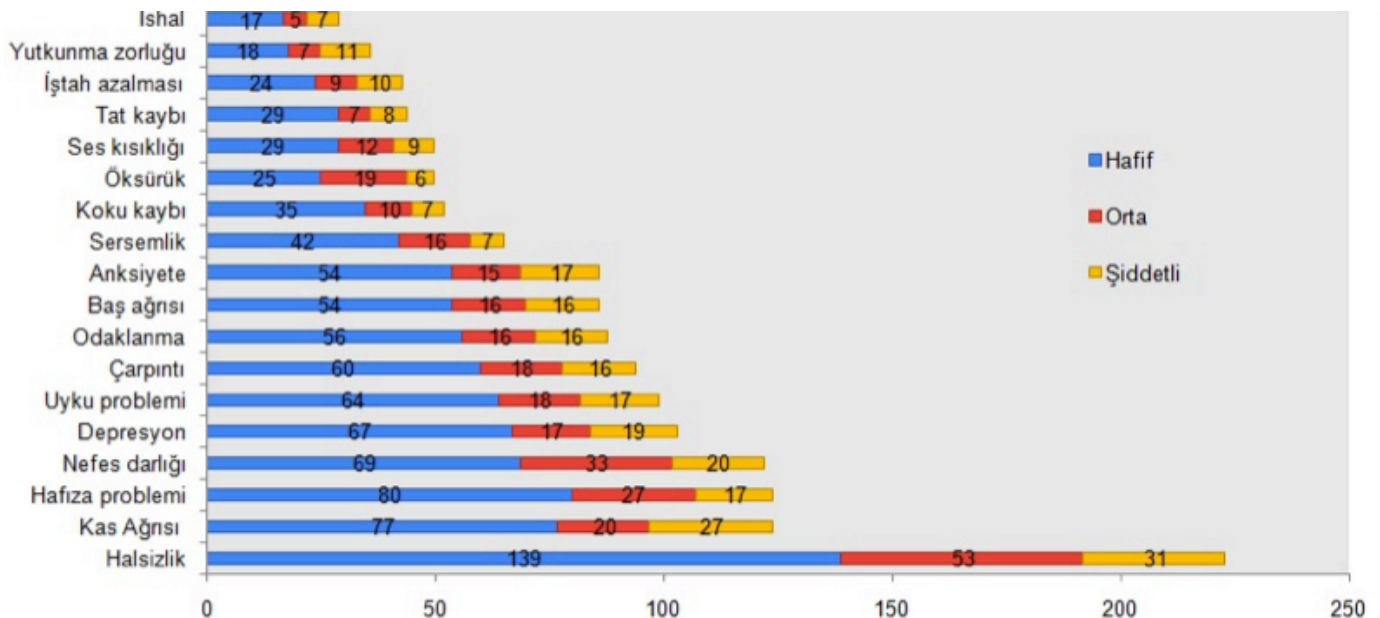
Öksürük (%24,7) ve sersemlik (%20,8) semptomları ise orta şiddette hastalık geçiren grupta diğer gruplardan daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $0,310$).

Devam eden semptomların geçirilen COVID-19 hastalığı şiddetine göre dağılımları grafik 2. de gösterilmiştir.

Tablo 2. Post-COVID semptomların hastalık şiddetine göre dağılımları

Semptom	Hafif şiddetli hastalık n=303 (%)	Orta şiddetli hastalık n=77 (%)	Şiddetli hastalık n=41 (%)	p değeri
Halsizlik	139 (45,9)	53 (68,8)	31 (75,6)	<0,001
Kas ağrısı	77 (25,4)	20 (26)	27 (65,9)	<0,001
Çarpıntı	60 (19,8)	18 (23,4)	16 (39)	0,021
Baş ağrısı	54 (17,8)	16 (20,8)	16 (39)	0,007
Nefes darlığı	69 (22,8)	33(42,9)	20 (48,8)	<0,001
İştah azalması	24 (7,9)	9 (11,7)	10 (24,4)	0,004
Yutkunma zorluğu	18 (5,9)	7 (9,1)	11 (26,8)	<0,001
Öksürük	25 (8,3)	19 (24,7)	6 (14,6)	<0,001
Ses kısıklığı	29 (9,6)	12 (15,6)	9 (19,5)	0,086
Tat kaybı	29 (9,6)	7 (9,1)	8 (19,5)	0,135
Koku kaybı	35 (11,6)	10 (13)	7 (17,1)	0,591
Persistan ishal	17 (5,6)	5 (6,5)	7 (17,1)	0,024
Uyku problemi	64 (21,1)	18 (23,4)	17 (41,5)	0,016
Sersemlik	42 (13,9)	16 (20,8)	7 (17,1)	0,310
Hafıza problemi	80 (26,4)	27 (35,1)	17 (41,5)	0,068
Odaklanma problemi	56 (18,5)	16 (20,8)	16 (39)	0,010
Anksiyete	54 (17,8)	15 (19,5)	17 (41,5)	0,002
Depresyon	67 (22,1)	17 (22,1)	19 (46,3)	0,003

Grafik 2. Semptomların tüm grupta ve hastalık şiddetine göre dağılımı



Tartışma

Bu çalışmada günümüzde COVID-19 geçirmiş bireylerde en az dört hafta sonra devam eden veya yeni ortaya çıkan semptomları araştırdık. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak COVID-19 geçiren kişilerde post-COVID durum oranını %79,8 bulduk ve bu oranın hastalığı ağır geçiren grupta %95,1'e yükseldiğini raporladık. Post-COVID durum sıklığının hastalığı şiddetli geçirenlerde, hafif/orta şiddette geçiren kişilere göre daha fazla olduğunu saptadık. Literatürde de benzer şekilde raporlanmıştır [7-8]. Hastalığı şiddetli geçiren kişilerdeki bu durum bazı farklı yorumları da beraberinde getirmektedir. Post-COVID durum mu, yoksa post akut stres bozukluğu mu veya yoğun bakım sonrası sendromu mu olduğu tartışmalıdır. Ancak yoğun bakım sonrası stres bozukluğunun COVID-19 hastalarından dörtte üçünde görüldüğü raporlanmıştır [8].

Çalışmamızda post-COVID en sık semptom halsizlikti. Literatürdeki birçok çalışmada da halsizliğin en sık semptom olduğu raporlanmıştır [9-10]. Çalışmamızda ikinci sıklıkta saptadığımız semptomlardan biri hafıza problemleri idi. COVID-19'un beyin dokusuna ensefalit, serebrovasküler olaylar, embolizm gibi çeşitli şekillerde zarar verebileceği gösterilmiştir [11]. Beyin sisi; düşünme ve konsantrasyonun etkilendiği, zihinsel olarak yavaş, aralıklı veya bulanıklık şikayetlerini kapsayan genel bir terimdir. Hafıza, konsantrasyon ve düşünme problemleri ile olan kişiler literatürde azımsanmayacak sayıda bildirilmiştir [12]. Çalışmamızda her beş hastadan birinde depresyon, uyku problemi ve odaklanma problemi gibi nörolojik semptomlar kaydettik. Tüm bu nörolojik semptomların COVID-19 sonrası görülme sıklığı hastalığı şiddetli geçiren grupta diğer gruplardan anlamlı yüksekti. Asadi-Pooya ve arkadaşları çalışmalarında COVID-19 sonrası beyin sisinin kadın cinsiyet, başlangıçta solunum semptomlarının olması ve hastalığın ciddiyeti (yoğun bakım ünitesine yatış) ile önemli ilişkileri olduğunu bildirmiştir [13].

Çalışmamızda kadınlarda post-COVID durum görülme sıklığını erkeklerden yüksek olduğunu raporladık. Kadın cinsiyette post-COVID durum görülme sıklığının anlamlı yüksek olduğunu gösteren yayımlar mevcuttur [13-14]. Yaş gruplarına göre değerlendirdiğimizde 26-44 ve 45-64 yaş aralığında sebat edenseptomların sıklığının diğer yaş gruplarından yüksek olduğunu saptadık. Carvalho-Schneider ve arkadaşları post-COVID 30. ve 60. günleri değerlendirdikleri çalışmalarında, benzer şekilde 40-60 yaş arasının sebat eden semptomlarla güçlü ilişkisi olduğunu raporlamışlardır [15]. Bizim çalışmamızda 26-44 yaş arasında post-COVID durum oranı diğer yaş gruplarından

daha yüksektir. Ancak çalışmamızda 65 yaş ve üzeri popülasyon sayısı düşüktür. Bu nedenle bu sonuç gerçeği yansıtmayabilir.

İlginç olarak devam eden semptomlar içinde öksürük ve sersemlik semptomları hastalığı orta şiddette geçiren grupta şiddetli geçiren gruptan daha yüksekti. COVID-19 primer viral pnömونيye neden olmaktadır ve akut dönemde hastalığın radyolojisinde bilateral alt zonlarda subplevral buzlu cam görünümü, konsolidasyon mevcuttur. Bu durumun nedenleri arasında fokal ödem ve diffüz alveolar hasar yer almaktadır [16]. COVID-19 hastalığı sonrası devam eden öksürük şikayeti daha çok ağır pnömوني hastalarda bildirilmiş olsa da hastanede tedavi olmayan, hastalığı hafif-orta geçiren kişilerde de raporlanmıştır [17]. Türkteş ve arkadaşları hastalığı hafif, orta ağırlıkta pnömوني ile geçiren hastalara taburculuktan sonra 3. ayda kontrol önermektedir [16].

Bu çalışma bazı kısıtlılıklar içermektedir. Anket çalışması olması nedeni ile kişilerin bildirdiği şikayetlere dayanmaktadır. Katılımcılar hastaneye çağırılarak herhangi bir test, klinik, psikolojik veya biyolojik değerlendirme yapılmamıştır. Bulgularımız, bu kohortta bir kontrol grubunun olmaması ve COVID-19 öncesi değerlendirmelerinin olmaması nedeni ile sınırlıdır. Çalışmamızda 25 yaş altı ve 65 yaş üstü gruplarda katılımcı sayısı düşüktür. Bu durum bu gruplar için öngörüle bulunulmasını zorlaştırmaktadır. Bir diğer kısıtlılık ise hastaların aşı durumlarının kaydedilmemesidir. Bu alandaki çalışmalarda farklı zaman dilimleri COVID sonrası durum olarak alındığı için çalışmaların birbiriyle karşılaştırılması zordur.

Sonuç

COVID-19 hastalığı akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olsa da tüm dünyada hastalığı geçirdikten haftalar, aylar sonra şikayetleri devam eden veya yeni şikayetleri olan vakalar bildirilmektedir. Post-COVID durumun risk faktörleri halen belirsizliğini korumaktadır. Post-COVID durum tanımının standartlaştırılması bu alandaki çalışmaların kalitesini artıracaktır. Risk faktörlerinin belirlenmesi ise klinisyenlere yol gösterecek ve hasta rehabilitasyonunun en etkili şekilde sağlanmasına yardımcı olacaktır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur

Yazar katkıları

Tüm yazarlar yazıya eşit katkıda bulunmuş ve yazının son halini kabul etmişlerdir. Çalışmanın dizaynı: TYY, YK, EHÖ, AK, ADA K., DS, ZCB, MKÇ, ED; Veri toplanması, analizi ve sonuçların

yorumlanması: TYY, YK, EHÖ, AK, ADA K., DS, ZCB, MKÇ, ED;
Raporun yazılması: TYY, YK, EHÖ, AK, ADA K., DS, ZCB, MKÇ, ED

Etik kurul onayı

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no:KA21/166).

Kaynaklar

1. Shin Jie Yong (2021) Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments, *Infectious Diseases*, 53:10, 737-754,.
2. CDC. Long COVID or post-COVID conditions. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2022. Erişim: 24 Nisan 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.htm>
3. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5329.
4. Demiroğlu YZ, Oruç E, Ödemiş İ, Bilgel ZG. Cases of the multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) associated with SARS-CoV-2 infection. *Klinik Derg*. 2022;35(2):111-5.
5. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615.
6. Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021 – World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 28 Eylül 2022. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349321/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.2-eng.pdf>
7. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-754.
8. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605.
9. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324:603.
10. Nittas V, Gao M, West EA, et al. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public Health Rev*. 2022;43:1604501. Published 2022 Mar 15.
11. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832.
12. Nordvig AS, Fong KT, Willey JZ, et al. Potential Neurologic Manifestations of COVID-19. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(2):e135-e146.
13. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol*. 2022;94(3):979-984.
14. Peghin M, Palese A, Venturini M, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:1507-1513.
15. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):258-263.
16. Türkaş H, Oğuzülgen İK. COVID-19 sonrası akciğer sekelleri: uzun dönem takip ve tedavi. *Tuberk Toraks* 2020;68(4):419-429.
17. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4058-e4063.

To cite this article: Gürler D. Skafoid Kırıklarında Elixhauser ve Charlson Komorbite İndekslerini Kaynamama Riskini Değerlendirmede Kullanabilir miyiz? Turk J Clin Lab 2022; 4: 476-481.

■ Orijinal Makale

Skafoid Kırıklarında Elixhauser ve Charlson Komorbite İndekslerini Kaynamama Riskini Değerlendirmede Kullanabilir miyiz?

Can We Use the Elixhauser and Charlson Comorbidity Indices to Assess Nonunion Risk in Scaphoid Fractures?

Deniz Gürler* 

Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kırıklar arasında, kaynamama problemi ile bilinen skafoid kırıkları için pek çok risk faktörünün olduğu bilinmektedir. Fakat kaynamama için öngörü sunan bir yöntem yoktur. Bu çalışma ile popüler iki Komorbite İndeksi ile skafoid kemiğin kaynamaması arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Eylül 2009 – Eylül 2019 yılları arasından skafoid kırık tanısı ile tedavi edilen 455 arasından kriterlere uyan 56 hastanın hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden verileri taranmıştır. Elixhauser ve Charlson Komorbite İndeksleri hesaplanmıştır. Veriler yaş, cinsiyet ve indeksler arası ilişkiler yönünden incelenmiştir. Skafoid kaynamamanın komorbite indekslerinin yordayıcı (tahmin edici) olarak kullanılabilmesi için İkili (Binary) Logistik Regresyon analizleri yapılmıştır. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi, eğri altı alan değerleri (AUC) ve Youden İndeksi hesaplandı. Her iki komorbite indeksinin ROC, AUC ve Youden indeks J değerleri kıyaslanmıştır.

Bulgular: Hastaların, 21/56 (%37,5) kaynamamıştı. Cinsiyet dağılımında 10/56 (%17,9) kadın, 46/56 (%82,1) erkek idi. Ortalama yaşları $38,4 \pm 14,2$ olarak hesaplanmıştır. Kaynamamanın, Charlson Komorbite İndeksi ve Elixhauser Komorbite İndeksi ile zayıf pozitif ilişkileri olduğu görüldü. Charlson Komorbite İndeksi, skafoid kaynamamasında istatistiksel olarak anlamlı değişken olarak bulunmuştur. Aralarındaki olasılık oranı (OR) 1,430 bulunmuştur. Elixhauser Komorbite İndeksi, skafoid kaynamamasında istatistiksel olarak anlamlı değişken olarak bulunmuştur. Aralarındaki olasılık oranı (OR) 1,189 bulunmuştur. Charlson Komorbite İndeksi için $AUC=0,674$ $P=0,0223$ ve Youden İndeksi $J=0,3810$ ve duyarlılığı %66,67, özgüllüğü ise %71,43 bulunmuştur. Elixhauser Komorbite İndeksi için $AUC=0,667$ $P=0,0221$ ve Youden İndeksi $J=0,3333$ ve duyarlılığı %47,62 özgüllüğü ise %85,71 bulunmuştur.

Sonuç: İki komorbite indeksi de yüksek duyarlı sonuçlar verememektedir. Fakat her ikisinin de yüksek özgüllükleri nedeniyle, düşük puan alanlarda kaynama sorunlarını daha az yaşayacağımızı öngörmek yanlış değildir. Elixhauser Komorbite İndeksi ile elde edilen yüksek puanlar kaynamama ile ilişkili olduğu söylenemez iken, aksine Charlson Komorbite İndeksi ile yüksek puanlananlarda kaynamama ihtimalinin çok yüksek oranlarda olmasa da olduğunu söyleyebilir. Bu bulgular ışığında Charlson Komorbite İndeksi'nin duyarlılığına fazla güvenmemek şartıyla skafoid kaynamamasının öngörülmesi için uyarıcı bir ölçek olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Skafoid Kaynamama, Elixhauser Komorbite İndeksi, Charlson Komorbite İndeksi, Pseudoarthroz,

Sorumlu Yazar*: Deniz Gürler, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun, Türkiye

e-mail: denizgurler@gmail.com

ORCID NO: 0000-0001-7992-3278

Doi: 10.18663/tjcl.1124904

Geliş Tarihi: 02.06.2022 Kabul Tarihi: 22.11.2022

ABSTRACT

Aim: There are many risk factors for scaphoid fractures known for the problem of nonunion between fractures. But no method provides a prediction for nonunion. This study investigated whether there is a relationship between the two common comorbidity indexes and scaphoid fusion.

Material and Methods: Between September 2009 and September 2019, data from 56 patients who met the criteria were scanned from 455 patients who were treated with a diagnosis of scaphoid fracture via the hospital information management system. Elixhauser and Charlson's comorbidity indices were calculated. The data were examined for age, sex, and relationships between the indices. Binary logistic regression analyses used the nonunion scaphoid comorbidity indices as predictors. The receiver operating characteristic curve (ROC), the area under curve (AUC), and Youden index were calculated. ROC The AUC and Youden index J values of the two comorbidity indices were compared.

Results: Of the patients, 21/56 (37.5%) were nonunion. Regarding gender distribution, 10/56 (17.9%) were female, and 46/56 (82.1%) were male. Their average age was 38.4 ± 14.2 years. Nonunion was weakly positively associated with Charlson Comorbidity Index and Elixhauser Comorbidity. The Charlson Comorbidity Index proved to be a statistically significant variable with scaphoid nonunion. The odds ratio (OR) between them was reported to be 1.430. The Elixhauser comorbidity index proved to be a statistically significant variable with the scaphoid infusion. The odds ratio (OR) between them was reported to be 1.189. For the Charlson comorbidity index, an AUC value of 0.674 ($P=0.0223$), a Youden index of 0.3810 (66.67%), and a specificity of 71.43% were found. For the Elixhauser Comorbidity Index, $AUC=0.667$ $P=0.0221$ and Youden Index $J=0.3333$, a sensitivity of 47.62% and a specificity of 85.71% were determined.

Conclusion: Neither of the comorbidity indices leads to susceptible results. However given the high specificity of both indices, it is not incorrect to predict that those with low scores will have fewer bone union problems. However, while the high scores on the Elixhauser Comorbidity Index cannot be associated with nonunion, we can say, on the contrary, that the probability of nonunion is not very high in those who scored high on the Charlson Comorbidity Index. Given these results, Charlson can be used as a stimulating scale to predict scaphoid nonunion, provided that one does not rely too much on the sensitivity of the Comorbidity Index.

Keywords: Scaphoid Nonunion, Elixhauser Comorbidity Index, Charlson Comorbidity Index, Pseudoarthrosis,

Giriş

El bilek travmaları günlük hayatta, acil ve poliklinik şartlarında sık görülen travmalardır. Bunlar arasında, öncelikle tanısı ve sonrasında yüksek kaynamama oranları ile takip ve cerrahi tedavilerinde problemler olan skafoid kırıklarının ayrı bir yeri vardır. Skafoid, karpal bölgenin en sık kırılan kemiğidir. Altı ay sonunda kaynama olmadığında, kaynamama (nonunion) kabul edilir ve bunun oranı 15%'dir. Kaynama konusunda pek çok risk faktörü tanımlanmıştır: kırık lokalizasyonu (uç kırıkları), kemik vaskülarizasyonu ve avasküler nekroz, karpal ansitabilite, ağır iş, tütün ürünleri kullanımı [1]. Fakat bunların kaynamama üzerine ne derece etkili olduğu ve hangilerinin daha fazla öncül sebep olduğunu bilmemektedir. Halen skafoid de dahil hiçbir kemik için kaynamamayı önceden tahmin edebileceğimiz bilinen bir yöntem yoktur.

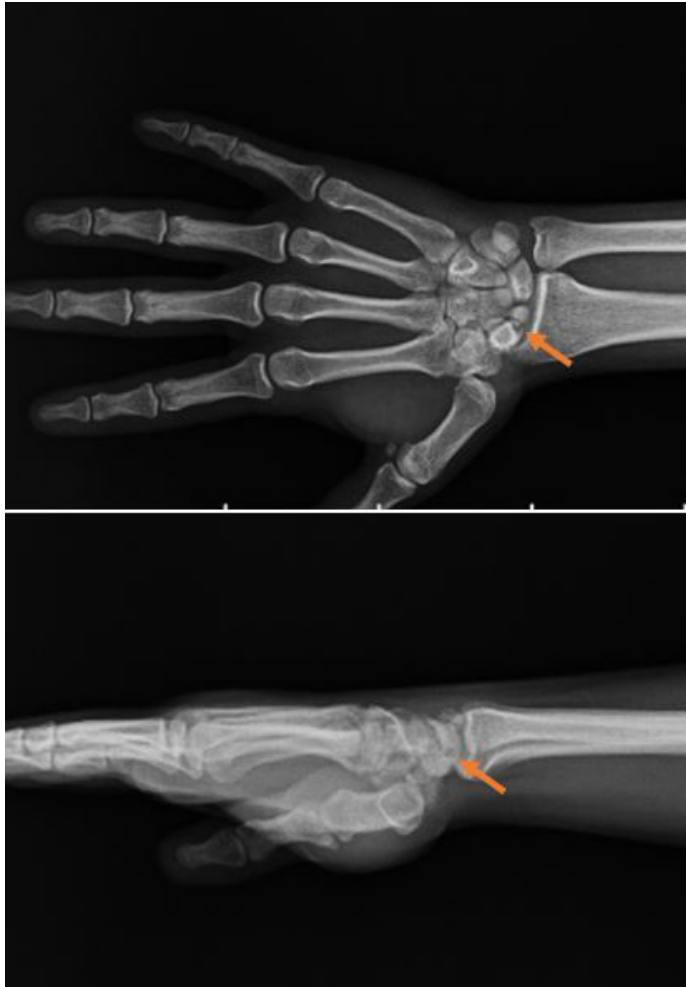
Bu çalışmadaki birincil amaç, kaynamama şansı yüksek ve konvansiyonel yöntemlerle (alçılama, atelleme veya ortez

ile takipler) başarısız olma ihtimalimi fazla olan hastaların tespitinin yapılması ve cerrahi tedavinin öncelikli olabilmesi için yol gösterici bir parametre veya algoritmanın temeli olabilecek bir yöntem bulunmaya çalışılmasıdır. Bu amaçla çalışmada, son yıllarda özellikle ileri yaş kırıklarında ve kronik hastalıkların takiplerinde önerilen komorbidite indekslerinin skafoid kırıklarında kaynamama ihtimalini tespit için kullanılması incelenmiştir.

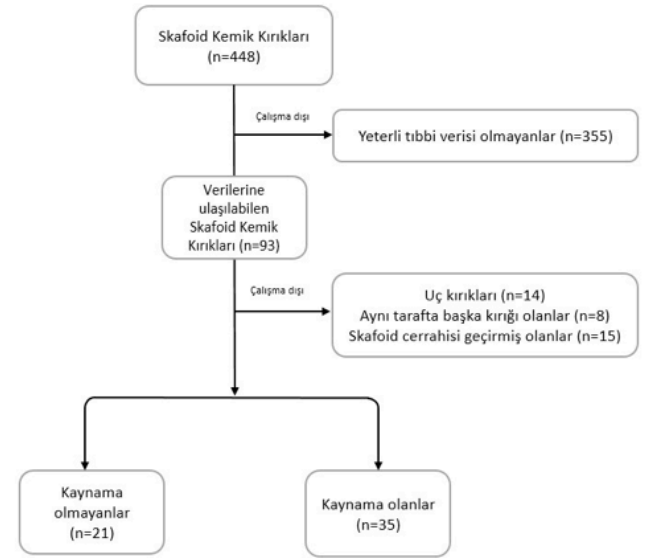
Gereçler ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 01.Aralık.2021 tarihli GOKA/2021/19/3 numaralı karar onayı ile çalışma yapılmıştır. İlk olarak, 01.Eylül.2009 ile 01.Eylül.2019 tarihleri arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin kullandığı bilgi yönetim sistemi olan FonetHBYS® üzerinden S62.0x kodları (ICD-10 kodlama sisteminde skafoid kırığına ait kodlar) taranarak ulaşılan 448 hastanın bilgileri incelendi. Hastaların komorbidite

hesaplamalarında kullanılacak sağlık durumlarına ait verilerine bilgi yönetim sisteminden bakılmıştır: kardiyovasküler sistem hastalıklarına ait veriler, pulmoner sistem hastalıklarına ait veriler, endokrin sistem hastalıklarına ait veriler, nörolojik sistem hastalıklarına ait veriler, böbrek veya karaciğer yetmezliği, konnektif doku hastalığı veya romatolojik hastalık öyküsü, peptik ülser, onkolojik hastalık öyküleri, ilaç madde veya alkol kullanımları, reçete geçmişleri ve eski muayene kayıtlarındaki tanı bilgileri gibi. İlk travma esnasında ve takiplerinde kaynama hakkında karar vermeye yetecek sayıda radyolojik görüntülerine ulaşıldı (Şekil 1). Komorbidite indekslerini hesaplanmasında kullanılacak verilere ve radyolojik görüntülere ulaşamayan 355 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Skafoid uç bölge kırıkları (n=14), aynı taraf ekstremitede kırık veya ciddi travma olanlar (n=8), ve daha önce aynı taraf skafoitten cerrahi geçirmiş olanlar (n=15) da çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar cerrahi dışı (atel, alçı, ortez ve benzeri) tedaviler ile takip edilen hastalardan seçilmişti. Tüm kriterlere uyan 56 hasta, ayrıntılı incelemeye tabii tutulmuştur (Şekil 2).



Şekil 1. 23 yaşında erkek bir hastanın yedinci ay itibariyle skafoid kırığında kaynama olmadığını gösteren iki yönlü el bilek grafisi



Şekil 2. Çalışma Randomizasyon Akış Şeması

Açık kaynak kodlu R tabanlı istatistik programı olan Jamovi 2.3.9.0 [2] ile analizler yapılmıştır. Yaş, cinsiyet verileri kaydedildi. Altı aylık takipleri sonrası yeterli radyolojik belirtisi olmayan hastalar kaynamamış kabul edilerek kaydedilmiştir. Elixhauser Komorbidite İndeksi [3] ve Charlson Komorbidite İndeksi [4] çevrimiçi web siteleri üzerinden hesaplanıp kaydedilmiştir. Hesaplanmış olsa da, her iki komorbidite indeksinin ölüm riski yüzdeleri analizlere eklenmedi. Verilerin aralarındaki korelasyon ilişkisi için χ^2 ilişkilendirme testi, Kendall'ın Tau-B (τ) değerlerine ve Mantel-Haenszel testine bakılmıştır. Komorbidite indekslerinin kaynamama için tahmin olarak kullanılabilirliğini ölçmek için İkili (Binary) Lojistik Regresyon analizleri yapıldı. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi, eğri altı alan değerleri (AUC) ve Youden İndeksi hesaplandı. Her iki komorbidite indeksinin ROC, AUC ve Youden indeks J değerleri kıyaslanmıştır.

Bulgular

Hastaların 35/56 (%62,5) kaynadığı, 21/56 (%37,5) kaynamadığı görülmüştür. Cinsiyet dağılımında 10/56 (%17,9) kadın, 46/56 (%82,1) erkek idi. Ortalama yaşları $38,4 \pm 14,2$ olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan verilerde, Charlson Komorbidite İndeksi 0-10 (0,1,2,3,4,5,6,7,10), Elixhauser Komorbidite İndeksi -4 - 14 (-4,-3,-1,0,1,3,4,5,7,8,9,11,12,14) arası değerler almaktaydı. Hiçbir değişkenin normal dağılım göstermediği görülmüştür. Shapiro-Wilk değerleri $P < 0,05$ idi (Tablo 1).

Yaş ile kaynamama arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($\chi^2 = 37,2$ $P = 0,243$). Kadınlarda sıklığı daha fazla olmak üzere cinsiyet ile anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($\chi^2 = 5,49$ $P = 0,019$ ve $\tau = -0,313$ $P = 0,020$). Kaynamamanın, Charlson Komorbidite İndeksi ($\tau = -0,277$ $P = 0,023$) ve Elixhauser Komorbidite İndeksi ($\tau = -0,274$ $P = 0,024$) ile zayıf pozitif ilişkileri olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 1. Tanımlayıcı istatistik analiz

	Yaş	Cinsiyet	Kaynamama	Charlson	Elixhauser
N	56	56	56	56	56
Ortalama	38.4	1.82	0.375	1.68	2.23
Ortanca	35.0	2.00	0.00	1.00	0.00
Standard Sapma	14.2	0.386	0.489	2.16	4.04
Varyans	202	0.149	0.239	4.66	16.3
Minimum	19	1	0	0	-4
Maksimum	74	2	1	10	14
Çarpıklık	0.632	-1.73	0.531	1.64	1.47
Std. Hata çarpıklık	0.319	0.319	0.319	0.319	0.319
Shapiro-Wilk W	0.943	0.465	0.614	0.782	0.769
Shapiro-Wilk p	0.011	<.001	<.001	<.001	<.001

Tablo 2. Kaynama ile yaş, cinsiyet ve komorbidite indekslerinin korelasyonları

	Değer	df	p
χ^2 (Yaş)	37.2	32	0.243
χ^2 (Cinsiyet)	5.49	1	0.019*
χ^2 (Charlson)	16.1	8	0.041*
χ^2 (Elixhauser)	15.7	13	0.267
τ (Charlson)	0.277		0.023*
τ (Elixhauser)	0.274		0.024*

*p<0,05 ile anlamlı

İkili Logistik Regresyon analizinde Charlson Komorbidite İndeksi için model uyumlu idi (pseudo R²=0,0894, P=0,010). Charlson Komorbidite İndeksi, skafoid kaynamamasında istatistiksel olarak anlamlı değişken olarak bulunmuştur (β =0,358 P=0,020). Aralarındaki olasılık oranı (OR) 1,430 bulunmuştur. İkili Logistik Regresyon analizinde Elixhauser Komorbidite İndeksi için model uyumlu idi (pseudo R²=0,0790, P=0,016). Elixhauser Komorbidite İndeksi, skafoid kaynamamasında istatistiksel olarak anlamlı değişken olarak bulunmuştur (β =0,0771 P=0,025). Aralarındaki olasılık oranı (OR) 1,189 bulunmuştur (Tablo 3).

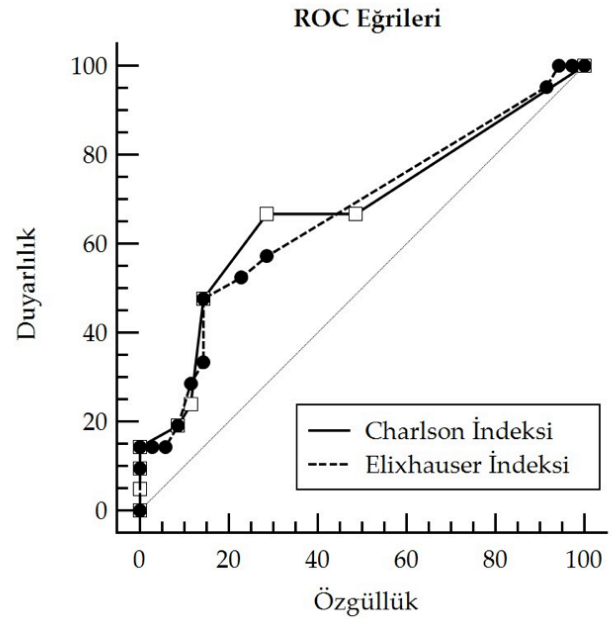
Tablo 3. İkili lojistik analiz ile komorbiditelerin yordayıcı kapasiteleri

Model Katsayıları - Kaynamama					
Tahmin Edici (Yordayıcı)	Tahmin β	SE	Z	p	Olasılık Oranı (OR)
CHARLSON	0.358	0.154	2.33	0.020	1.430
ELIXHAUSER	0.173	0.0771	2.25	0.025	1.189

Not. Tahminler, "Kaynamama = 1" ile "Kaynamama = 0" arasındaki oranlarını temsil eder

Charlson Komorbidite İndeksi ve Elixhauser Komorbidite İndeksi için ROC eğrisi, eğri altı alan (AUC) ve Youden İndeksi analizleri de yapılmıştır. ROC eğrileri Şekil 3'de görülmektedir. Charlson Komorbidite İndeksi için AUC=0,674 P=0,0223 ve

Youden İndeksi J= 0,3810 ve duyarlılığı %66,67, özgüllüğü ise %71,43 bulunmuştur. Elixhauser Komorbidite İndeksi için AUC=0,667 P= 0,0221 ve Youden İndeksi J= 0,3333 ve duyarlılığı %47,62 özgüllüğü ise %85,71 bulunmuştur.



Şekil 3. Komorbidite indekslerinin duyarlılık ve özgüllük kapasiteleri

Tartışma

Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerinin en önemli uğraş alanlarından birisi kırıklardır. Kırıklar konusunda akla gelen ilk büyük sorun kaynamamadır. Üç ay boyunca hiç kaynama ilerlemesi olmaması veya dokuz ay sonunda kaynama olmaması kaynamama kabul edilmektedir. Kaynama sorunları önemli bir ortopedik sorun olması yanında, uzun süreli tedavilere ihtiyaç duyulması ile de dikkate değer ekonomik kayıplar da oluşturmaktadır. Sebepleri lokal ve genel nedenler olarak ana iki başlıkta toplanabilir. Kırık iyileşmesini olumsuz etkileyen bilinen en büyük etken, kırık çevresi yumuşak doku hasarıdır. Çoklu kırıklar, yüksek enerjili yaralanmalar ve politravma ve buna karşı oluşan sistemik enflamatuvar cevap da bu durumu desteklemektedir. Cerrahi teknik, implant yetersizlikler ve lokal enfeksiyon lokal etkenlerin diğerleridir. Genel etkenler ise, tütün kullanımı (bazı çalışmalarda ilişkili bulunmasa da genel kanı ve bulgular etken olduğunu söylemektedir), diyabet, obesite, çeşitli ilaçlar (steroidler ve uzun süreli non-streoidal anti-enflamatuvar kullanımı gibi) ve komorbiditeler (osteoporoz dâhil kronik hastalıklar) olarak bilinmektedir [5]. Tüm kemik kırıklarında kaynamama oranı genellikle %5-10 olarak bildirilmiş olsa da, Zura ve ark. 2016 yılında 300 bin üzerinde kırık ile yaptıkları çok geniş bir seride bu oranı %4,9 bulmuşlardır [6].

Çalışmada ise kaynama oranı beklenen değer olan %15 den yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun sebebinin, bilgi yönetim sistemindeki veri taraması esnasında cerrahi yapılan ve hastaneye yatan hastaların daha ayrıntılı bilgilerinin kayıtlı olması ve bunlara daha kolay erişim olması olma ihtimali yüksektir. Fakat yine de 2,5 kat daha yüksek olması sadece bu sebeple açıklanamayabilir. Çalışmadaki kadar yüksek olmasa da gerçek kaynamama değerlerinin %15 üzerinde olduğu konusunda uyarıcı olabilir.

Uzun kemiklerin kaynama sorunları üzerine yayınlar sıkça karşımıza çıkmaktadır [7]. Ama skafoid de en az uzun kemikler kadar kaynama sorunları ile bilinen bir kemiktir [8]. Janowski ve ark. 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada belirttikleri gibi, skafoid kemikteki kaynama problemleri komplike cerrahi prosedürlere ihtiyaç duyulmasına sebep olmaktadır [9]. Orta uzun vadede, skafolunat eklem mekaniğinin bozulmasına bağlı progresif radiokarpal ve midkarpal artritlere sebep olmaktadır [10]. Skafoid kemiğin kırık sonrası kaynamaması sebebiyle, dirençli el bileği ağrısı, hareket kısıtlılığı ve eklem sertliği ile boyutunun çok üstünde büyüklükte sorunlara sebep olan ve yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkilemektedir [1]. İlk başvuru anında skafoid kırıklarının kaynamama öngörüsü hakkında bir yöntem olsaydı uzun süre bekleme gerekmeden erken cerrahi ile komplike prosedürlere ihtiyaç kalmadan hastanın tedavisi sağlanmış olacaktı. Bu tıbbi olduğu kadar ekonomik bir sorunun da çözümüdür. Bu yöneme yönelik çalışmada, komorbidite indeksleri ile kaynamama ilişkileri incelenmiştir.

Komorbidite İndekslerinin en popüler olanları Elixhauser ve Charlson Komorbidite İndeksleridir. Bunlar Melendez E, ve ark. 2014 yılın da yaptıkları çalışmada ortopedik alanda daha önce cerrahi sonrası mortalite tahmini için kullanılmış ve önerilmiştir [11]. Wong R, ve ark. 2022 yılındaki çalışmalarında femur boyun kırıklarının internal fiksasyonu sonrası komplikasyon oranını Charlson Komorbidite İndeksinin yüksek puanları ile ilişki bulmuşlardır [12]. Fakat kaynama konusunda kullanımı ile ilgili bir çalışma yoktur.

Osteoporoz ve komorbiditeler nedeniyle aksini düşündürse de, Zura R. ve ark. 2017 yılı çalışmalarında yaş ile kaynama sorunlarının negatif ilişkisi olduğunu bulmuşlardı [13]. Bu çalışmanı diğer enteresan sonuçlarından biri de, tip II diyabet kontrol altında olsa bile ve sigara bırakılmış olsa dahi kırık iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Bizim bulgularımız da yaş ile kaynama arasında istatistik bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda cinsiyet ile bulunan istatistiksel anlamlı sonucun serideki kadın oranının (10/56) çok az olmasına bağlı olduğu düşündürmektedir ve istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmemiştir.

Her iki komorbidite endeksi ile de skafoid kaynama sorunlarının anlamlı ama zayıf korelasyonu mevcuttur. İkili Lojistik Regresyon analizi ile her iki komorbidite indeksinin de kaynamama için anlamlı yordayıcı olduğu görülmektedir. Charlson Komorbidite İndeksi'nin her bir birim yüksek puanına karşılık, kaynamama ihtimali 1,430 kat artmaktadır. Bu oran Elixhauser Komorbidite İndeksi için 1,189 kattır. Her iki indeksin AUC değerleri 0,7 altında yer almalarına sebebiyle ortalama bir değer aldıkları söylenebilir. Ayrıca özgüllükleri incelendiğinde yüksek oranlar görülmektedir. Fakat duyarlılık konusunda ise özellikle Elixhauser Komorbidite İndeksi çok düşük oranlar ile Charlson Komorbidite İndeksi'nin çok gerisinde kalmıştır. Youden İndeksi gibi tanısal testlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir parametrenin makul seviyelerde bulunması komorbidite indeksleri açısından önemlidir. Zira çalışmanın konusu olan komorbidite indekslerinin her ikisi de tanısal laboratuvar testleri ayarında hassas ölçümler veriler sunan testler değildir. Ancak yine de tanısal performansları azımsanmayacak ölçüde yüksek olması, testlerin klinik olarak kullanılabilir olduğu konusunda umut vericidir.

Özgüllük ve duyarlılık oranları ve İkili Lojistik Regresyon sonuçlarında yüksek ihtimal oranı ile Charlson Komorbidite İndeksi daha iyi istatistiksel sonuçlar vermiştir. Elixhauser Komorbidite İndeksi'ne göre hesaplanması esnasında daha az parametreye ihtiyacı duyması da dikkate alındığında, önerilebilir. Verileri daha somutlaştırırsak, iki komorbidite endeksi de yüksek duyarlı sonuçlar vermemektedir. Fakat her ikisinin de yüksek özgüllükleri nedeniyle, düşük puan alanlarda kaynama sorunlarını daha az yaşayacağımızı öngörülebilir. Fakat Elixhauser Komorbidite İndeksi ile elde edilen yüksek puanlar kaynamama ile ilişkili olduğu söylenemez iken, aksine Charlson Komorbidite İndeksi ile yüksek puanlananlarda kaynamama ihtimalinin çok yüksek oranlarda olmasa da olduğunu söyleyebiliriz. Bu bulgular ışığında Charlson Komorbidite İndeksi'nin duyarlılığına fazla güvenmemek şartıyla skafoidin kaynamamasının öngörülmesi için uyarıcı bir ölçek olarak kullanılabilir.

Komorbidite İndekslerinin geliştirme amacı, farklı kronik hastalıklar varlığında bazı morbiditeler ve mortalite hakkından öngörülere sahip olmaktır. Bu da çalışmadaki en büyük sorunlardan birisidir. Bu indekslerin kırık iyileşmesine yönelik bir ölçeklendirme olmadığı açıktır. Fakat bu çalışma ile görülmektedir ki, bambaşka bir sebeple geliştirilmiş olan indeksler bile makul yordayıcılar olabilmektedir.

Çalışmanın önemli bir eksikliği de, hasta sayısının azlığı ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bu nedenle çalışmanın

sonuçları da dikkate alındığında, kontrol gruplu, prospektif ve daha geniş seriler ile desteklenmelidir. Komorbidite indekslerinin bu tür sorunların çözümünde kullanımı için öncelikle bu tür destek çalışmalarına ihtiyacımız olduğu barizdir.

Sonuç

Çalışma ile elde edilen veriler ile sadece skafoid kırıkları için değil tüm kırık lokalizasyonlarına yönelik komorbidite indekslerinden türetilen özel kırık indekslerine ihtiyacımız olduğu ortaya çıkmıştır. Kırıklar için düzenlenebilecek ve hatta kaynama problemi olan her kemik lokalizasyonu için modifiye edilebilecek bir indeks geliştirilebilir. Bu temelde bir indeks sayesinde kaynamama oranlarının tahmini ile kırık tedavisinde yeni algoritmalara imkân sağlayacağı görülmektedir.

Çıkar Çatışması, Mali Destek ve Yayın Beyanı

Bu makalenin hazırlanmasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur ve mali destek alınmamıştır. Yazar bu çalışmanın içindeki materyalim tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını ve hâlihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirmede olmadığını beyan ederim.

Etik Kurul Kararı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 01.Aralık.2021 tarihli GOKA/2021/19/3 numaralı karar onayı ile çalışma yapılmıştır.

Mali Destek

Bu makalenin hazırlanmasında herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Yeo JH, Kim JY: Surgical Strategy for Scaphoid Nonunion Treatment. *J Hand Surg Asian-Pac Vol.* 2018, 23:450–62. 10.1142/S2424835518300049
2. jamovi - Stats. Open. Now. Accessed: May 15, 2022. <https://www.jamovi.org/>.

3. Free Online Elixhauser Comorbidity Index Calculator - OrthoToolKit. Accessed: June 1, 2022. <https://orthotoolkit.com/elixhauser-comorbidity-index/>.
4. Charlson Comorbidity Index (CCI). MDCalc. Accessed: June 1, 2022. <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>.
5. Nicholson J, Makaram N, Simpson A, Keating J: Fracture nonunion in long bones: A literature review of risk factors and surgical management. *Injury.* 2021, 52:S3–11. 10.1016/j.injury.2020.11.029
6. Zura R, Xiong Z, Einhorn T, et al.: Epidemiology of Fracture Nonunion in 18 Human Bones. *JAMA Surg.* 2016, 151:e162775. 10.1001/jamasurg.2016.2775
7. Wittauer M, Burch M-A, McNally M, et al.: Definition of long-bone nonunion: A scoping review of prospective clinical trials to evaluate current practice. *Injury.* 2021, 52:3200–5. 10.1016/j.injury.2021.09.008
8. Amiethab Aiyer: Nonunion and Bone Defects. 2021.
9. Janowski J, Coady C, Catalano LW: Scaphoid Fractures: Nonunion and Malunion. *J Hand Surg.* 2016, 41:1087–92. 10.1016/j.jhsa.2016.08.019
10. Jd T, JI K: Continuing Education Activity. 6.
11. Menendez ME, Neuhaus V, van Dijk NC, Ring D: The Elixhauser Comorbidity Method Outperforms the Charlson Index in Predicting Inpatient Death After Orthopaedic Surgery. *Clin Orthop.* 2014, 472:2878–86. 10.1007/s11999-014-3686-7
12. Wong RMY, Zu Y, Chau WW, et al.: High Charlson Comorbidity Index Score is associated with early fracture-related complication for internal fixation of neck of femur fractures. *Sci Rep.* 2022, 12:4749. 10.1038/s41598-022-08855-0
13. Zura R, Braid-Forbes MJ, Jeray K, et al.: Bone fracture nonunion rate decreases with increasing age: A prospective inception cohort study. *Bone.* 2017, 95:26–32. 10.1016/j.bone.2016.11.006

■ Original Article

Demodikosis hastalarında klinik özellikler, hastalık şiddeti ve yüz bakım alışkanlıkları

Clinical features, disease severity, and facial care habits of demodicosis patients

Ayşe Tunçer Vural* 

Başkent Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Öz

Amaç: Demodikosis yüzde genellikle, eritem, papül, nodül veya pitriyazis folikülorum ile seyreden ve birçok dermatolojik hastalık ile karışık tanısı atlanabilen, sık görülen bir dermatozdu. Demodikosisin, klinik özelliklerinin ve risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Çalışmamızda demodikosis hastalarının klinik özellikleri, hastalık şiddeti ve yüz bakım alışkanlıkları araştırılarak demodikosis risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Haziran 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında klinik olarak demodikosisten şüphelenilerek hastalık varlığı standart yüzeysel deri biyopsisi (SYDB) ile değerlendirilen 150 hasta (103 kadın, 47 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hasta bilgileri retrospektif olarak toplandı. 120 demodikosis hastasıyla 30 demodikosis saptanmayan hastanın demografik verileri, yüz bakım alışkanlıkları, klinik özellikleri karşılaştırıldı. Semptomların şiddeti vizüel analog skalayla (VAS) değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 39,6±14,7'ydı. Klinik olarak demodikosisten şüphelenilen hastaların %80'ine demodikosis tanısı konuldu. Cinsiyet, yaş, hayvan besleme, deri tipi, yüz yıkama sayısı ve nemlendirici kullanımı ile demodikosis arasında ilişki yokken (p≥0,05); yüz temizleyicisi kullanmama ile vardı (p=0,004). Demodikosis hastalarının %47,5'inde rozasea vardı ve bu ilişki anlamlıydı (p=0,004). Hastaların en sık başvuru şikayeti kızarıklık (%75,8). Pütürlenme (p=0,014) ve kızarıklık (p=0,010) ilişkili semptomlar olarak, pitriyazis folikülorum (p<0,001) ve eritem-telenjektazi (p=0,004) ilişkili bulgular olarak anlamlıydı. Tüm semptomların VAS değerleri hasta grubunda daha yüksekti. Pütürlenme (VAS:6,7) ile kuruluk (VAS:6,5) en şiddetli semptomlar olarak değerlendirildi.

Sonuç: Yüzünde kızarıklık, kuruluk pütürlenme olan hastalar ve rozaseası olan hastalar demodikosis açısından değerlendirilmelidir. Cilt tipine uygun yüz temizleyici ürün ile yüzün temizlenmesi demodikosis riskini azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Demodeks; demodikosis; rozasea

Sorumlu Yazar*: Ayşe Tunçer Vural, Başkent Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı. 5. Sokak No: 48, Bahçelievler 06490 Ankara, TÜRKİYE

E-mail: ayse.tuncea@gmail.com

ORCID No: 0000-0001-8770-5721

Doi: 10.18663/tjcl.1182351

Gönderilme Tarihi: 30 Eylül 2022 Kabul Tarihi: 23 Kasım 2022

Abstract

Aim: Demodicosis is a common dermatosis, usually seen on the face with erythema, papule, nodule or pityriasis folliculorum, and can be confused with many dermatological diseases. The number of studies evaluating the clinical features and risk factors of demodicosis is limited. We aimed to evaluate the risk factors of demodicosis by investigating the clinical features, disease severity, and facial care habits of demodicosis patients.

Materials and Methods: Between June 2017 and June 2018, 150 clinically suspected of demodicosis patients were included in the study. The demographic data, facial care habits, and clinical features of 120 demodicosis patients and 30 patients without demodicosis were compared. The severity of symptoms was evaluated with the visual analog scale (VAS).

Results: The mean age was 39.6±14.7 years. Demodicosis was diagnosed in 80% of patients. There was no relationship between sex, age, animal feeding, skin type, number of face washing, and use of a moisturizer with having demodicosis ($p \geq 0.05$); but it was associated with not using facial cleanser ($p=0.004$). 47.5% of demodicosis patients had rosacea, and this relationship was significant ($p=0.004$). The most common complaint was redness (75.8%). Roughness ($p=0.014$), redness ($p=0.010$) were significant as related symptoms, and pityriasis folliculorum ($p<0.001$), erythema-telangiectasia ($p=0.004$) were significant as related findings. Roughness (VAS: 6.7) and dryness (VAS: 6.5) were evaluated as the most severe symptoms.

Conclusion: Patients with facial redness, dryness, roughness, and patients having rosacea should be evaluated for demodicosis. Cleaning the face with a facial cleansing product suitable for the skin type reduces the risk of demodicosis.

Keywords: Demodex; demodicosis; rosacea

Giriş

Demodikosis, demodicidae ailesinden demodeks cinsi parazitlerin sebep olduğu kronik paraziter bir deri hastalığıdır [1, 2]. İnsanda enfestasyon yapan demodeks follikulorum ve demodeks brevis olmak üzere iki tipi vardır. Cilt mikrobiyotası birçok bakteri, virüs ve parazit içermektedir. Demodeks parazitleri de cilt mikrobiyotasında yerini alır. Akar sayısındaki artış ise demodikosis denilen tablo ile sonuçlanmaktadır. Sebüm üretiminin fazla olduğu yüz bölgesi başta olmak üzere, nadiren saçlı deri ve göğüs ön yüz gibi vücudun birçok bölgesinde de görülebilir. Yüzde kızarıklık, eritemli papüller, nodüller, hiperpigmentasyon ve pityriasis folikülörüm denilen kuru pütürlü bir görünüm ile seyredilmektedir [1, 2]. Farklı birçok klinik ile karşımıza çıkabilmesi nedeniyle hastalar bazen yanlış tanı alabilmektedir. Akne, egzama, alerjik reaksiyon, cilt kuruluğu vb. dermatoz tanısı konulan hastaların bir kısmında aslında demodeks paraziti bulunmaktadır. Demodikosis birçok dermatoz ile beraber izlenebilse de bazen izole olarak da seyredebilir. Bu hastalığın farkındalığı az olmasına rağmen aslında sık görülmektedir. Literatürde demodikosisin sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur fakat bu çalışmaların çok azında kliniğin şiddeti, hastaların yüz bakım alışkanlıkları ve risk faktörleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda demodikosis hastalarının klinik özellikleri, hastalık şiddeti ve yüz bakım alışkanlıkları araştırılarak demodikosis risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Demodikosisde en sık görülen klinik bulgular; pityriasis follikülörüm, eritem, papül, püstül, nodüldür. Bölümümüzde klinik olarak demodikosis enfeksiyonundan şüphe duyulan her hastaya kliniğinin değerlendirildiği bir form doldurulmaktadır ve demodikosis varlığı standart yüzeysel deri biyopsisi (SYDB) ile değerlendirilmektedir.

Hasta formunda hastanın demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), özgeçmişi (dermatolojik ve sistemik hastalıkları, kullandığı ilaçlar) yüz bakım alışkanlıkları (yüz yıkama ve nemlendirici krem kullanımı), deri tipi (yağlı, kuru, normal), başvuru şikayeti, mevcut olan klinik görünüm, semptomlar ile bu semptomların şiddeti ve SYDB sonucu yer almaktadır. Semptomların şiddeti vizüel analog skala (VAS) ile kayıt edilmektedir. Bu skalada 10 cm uzunluğundaki bir çizgi üzerinde 0'dan 10'a kadar sayılar yer almaktadır. Hastaya bu skala gösterilir. VAS'a göre hastaların semptomlarını 0 ile 10 arasında derecelendirmesi istenmektedir.

Klinik görünümü demodeks enfeksiyonu ile uyumluysa ve SYDB ile 1cm² alanda 5'ten fazla demodeks akarı saptanırsa demodikosis tanısı konulmaktadır. SYDB noninvaziv bir tanı yöntemidir ve poliklinik şartlarında kolaylıkla uygulanabilir. Bu yöntemde, lamın bir yüzünde 1 cm²'lik bir alan cam kalemi ile kare şeklinde çizilir. Karenin altına denk gelecek şekilde lamın diğer yüzüne bir damla siyanoakrilat içeren yapıştırıcı damlatılır. Yapışkan yüzey lezyonlu bölgeye bir dakika boyunca bastırılır.

sonra yavaşça kaldırılır. Yapışkan yüzeyin üzerine gliserin/ vazelin/imersiyon yağı gibi bir yağ damlatılıp mikroskop altında incelenir ve demodeks akarlarının miktarı sayılır. 1 cm²lik alanda 5'ten fazla akar görülmesi enfeksiyon lehine kabul edilir.

Çalışmamız retrospektif bir araştırma çalışmasıdır. Çalışmaya, Haziran 2017 - Haziran 2018 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğimizde klinik olarak demodikosisten şüphe duyularak SYDB testi yapılan ve hasta formu doldurulan 150 hasta (103 kadın, 47 erkek) dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin bilgileri ile yüz bakım alışkanlıkları formdan geriye yönelik taranmıştır. Demografik veriler, yüz bakım alışkanlıkları, klinik özelliklerle demodikosis arasındaki ilişki varlığı değerlendirilmiştir. Bu çalışma Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Sciences; yazılım versiyonu 23, SPSS Inc, Chicago, IL) ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemler kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değer kullanılarak verildi. Nominal

değişken gruplar arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre kıkare ya da Fisher testleri (hücrelerde gözlenen değerlerin kıkare testi varsayımlarını sağlayamadığı durumda) kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermediği belirlenen parametreler ve değişken gruplar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. "p" değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri ve yüz bakım alışkanlıkları tablo halinde verilmiştir (Tablo 1).

Demodikosis hastalarının 14'ünde (%11,7) immunsupresif bir hastalık (5'inde nakil hikayesi, 9'unda otoimmün romatolojik hastalık; ankilozan spondilit, Sjögren hastalığı, akdeniz ateşi, romatoid artrit, multipleskleroz, ülseratif kolit) vardı. İmmunsupresif bir hastalığı olma ile demodikosis arasında bir ilişki saptanmadı (p=0,174). Demodikosis hastalarının 18'i (%15) hipertansiyon, 14'ü (%11,6) hipotiroidi, 7'si (%5,8) diabetes mellitus, 4'ü (%3,3) hiperlipidemi, 4'ü (%3,3) koroner arter hastasıydı. Hastaların klinik özellikleri tablo halinde verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Hastalarının demografik özellikleri ve yüz bakım alışkanlıkları

Demografik Özellikler	Demodikosis Hastaları		Kontrol Grubu		Tüm Hastalar		p değeri
	n=120 (%)	ort±SD (min-max)	n=30 (%)	ort±SD (min-max)	n=150 (%)	ort±SD (min-max)	
Cinsiyet							p=0,077
Erkek	42 (%35)		5 (%16,7)		47 (%31,3)		
Kadın	78 (%65)		25 (%83,3)		103 (%68,7)		
Yaş		40,4±15 (12-85)		36,6±12,9 (17-72)		39,6±14,7 (12-85)	p=0,265
Hayvan besleme							p=0,165
Evet (kedi,köpek)	22 (%18,3)		2 (%6,7)		24 (%16)		
Bakım Alışkanlığı	n=120 (%)	ort±SD (min-max)	n=30 (%)	ort±SD (min-max)	n=150 (%)	ort±SD (min-max)	
Deri Tipi							p=0,429
Yağlı	50 (%41,7)		10 (%33,3)		60 (%40)		
Kuru	30 (%25)		11 (%36,7)		41 (%27,3)		
Karma	40 (%33,3)		9 (%30)		49 (%32,7)		
Temizleyiciyle yüz yıkama							p=0,004
Evet	57 (%47,5)		23 (%76,7)		80 (%53,3)		
Yüz yıkama sayısı		2,6±1,6 (0-10)		2±0,9 (0-6)		2,5±1,5 (0-10)	p=0,142
Nemlendirici kullanımı							p=0,142
Evet	58 (% 48,3)		19 (% 63,3)		77 (%51,3)		

Kısaltmalar: n, sayı; ort, ortalama; SD, standart deviasyon. İstatistiksel olarak anlamlı değerler kalın harflerle yazılmıştır. p< 0.05 anlamlılık düzeyi benimsenmiştir.

Tablo 2. Demodikosis hastalarının klinik özellikleri

Klinik Özellikler	Demodikosis Hastaları		Kontrol Grubu		Tüm Hastalar		p
	n=120 (%)	ort±SD (min-max)	n=30 (%)	ort±SD (min-max)	n=150 (%)	ort±SD (min-max)	
Başvuru şikayeti							
Kızarıklık	91 (%75,8)		16 (%53,3)		107 (%71,3)		
Sivilce	22 (%18,3)		7 (%23,3)		29 (%19,3)		
Kuruluk	18 (%15)		5 (%16,6)		23 (%15,3)		
Kepeklenme	15 (%12,5)		2 (%6,6)		17 (%11,3)		
Kaşıntı	15 (%12,5)		2 (%6,6)		17 (%11,3)		
Pütürlenme	5 (%4,1)		2 (%6,6)		7 (%4,6)		
Dermatolojik hastalık							
Evet	57 (%47,5)		10 (%33,3)		67 (%44,6)		p=0,004 p=0,303 p=0,672 p=1 p=1
Rozasea	45 (%37,5)		3 (%10)		48 (%32)		
Seboreik dermatit	13 (%10,8)		1 (%3,3)		14 (%9,3)		
Akne vulgaris	6 (%4)		6 (%20)		12 (%8)		
Perioral dermatit	2 (%1,7)		-		2 (%1,3)		
Atopik dermatit	1 (%0,8)		-		1 (%0,7)		
Semptomlar							
Kaşıntı varlığı	71 (%59,2)		14 (%46,7)		85 (%56,7)		p=0,217
Kaşıntısı VAS		5,5±1,9 (1-9)		2,9±3,4 (0-10)		3,2±3,1 (0-10)	
Yanma,batma varlığı	45 (%37,5)		10 (%33,3)		55 (%36,7)		p=0,672
Yanma,batma VAS		5,2±2 (1-8)		2,1±3,4 (0-10)		1,9±2,9 (0-10)	
Pütürlenme varlığı	82 (%68,3)		13 (%43,3)		95 (%63,3)		p=0,014
Pütürlenmesi VAS		6,7±1,6 (2-10)		3±3,9 (0-10)		4,3±3,5 (0-10)	
Kuruluk varlığı	83 (%69,2)		20 (%66,7)		103 (%68,7)		p=0,792
Kuruluk VAS		6,5±1,7 (1-10)		4,2±3,3 (0-10)		4,4±3,3 (0-10)	
Sebore varlığı	34 (%28,3)		6 (%20)		40 (%26,7)		p=0,356
Sebore VAS		6,41±2,1 (2-10)		1,2±2,7 (0-9)		1,7±3 (0-10)	
Kızarıklık varlığı	104 (%86,7)		20 (%66,7)		124 (%82,7)		p=0,010
Kızarıklık VAS		6,2±1,6 (2-10)		4,5±3,5 (0-10)		5,2±2,8 (0-10)	
Klinik bulgular							
Pitriyazis follikülorum	105 (%87,5)		2 (%6,7)		107 (%71,3)		p<0,001 p=0,004 p=0,273 p=1 p=1 p=0,584 p=1
Eritem, telenjektazi	40 (%33,3)		2 (%6,7)		42 (%28)		
Papül, püstül	22 (%18,3)		3 (%10)		25 (%16,7)		
Nodül, abse	3 (%2,5)		-		3 (%2)		
Granümatöz lezyon	1 (%0,8)		-		1 (0,7)		
Folikülit	4 (%3,3)		-		4 (%2,7)		
Hiperpigmentasyon	1 (%0,8)		-		1 (%0,7)		
SYDB parazit sayısı		29,4±20,5 (7-100)		0,5±1,1 (0-4)		23,5±21,6 (0-100)	
SYDB yapılan yer							
Yanak	93 (%77,5)		29 (%96,7)		122 (%81,3)		
Çene	17 (%14,2)		-		17 (%11,3)		
Alın	10 (%8,3)		1 (%3,3)		11 (%7,3)		

Kısaltmalar: n, sayı; ort, ortalama; SD, standart deviasyon; SYDB, standart yüzeysel deri biyopsisi; VAS, vizüel analog skala. İstatistiksel olarak anlamlı değerler kalın harflerle yazılmıştır. p< 0.05 anlamlılık düzeyi benimsenmiştir.

Demodeks sayısı ile semptomlar ve klinik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildiğinde parametrelerle demodeks sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05) (kaşıntı; p=0,65, yanma-batma; p=0,56, pütürlenme; p=0,35, kuruluk; p=0,37, sebore; p=0,18, eritem; p=0,42, pitriyazis follikülorum; p=0,22, eritem-telenjektazi; p=0,38, papül-püstül; p=0,62, nodül-

abse; p=0, 86, granümatöz lezyon; p=0,62, folikülit; p=0,08, hiperpigmentasyon; p=0,62).

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında VAS değerleri karşılaştırıldığında pütürlenmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken (p=0,03), kaşıntı (p=0,41), yanma-batma (p=0,87), kuruluk (p=0,61), sebore (p=0,33), kızarıklık (p=0,33) açısından fark yoktu.

Tartışma

Demodeks parazitleri ilk kez 1841 yılında Henle tarafından saptanmıştır ve aynı yıl bu akarların pilosebase folliküllere yerleştiği Simon tarafından gösterilmiştir. Demodicidae ailesine ait olan Demodeks spp. yüz florasında oldukça yaygın bulunmaktadır. Parazitin insandan insana yakın temas ile bulaştığı düşünülmektedir. Hastalığın patogenezi ise tartışmalıdır. İmmünolojik sistemde parazitlere karşı bir yetersizlik olduğu ve eşlik eden hiperseboreik ortam gibi diğer tetikleyici faktörler ile akarların arttığı düşünülmektedir. Parazitlerin artmasıyla reaktif hiperkeratoz gelişir. Hiperkeratoz foliküler ve sebace kanallarda tıkanmaya yol açar. Bu aşamada sıklıkla klinik olarak sadece pitriyazis follikülorum lezyonları görülmektedir. Pitriyazis follikülorum akarların kuyruklarının ve hiperkeratozun etkisi ile yüzde kuru pütürlü bir görünüm izlenmesidir. Zamanla kanallarda genişleme olur ve kanalların destrükte olmasıyla parazitler çevreye yayılır. Akarların dermise doğru ilerlemesiyle immün yanıt devreye girer. Sonuçta eritemli papül, püstül hatta kimi zaman nodül ve abse ortaya çıkabilir. Hastalarda kaşıntı, yanma, hassasiyet, deride kabalaşma ve kuruluk izlenebilir [1, 2].

Demodikosis tanısı için SYDB, selofanlı bant yöntemi, deri kazıntısı veya biyopsi gibi duyarlılığı birbirinden farklı birçok yöntem kullanılabilir [3-5]. En sık kullanılan yöntem bizim de çalışmamızda kullandığımız non invaziv bir işlem olan SYDB'dir [5]. Demodeks akarları normal florada olabildiği için semptomlu deride SYDB ile santimetrekare alanda 5'ten fazla demodeks paraziti saptanması demodikosis olarak tanımlanmaktadır. Çalışmalarda hastalarda %10-80 arasında parazit kolonizasyonu bildirilmiştir [3, 6, 7]. Literatürde prevelanstaki bu farklılığın sebeplerini; örneğin yatkınlık oluşturabilecek hastalık gruplarını, demodikosisin sosyodemografik özelliklerini, hastaların hijyen alışkanlıklarını ve hastaların deri bakım alışkanlıklarını değerlendiren çalışmaların sayısı oldukça azdır.

Demodikosisin sıklığını değerlendiren çalışmaların birçoğunda hasta popülasyonu farklılıklar içerdiği ve tanı yöntemi olarak farklı metodlar kullanıldığı için karşılaştırma yapmak kolay olmamaktadır. Çalışmamızda klinik olarak demodikosisen şüphelenilen, yüzünde pitriyazis follikülorum, eritem, papül, püstül ve nodül olan hastaların %80'ine demodikosis tanısı konuldu. Benzer şekilde Yazısız ve ark. yüzünde dermatolojik semptomları olan 133 hastanın %70'inde demodikosis saptamıştı [6]. Görüldüğü gibi yüzünde pitriyazis follikülorum, eritem, papül, püstül ve nodüler lezyonları olan hastalarda demodikosis akıldaki tutulması gereken sık karşılaşılan bir dermatozdur.

Demodikosis her iki cinsiyette de görülebilir. Literatürde demodikosis ve cinsiyet ilişkisini değerlendiren çalışmaların bir kısmında erkeklerde, bir kısmında ise kadınlarda demodikosis daha sık bulunmuştur [8, 9]. Çalışmamızda demodikosis hastalarının çoğunluğu kadın olmasına rağmen bu farklılık bir anlam teşkil etmiyordu. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda demodikosis sıklığının her iki cinsiyette yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir [10-12]. Ergenlik öncesi demodikosis pek rastlanmazken 30'lu yaşlardan sonra sıklığı artmaktadır. 70 yaşından sonra saptanma oranı %95'leri bulabilmektedir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu biçimde demodikosis hastalarının üçte ikisini orta yaşlılar oluşturuyordu.

Demodeks akarları sadece insanlarda değil hayvanlarda da hastalık oluşturabilmektedir. Parazit özellikle kedi ve köpeklerde saptanır. Hayvanlarda bulunan tipi sadece hayvanlar için patojeniktir ve insana bulaşmaz [13]. Bu bilgiyle korele biçimde çalışmamızda da kedi ve köpek beslemenin demodikosis ile bir ilişkisi olmadığı gösterildi.

Literatürde hastaların deri tipi ve yüz bakım alışkanlıklarının değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda demodeks hastalarının üçte birinden fazlasının yüzü yağlı olmasına rağmen deri tipi ile demodikosis arasında ilişki saptanmadı. Benzer şekilde Yazısız ve ark. ile Durmaz ve ark. hastalarında en sık yağlı cilt görmelerine rağmen deri tipiyle demodikosis arasında bir ilişki saptamadılar [6, 14]. Demodikosisin patogenezi tartışmalı olsa da kişisel hijyen alışkanlıklarının demodikosis'e yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda yüz bakım alışkanlıkları sorgulanmıştır. Literatürde bu özellikleri değerlendiren araştırma sayısı az olmanın yanısıra sonuçları da çelişkilidir. Zhao ve ark. öğrencilerde yaptıkları çalışmalarında yüz yıkama ürünü kullanmak ve yüz yıkama sayısı ile demodikosis arasında bir ilişki saptamadı [12]. Benzer şekilde Durmaz ve ark. günlük yüz yıkama sayısı ile demodikosis arasında bir ilişki bulmazken Zeytun ve ark. günlük yüz yıkama sayısının artmasıyla demodikosisin azaldığını bildirmişlerdir [11, 14]. Yüz bakım alışkanlıkları kapsamında değerlendirilen bir diğer konu nemlendirici kullanımıdır. Yazısız ve ark. 93 demodeks hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların sadece yarısının nemlendirici kullandığını gördü [6]. Durmaz ve ark. ise çalışmalarında nemlendirici kullanımıyla demodikosis arasında bir ilişki saptamadı [14]. Çalışmamızda kontrol grubunun dörtte üçü yüz temizleyicisi kullanırken hasta grubunun yarısından azı temizleyici kullanıyordu. Nemlendirici kullanımı ve gün içinde yüz yıkama sayısı ile demodikosis arasında ilişki

saptanmazken yüzünü özel temizleyici ile temizleyenlere göre yüzünü günlük yıkamayan, sabun kullanan veya sadece su ile yıkayanlar demodikosis açısından daha riskli bulundu. Bu durum yüzün sadece su veya sıradan sabun ile temizlenmesi ile demodeks parazitlerinin kıl foliküllerinden veya sebace glandlardan yeterince temizlenemeyeceğini göstermektedir. En az günde bir kez bile olsa özel yüz temizleyici ürün ile yüz temizliği yapmak demodikosis gelişimini engellemektedir.

Demodikosisin sınıflaması tartışmalıdır. En çok kullanılan sınıflandırmaya göre demodikosis primer ve sekonder olmak üzere 2 grupta değerlendirilmektedir. Primer demodikosisde önceden/ aynı anda inflamatuvar bir dermatoz yoktur ve uygun antiparaziter tedavi ile artan parazitlerin neden olduğu hastalık tedavi edilir. Sekonder demodikosisde ise bilinen bir deri veya sistemik hastalığı olan kişilerde demodeks parazitlerinde artış saptanan cilt lezyonları vardır. Literatürde en sık rozasea olmak üzere akne vulgaris, perioral dermatit ve seboreik dermatitte demodikosis sıklığının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda demodikosis hastalarının nerdeyse yarısında bir dermatolojik hastalık mevcuttu, bunlardan en sık görüleni hastaların üçte birinden fazlasında olmak üzere rozaseaydı. Daha nadir olarak da seboreik dermatit, akne vulgaris, perioral dermatit ve atopik dermatit saptanmıştı. Bu hastalıklardan sadece rozasea ile demodikosis arasındaki ilişki çalışmamızda anlamlı bulundu. Literatürdeki birçok çalışmada da rozasea ile demodikosis arasındaki ilişki benzer şekilde gösterilmiştir [10, 12]. Rozaseanın etyopatogenezi tartışmalıdır ve multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Demodikosis parazitlerinin immunitenin azaldığı durumlarda (lokal/sistemik) rozaseayı tetikleyebileceği düşünülmektedir [15]. Rozaseada görülen demodeks parazitlerinin doğal immün yanıt ve tip 4 hipersensitiviteye neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca rozaseanın artmış vasküler ve seboreik yapısı demodikosis yatkınlık oluşturuyor olabilir.

Literatürde akne vulgaris ve demodikosis ilişkisinin değerlendirildiği çalışma sayısı çok azdır. Çalışma dizaynları, tanıda kullanılan yöntemler oldukça farklıdır ve çoğunluğu Çin literatüründendir [12, 16, 17]. Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi akne vulgaris ile demodikosis arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [12, 16]. Fakat ilişki olduğunu raporlayanlar da vardır [17]. Akne vulgaris ve demodikosis benzer klinik görünümde olabildiği için ayırıcı tanıdaki zorluklar nedeniyle bu çalışmalarda aralarında ilişki bulunmuş olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda demodikosis ile seboreik dermatit, atopik dermatit ve perioral dermatit arasında bir ilişki saptamadık. Tehrani ve ark. çalışmalarında seboreik dermatit ve atopik dermatitin demodikosis

sıklığında bir artışa neden olmadığını buldular [18]. Karıncaoğlu ve ark. ise çalışmalarında seboreik dermatit ile demodikosis arasında ilişki saptadı [19]. Çalışmalardaki bu farklılığın nedeni hastaların yüz bakım alışkanlığının farklılığı, genetik farklılıklar, etnik farklılıklar, çalışmalarda demodikosis tanı yöntemi farklılığı olabilir. Literatürde çeşitli sistemik hastalıklar (diabet, böbrek yetmezliği) ile demodikosisin ilişkili olabileceği gösterilmiştir [20]. Hasta grubumuzun özgeçmişinde en sık rastlanan hastalıklar hipertansiyon (%15) ve hipotiroidi (%6)'ydi. İmmünyüpresyon ile seyreden hastalıklar (lösemi, AIDS) ve immünyüpresan ilaç kullanımının (nakil hastaları) sekonder demodikosis gelişimine zemin hazırlayacağı düşünülmektedir. Literatürde immünyüpresyon ile demodikosis ilişkisini değerlendiren çalışmalar sıklıkla tek bir hastalık üzerinedir ya da olgu raporları şeklindedir [21, 22]. Çalışmamızda immünyüpresif bir hastalığı olma ile demodikosis arasında bir ilişki saptanmadı fakat demodikosis hastalarının %12'sinde immünyüpresif bir hastalık mevcuttu.

Demodikosis hastalarının kliniğinin detaylı değerlendirildiği çalışma azdır. Çoğu çalışmada rozasea alt tipleri ile ilişkili sınıflama yaparak klinik bilgi verilmiştir. Fakat demodikosis sıklıkla rozasea ile birlikte olsa da primer demodikosis şeklinde de görülebilmektedir. Bu nedenle demodikosis klinik bulgu ve semptomlarını detaylı değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır. Semptom ve bulguların değerlendirildiği az sayıdaki çalışmalarda en çok kızarıklık, pitriyazis follikülorum ve kaşıntı raporlamışlardır. Yazısız ve ark. 93 demodikosis hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %95'inde kızarıklık saptamalarına rağmen demodikosis ile ilişkisini anlamlı bulmamışlardı (6). Karıncaoğlu ve ark. 32 demodikosis hastası ile yaptıkları çalışmalarında hastaların %75'inde eritem, %72'sinde kaşıntı, %9'unda pitriyazis follikülorum saptadılar [23]. Forton ve ark. 115 demodikosis hastasının %54'ünde pitriyazis follikülorum buldular [10]. Yun ve ark. 35 hastanın %57'sinde pitriyazis follikülorum gördüler [24]. Çalışmamızda ise demodikosis hastalarının dörde üçü kızarıklık şikayeti ile kliniğe başvurmuştu ve bu en sık başvuru nedeniydi. En sık görülen semptomlar kızarıklık (%86), kuruluk (%69) ve pütürlenme (%68)'ydi. Semptomlardan kızarıklık ve pütürlenme ile demodikosis arasında anlamlı ilişki saptandı. Klinik bulgulardan en sık saptananı (%87) pitriyazis follikülorum ve eritem-telenjiektazi (%33,3)'ydi ve bu bulgular demodikosis ile anlamlı biçimde ilişkili bulundu. Hastaların VAS skorları değerlendirildiğinde tüm semptomların VAS değerleri hasta grubunda daha yüksekti ve pütürlenme ile kuruluk en şiddetli semptomlar olarak değerlendirilmişti. Semptomlar açısından

pütürlenmede hasta grubunda anlamlı fark vardı. Demodikosis sayısı ile semptom ve bulgular arasında ise bir ilişki saptanmadı. Demodikosis hastaları birçok farklı klinik ile karşımıza çıkabilmektedir. Fakat bu hastalar karşımıza en sık yüzde kızarıklık, kuruluk, ve pütürlenme ile çıkmaktadır. Demodeks akarları foliküllerin içine girerek kuyruklarının dışarıda kalması ile oluşturduğu pitriyazis follikulorum lezyonları sıklıkla hastalar tarafından kuruluk veya pütürlenme olarak tarif edilmektedir. Ayrıca rozaseya eşlik eden demodikosis olgularında telenjektazi de sık görülmektedir. Bu nedenle yüzde kızarıklık, kuruluk pütürlenme olan ve rozaseası olan hastalar demodikosis açısından değerlendirilmelidir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri hasta bilgilerinin retrospektif olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık hastalıklarla demodikosis arasındaki ilişkiyi değerlendirirken hastalık alt gruplarının bazılarında hasta sayısının az sayıda olmasıdır.

Sonuç

Demodikosis sanılanın aksine sık rastlanan bir dermatozdur ve başka dermatozlarla karışabilmektedir. Yüzünde kızarıklık, kuruluk pütürlenme olan hastalar ve rozaseası olan hastalar demodikosis açısından değerlendirilmelidir. Cilt tipine uygun yüz temizleyici ürün ile günde en az bir kez bile olsa yüzün temizlenmesi demodikosis riskini azaltmaktadır.

Maddi Destek ve Çıkar çatışması

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur

Çıkar İlişkisi

Yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no:KA22/335).

Kaynaklar

1. Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and Rosacea Revisited. *Clin Dermatol* 2017;35(2):195-200.
2. Baima B, Stictierling M. Demodicidosis Revisited. *Acta Derm Venerol* 2002;82(1):3-6.
3. Yazar S, Özcan H, Çetinkaya Ü. Investigation of Demodex sp. Using Cellophane Tape Method Among University Students. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2008;32(3):238-40.
4. Bunyaratavej S, Rujitharanawong C, Kasemsarn P et al. Skin Scrapings Versus Standardized Skin Surface Biopsy to Detect Demodex mites in Patients with Facial Erythema of Uncertain Cause - a Comparative Study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82(5):519-22.
5. Aşkin U, Seçkin D. Comparison of the Two Techniques for Measurement of the Density of Demodex Folliculorum: Standardized Skin Surface Biopsy and Direct Microscopic Examination. *Br J Dermatol* 2010;162(5):1124-6.
6. Yazısız H, Çekin Y, Koçlar FG. Yüzünde Dermatolojik Semptomları Olan Hastalarda Demodex Akarlarının Varlığı. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2019;43(3):143-148.
7. Horváth A, Neubrandt DM, Ghidán Á, Nagy K. Risk Factors and Prevalence of Demodex Mites in Young Adults. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2011;58(2):145-55.
8. Özdemir H, Özer E, Özdemir S, Alkanat M. The Prevalence of Demodex Species in Faculty of Health Science Students. *Arch Turk Dermatol Venereol* 2015;49:139-41.
9. Isa NH, Loong LW, Fang GH et al. Demodicosis Among University Medical Students in Malaysia and the Effects of Facial Cleanser and Moisturizer Usage. *S Asian J Trop Med Public Health* 2011;42:1375-80.
10. Forton F, Germaux MA, Brasseur T et al. Demodicosis and Rosacea: Epidemiology and Significance in Daily Dermatologic Practice. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(1):74-87.
11. Zeytun E, Tilki E, Doğan S, Mumcuoğlu KY. The Effect of Skin Moisture, pH, and Temperature on the Density of Demodex Folliculorum and Demodex Brevis (Acari:Demodicidae) in Students and Staff of the Erzincan University, Turkey. *Int J Dermatol* 2017;56:762-6.
12. Zhao Y, Guo N, Xun M et al. Sociodemographic Characteristics and Risk Factor Analysis of Demodex Infestation (Acari: Demodicidae). *J Zhejiang Univ Sci B* 2011;12(12):998-1007.
13. Rusiecka-Ziółkowska J, Nokiel M, Fleischer M. Demodex – An Old Pathogen or a New One? *Adv Clin Exp Med* 2014;23(2):295-8.
14. Durmaz S, Yula E, Aycan Kaya O et al. Sociodemographic characteristics of patients with Demodex brevis and Demodex folliculorum infestation and its association with rosacea and Behçet's disease. *Biomedical Research* 2015;26:549-55.
15. Forton FMN. Papulopustular Rosacea, Skin Immunity and Demodex:Pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(1):19-28.
16. Okyay P, Ertabaklar H, Savk E, Erfug S. Prevalence of Demodex Folliculorum in Young Adults: Relation with Sociodemographic/Hygienic Factors and Acne Vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(4):474-476.
17. Di BH, Li X, Li CY. Investigation of Human Follicle Mite Infection in Tianjin College Students Chin. *J Health Lab Technol* 2007;17(7):1279-1313.



18. Tehrani S, Tizmaghz A, Shabestanipour G. The Demodex Mites and Their Relation with Seborrheic and Atopic Dermatitis. *Asian Pac J Trop Med* 2014;7S1:S82-4.
19. Karıncaoglu Y, Tepe B, Kalayci B, Atambay M, Seyhan M. Is Demodex Folliculorum an Aetiological Factor in Seborrhoeic Dermatitis? *Clin Exp Dermatol* 2009;34(8): e516-e520.
20. Özcelik S, Sümer Z, Degerli S et al. Kronik böbrek yetmezligi olan hastalarda Demodex folliculorum görülme sıklığı. *Türkiye Parazitoi Derg* 2007;31(1): 66-68.
21. Chovatiya RJ, Colegio OR. Demodicosis in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2016;16(2):712-6.
22. Baştemir S, Türel Ermertcan A, Neşe N et al. Hodgkin Lenfomalı Bir Hastada Demodex folliculorum Enfestasyonu: Bir Olgu Sunumu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2015;45(3):149-152.
23. Karıncaoğlu Y, Bayram N, Aycan Ö, Eşrefoğlu M. The Clinical Importance of Demodex folliculorum Presenting with Nonspecific Facial Signs and Symptoms. *J Dermatol* 2004;31(8):618-26.
24. Yun CH, Yun JW, Baek JO, Roh JY, Lee JR. Demodex Mite Density Determinations by Standardized Skin Surface Biopsy and Direct Microscopic Examination and Their Relations with Clinical Types and Distribution Patterns. *Ann Dermatol* 2017;29(2):137-142.

■ Original Article

The comparison of staples and prolene suture for wound closure in total knee arthroplasty patients: a retrospective cohort study

Total diz artroplastisi sonrası yara kapamada stapler ile prolen sütün karşılaştırılması: Retrospektif kohort çalışması

Zekeriya Ersin Celen* 

Department of Orthopaedics and Traumatology, Yalova State Hospital, Yalova, Turkey.

Abstract

Aim: The wound closure method applied after total knee replacement, plays a critical role in the success of the surgery. Various skin closure methods have been described in the literature in order to reduce infection rates, shorten the surgical time, and increase patient satisfaction. However, there is no standardized guideline on which type of suture should be used. The aim of this study was to compare the efficiency and safety of staples with prolene sutures in wound closure after total knee arthroplasty.

Materials and Methods: Eighty-five patients that underwent total knee arthroplasty between January 2021 and October 2021 were retrospectively assessed. Patients were divided into two groups according to the wound closure method. The two groups were compared in terms of wound complication rate, operative time, postoperative hospitalization duration, and Likert scale level of patient satisfaction.

Results: The majority (87.1%) of the patients were women. The mean age of the patients was 64.6 ± 7.2 (range, 45-79). The prolene suture group had no wound complications while the staples group had five (11.9%) ($p < 0.05$). These complications consisted of three superficial infections, one deep infection, and one wound dehiscence. The mean operation time was 102.6 ± 10.7 minutes in the staples group and 106.2 ± 10.7 minutes in the prolene suture group ($p = 0.097$). There was no significant difference in terms of Likert scores between the staples group and the prolene group (4.0 ± 1.4 vs 4.4 ± 0.9 , respectively; $p = 0.248$). Postoperative hospitalization durations were similar between the groups ($p = 0.296$).

Conclusion: The prolene suture provided lower wound complication rates compared to staples. There was no significant difference between the two groups in terms of surgical time, postoperative hospitalization, and patient satisfaction. Randomized prospective studies with larger patient series are needed to fully clarify this issue.

Keywords: Total Knee Replacement ; Arthroplasty ; Surgical Staples ; Prolene ; Suture ; Surgical Wound Infection

Corresponding Author*: Name: Zekeriya Ersin ÇELEN, Department of Orthopaedics and Traumatology, Yalova State Hospital, Yalova, Turkey

E-mail: drersincelen@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5229-0802

Doi: 10.18663/tjcl.1135701

Received: 25.06.2022 accepted: 09.09.2022

This study was presented in the form of oral presentation at the 9th Orthopedics and Traumatology Istanbul Meeting on 1 April 2022.

Öz

Amaç: Amaç: Total diz artroplastisi sonrasında uygulanan yara kapama metodu, ameliyat başarısında kritik rol oynamaktadır. Literatürde enfeksiyon oranlarının azaltılması, cerrahi sürenin kısaltılması ve hasta memnuniyetinin yükseltilmesi amacıyla çeşitli cilt kapama yöntemleri tanımlanmıştır. Bununla birlikte, hangi tip suture kullanılması gerektiğine dair standart bir kılavuz bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, total diz artroplastisi sonrası yara kapamada cerrahi stapler ile prolen suturelerin etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2021 ile Ekim 2021 arasında total diz artroplastisi uygulanan 85 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yara kapama yöntemine göre iki gruba ayrıldı. İki grup yara komplikasyon oranları, ameliyat süreleri, ameliyat sonrası yatış süreleri ve Likert hasta memnuniyet ölçekleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların çoğunluğu (%87,1) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $64,6 \pm 7,2$ (45-79 arası) idi. Prolen grubunda hiç yara komplikasyonu görülmezken, stapler grubunda 5 (11,9%) hastada görüldü ($p < 0,05$). Bu komplikasyonların üçü yüzeysel enfeksiyon, biri derin enfeksiyon ve biri yarada ayrılmadı. Ortalama ameliyat süresi stapler grubunda $102,6 \pm 10,7$ dakika, prolen grubunda $106,2 \pm 10,7$ dakikaydı ($p = 0,097$). Stapler grubu ile prolen grubu arasında Likert hasta memnuniyet ölçekleri açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $4,0 \pm 1,4$ ve $4,4 \pm 0,9$; $p = 0,248$). Ameliyat sonrası yatış süreleri gruplar arasında benzerdi ($p = 0,296$).

Sonuç: Prolen suture, stapler kullanımına kıyasla daha düşük yara komplikasyon oranları sağladı. Cerrahi süre, postoperatif hospitalizasyon ve hasta memnuniyeti açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu konunun tam olarak açıklığa kavuşabilmesi için daha geniş hasta serili randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Total Diz Replasmanı ; Artroplastisi ; Cerrahi Stapler ; Prolen ; Suture ; Cerrahi Yara Enfeksiyonu

Introduction

Total knee replacement (TKR) is an orthopaedic surgical procedure that is performed to treat symptomatic gonarthrosis. In this procedure, early rehabilitation is crucial to improve postoperative range of motion but might increase stress on the surgical wound [1]. Therefore, skin closure technique plays an important role in avoiding wound complications. The technique should provide a tension free and waterproof closure without skin edge inversion [2]. The wound should recover rapidly without infection and dehiscence [3].

Postoperative surgical site infection is a major concern today [4]. This devastating complication not only increases hospital stay duration, but also causes an increase in healthcare costs and burden on the healthcare system [4]. In addition, postoperative wound complications may cause impaired physical activity and subsequent joint stiffness [5].

Various techniques have been described for skin closure after TKR surgery [6-11]. However, none of these have been widely accepted as optimal closure method [12-14]. Of these methods, staples have been compared with different suture techniques in several studies. In majority of these studies, staples and suture have been reported as comparable in terms of complications [7,15-18]. In few studies, staples have been reported associated with lower wound complications [9,19]. On the other hand,

in large meta-analyses that include orthopaedic surgeries, staples have been found to be associated with higher wound infection rates [14,20]. Therefore, more studies are needed to understand which closure method is best. Despite most knee arthroplasty surgeons use staples for wound closure, studies have shown that most of them would change their practice with evidence of one method over another [13]. Moreover, there is no standardized guideline on which type of suture should be used [21]. To our knowledge, this is the first study that compares staples with prolene sutures in TKR patients. The aim of this study was to compare the efficiency and safety of staples with prolene sutures in TKR.

Material and Methods

Following ethics committee review approval (approval number:2021/136-1), the medical records of TKR patients operated at a state hospital between January 2021 and October 2021 were retrospectively reviewed. The informed consent was obtained from participants. All patients were followed-up for three months. All patients admitted for primary unilateral TKR were eligible for inclusion in the study. Malignancy and previous knee surgery were exclusion criteria. One of the 93 patients had malignancy and three patients had previous knee surgery. These patients were excluded. Four patients were excluded for refusing to participate and the

remaining 85 patients were included in the final analysis.

In terms of surgical site infection, the estimated risk ratio taken from a previous study was two [22]. After adding the non-response rate of 10% and with a power of 80% and 5% significance, the sample size came out to be eighty-two patients. The type of anesthesia was spinal anesthesia for all patients. A pneumatic tourniquet was utilized in patients throughout the operation. A suction drain was placed in the knee joint before the joint capsule was closed. Deep wound closure was performed with absorbable sutures at the level of arthrotomy and in the subcutaneous layer. For subcutaneous closure, intermittent buried knots with 2-0 Vicryl were used, and the same technique was used in the two groups. During the subcutaneous closure, care was taken to ensure that the wound edges were positioned on the same plane, and that the sutures were not too close or too far from the incision in all patients. The skin closure was performed in the 45° knee flexion position and was done via either staples or a polypropylene suture using the vertical mattress technique. If staples is available, staples was utilized for all cases. In the situation that staples is absent in our facility, prolene suture was utilized. Early range of motion exercise and ambulation with a supportive device was started for the patients at postoperative first day. Standardized postoperative rehabilitation, deep vein thrombosis prophylaxis and wound care were applied for all patients. Staples and sutures were removed three weeks after surgery.

Demographic features were recorded such as age, gender, and body mass index (BMI). Preoperative ASA score, C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate (ESR) values were collected from the hospital records. Outcome measures included surgical time, postoperative hospitalization duration, wound complications, and Likert scale level of patient satisfaction. The surgical time was obtained from the operative record and was defined from the time of the first incision until the wound closure was completed.

Surgical site infection was classified according to the Center for Disease Control (CDC) criteria: Superficial incisional, deep incisional and organ/space. Wound dehiscence was recorded if present within the three month follow-up period.

Data were included in a database created via the Excel 2007 programme by Microsoft (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Statistical analysis was done using PASW statistics for Windows (version 18, USA). For the quantitative variables, the normality assumption was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. Mean and standard deviation

were calculated for parametric variables. The median and interquartile ranges were calculated for non-parametric variables. The qualitative variables were expressed as frequencies and proportions. Fisher's Exact and Chi-Square tests were used for categorical variables. A significance level of $p < 0.05$ was considered in all comparisons.

Results

In the demographic analysis of the study cohort, 87.1% (n=74) of the population was female and 12.9% (n=11) was male. The mean age of the patients was 64.6 ± 7.2 years (range: 45-79 years). There were 42 (49.4%) patients in staples group and 43 (50.6%) patients in prolene group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of preoperative ASA score, ESR, and CRP values ($p > 0.05$). The two groups were comparable in terms of demographic features (Table 1).

Table 1. Comparison of preoperative demographic features between two types of closure methods.

Variable	Staples group (n=42)	Prolene group (n=43)	P value
Age, years	63.7 ± 7.9	65.6 ± 6.3	0.262
Gender (male:female)	6:36	5:38	0.715
Side (right:left)	18:24	23:20	0.327
Weight, kg	76.5 ± 11.5	79.1 ± 10.5	0.276
Height, cm	160.4 ± 7.8	159.5 ± 8.6	0.573
BMI, kg/m ²	29.9 ± 5.0	31.3 ± 5.2	0.196
ASA classification	1.6 ± 0.5	1.7 ± 0.5	0.760
ESR, mm/h	22.7 ± 15.9	26.6 ± 15.2	0.251
CRP, mg/dL	0.6 ± 0.7	0.5 ± 0.6	0.426

BMI: Body Mass Index, ASA: American Society of Anesthesiologists, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, CRP: C Reactive Protein

Surgical time for the staples group averaged 102.6 minutes (sd=10.7) and 106.2 minutes (sd=10.7) for the prolene group ($p=0.097$). Five (11.9%) patients in the staples group and one in the prolene group developed a complication. The association between closure method and incidence of a wound complication was statistically significant ($p=0.026$).

Complications consisted of three superficial infections, one deep infection, and one wound dehiscence. Patients were treated successfully with debridement and antibiotherapy. None of the complications required a revision arthroplasty operation.

Postoperative hospital duration was similar between groups ($p=0.296$). Likert scale levels of patient satisfaction were similar between the staples group and the prolene group (4.0 ± 1.4 vs 4.4 ± 0.9 , respectively; $p=0.248$) (Table 2).

Table 2. Comparison of postoperative outcomes between two type of closure methods.

Characteristic	Staples group (n=42)	Prolene group (n=43)	P value
Hospital stay, days	4.4±1.3	4.2±1.4	0.296
Surgical time, hours	102.6±10.7	106.2±10.7	0.097
Likert satisfaction scale	4.0±1.4	4.4±0.9	0.248
Wound complications	5 (11.9%)	0 (0.0%)	0.026

Discussion

The most important finding of the current study was that wound closure with polypropylene sutures using the vertical mattress technique provided less wound complication rates compared to staples in TKR patients. No study could be found in literature comparing these two methods for knee arthroplasty. However, staples have been compared with different suture material and techniques. Majority of these studies reported comparative complication rates [7,15-18]. Several meta-analyses have reported lower complication rates with staples [9,19]. In the present study, different suture technique and different suture material was used. Polypropylene sutures provide permanent tensile strength preservation of tissue even in the presence of infection [23]. The vertical mattress suture technique has the advantage of good wound eversion and closure of dead space [24]. These factors may explain why prolene provided lower wound complication rates in the present study cohort.

In several studies, barbed sutures have been used for wound closure after knee arthroplasty [25,26]. The investigators reported higher infection rates compared to staples and recommended against the use of barbed sutures for superficial closure after knee arthroplasty. These results may be as a result of overtightening of the barbed suture, which may cause a possible ischemic cutaneous necrosis resulting in dehiscence and superficial infection [26]. In the present study, vertical mattress technique using polypropylene sutures was performed for all patients. No skin necrosis or wound complications were observed in the prolene group.

In the literature, staples have been found to be associated with lower surgical time [7,17]. In the present study, there was no statistically significant difference between groups; however, there was a trend towards significance ($p=0.097$). These results may be because of the small sample size in the present study.

In the sub-group analysis of a recent meta-analysis, the sub-group included seven studies with patients treated with TKR. The authors compared the infection rates of sutures and staples. The suture group of the meta-analysis included

patients treated with subcuticular absorbable and nylon sutures. They found no significant relationship between the groups (12/239 in the suture group; 7/263 in the staples group). The cumulative risk ratio was reported as 1.38 (0.42 to 4.52) in the study [9]. In the current study, different material and different suture technique was applied in the suture group, and satisfactory results were observed with the use of polypropylene sutures using the vertical mattress technique.

This study has several limitations. First, this was a retrospective study and the retrospective design does not allow for the accuracy of prospectively obtained data. Second, the sample size was small. Third, a number of other potential confounding variables which may affect wound healing were not available including steroid use and tourniquet time.

Conclusion

In conclusion, prolene suture using vertical mattress technique provided lower complication rates compared to staples. There was no significant difference between the two groups in terms of surgical time, postoperative hospitalization, and patient satisfaction. Randomized trials with larger sample sizes are needed to confirm the results of this study.

Declaration of conflict of interest

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. There is no conflict of interest to report in this study.

References

1. Bade MJ, Stevens-Lapsley JE. Early high-intensity rehabilitation following total knee arthroplasty improves outcomes. *J Orthop Sports Phys Ther* 2011;41:932-941.
2. Shetty AA, Kumar VS, Morgan-Hough C, et al. Comparing wound complication rates following closure of hip wounds with metallic skin staples or subcuticular vicryl suture: a prospective randomised trial. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2004;12:191-193.
3. Patel RM, Cayo M, Patel A, Albarillo M, Puri L. Wound complications in joint arthroplasty: comparing traditional and modern methods of skin closure. *Orthopedics* 2012;35:e641-e646.
4. Wolford HM, Hatfield KM, Paul P, Yi SH, Slayton RB. The projected burden of complex surgical site infections following hip and knee arthroplasties in adults in the United States, 2020 through 2030. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(10):1189-1195.
5. Hardt S, Schulz MRG, Pfitzner T, et al. Improved early outcome after TKA through an app-based active muscle training programme-a randomized-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(11):3429-3437.

6. Vieira RB, Waldolato G, Fernandes JS, et al. Evaluation of three methods of suture for skin closure in total knee arthroplasty: a randomized trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):747.
7. Yuenyongviwat V, Iamthanaporn K, Hongnaparak T, Tangtrakulwanich B. A randomised controlled trial comparing skin closure in total knee arthroplasty in the same knee: nylon sutures versus skin staples. *Bone Joint Res*. 2016;5(5):185-190.
8. Chen L, Yang J, Xie J, Hu Y, Zeng M. Clinical outcome of different skin closure in total-knee arthroplasty: running subcuticular closure vs intermittent closure: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21947.
9. Newman JT, Morgan SJ, Resende GV, Williams AE, Hammerberg EM, Dayton MR. Modality of wound closure after total knee replacement: are staples as safe as sutures? A retrospective study of 181 patients. *Patient Saf Surg*. 2011;5(1):26.
10. Zhang Z, Zhou YG, Lin F, et al. Case control study on the biodegradable barbed sutures in total knee arthroplasty. *Zhongguo Gu Shang*. 2016;29(9):809-813.
11. Liu S, Wang Y, Kotian RN, et al. Comparison of Nonabsorbable and Absorbable Suture in Total Knee Arthroplasty. *Med Sci Monit*. 2018;24:7563-7569.
12. Krebs VE, Elmallah RK, Khlopas A, Chughtai M, Bonutti PM, Roche M, Mont MA. Wound Closure Techniques for Total Knee Arthroplasty: An Evidence-Based Review of the Literature. *J Arthroplasty*. 2018;33(2):633-638.
13. Barrow J, Divecha H, Board T. Skin closure in arthroplasty surgery: Current practice. *Int Wound J*. 2018;15(6):966-970.
14. Krishnan RJ, Crawford EJ, Syed I, Kim P, Rampersaud YR, Martin J. Is the Risk of Infection Lower with Sutures than with Staples for Skin Closure After Orthopaedic Surgery? A Meta-analysis of Randomized Trials. *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(5):922-937.
15. Hlubek R, Walder P, Káňa J, Salounová D. Použití kovových klipů při suture kůže u totální endoprotézy kolene [Metal staples versus conventional suture for wound closure in total knee arthroplasty]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2014;81(3):233-7.
16. Nepal S, Ruangsomboon P, Udomkiat P, Unnanuntana A. Cosmetic outcomes and patient satisfaction compared between staples and subcuticular suture technique for wound closure after primary total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140(9):1255-1263.
17. Krishnan R, MacNeil SD, Malvankar-Mehta MS. Comparing sutures versus staples for skin closure after orthopaedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009257.
18. Eggers MD, Fang L, Lionberger DR. A comparison of wound closure techniques for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2011;26(8):1251-8.e1-4.
19. Kim KY, Anoushiravani AA, Long WJ, Vigdorichik JM, Fernandez-Madrid I, Schwarzkopf R. A Meta-Analysis and Systematic Review Evaluating Skin Closure After Total Knee Arthroplasty-What Is the Best Method? *J Arthroplasty*. 2017;32(9):2920-2927.
20. Smith TO, Sexton D, Mann C, Donell S. Sutures versus staples for skin closure in orthopaedic surgery: meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c1199.
21. Hasan O, Jiwani A, Mazhar L, Begum D, Lakdawala R, Noordin S. Comparison of Surgical Site Infection After Skin Closure by Prolene or Staples in Bilateral Simultaneous Knee Arthroplasty Patients: A Parallel Design Randomized Controlled Trial Protocol. *Int J Surg Protoc*. 2021;25(1):154-159.
22. Khan RJ, Fick D, Yao F, et al. A comparison of three methods of wound closure following arthroplasty: a prospective, randomised, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(2):238-242.
23. Tajirian AL, Goldberg DJ. A review of sutures and other skin closure materials. *J Cosmet Laser Ther*. 2010;12(6):296-302.
24. Moy RL, Lee A, Zalka A. Commonly used suturing techniques in skin surgery. *Am Fam Physician*. 1991;44(5):1625-34.
25. Campbell AL, Patrick DA Jr, Liabaud B, Geller JA. Superficial wound closure complications with barbed sutures following knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(5):966-969.
26. Chawla H, van der List JP, Fein NB, Henry MW, Pearle AD. Barbed Suture Is Associated With Increased Risk of Wound Infection After Unicompartmental Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31(7):1561-1567.

Original Article

Echocardiographic Evaluation of Aortic Elasticity Parameters in Obesity-Prone Young Adults

Obeziteye Yatkın Genç Erişkinlerde Aort Elastisite Parametrelerinin Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Erol Gursoy*¹, Bengul Gursoy², Samir Adigozelzade¹, Ardi Rreka¹, Mustafa Koklu¹, Uygur Cagdas Yuksel¹, Murat Celik¹

¹Gulhane Military Medical Academy, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

²Department of Chest Diseases and Sleep Center, University of Health Sciences, Ankara Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.

ABSTRACT

Aim: Arterial stiffness reflects the viscoelastic properties of the vessel wall. In this study, we aimed to evaluate the relationship between aortic strain, elasticity, stiffness, and left ventricle functions in obese and obesity-prone young adults.

Material and Methods: The participants were classified as obese, overweight, normal-weight, and underweight, according to the BMI. There were 28 underweight, 84 normal weight, 89 overweight, and 22 obese individuals. Physical examinations, findings and medical history of patients were recorded. Left and right ventricle functions were evaluated with 2D transthoracic echocardiography. Parameters of aortic elasticity including aortic strain, elasticity, and stiffness index were calculated according to the predefined formula.

Results: Baseline clinical and demographic findings were similar, except age and weight. In the comparison of echocardiographic measurements, left ventricular end-systolic and end-diastolic diameters, interventricular septum and posterior wall diastolic diameters, left atrial diameter, left ventricular mass and mass index were significantly higher between groups as consistent with the increase in BMI, mitral early diastolic filling velocities, mitral early and late diastolic filling velocity ratio and mitral lateral early diastolic relaxation were significantly lower between groups as conversely with the increase in BMI ($p < 0.05$, for all). Statistically significant differences were observed between groups regarding aortic strain, elasticity, and stiffness values. Aortic stiffness were significantly higher between groups as consistent with the increase in BMI, aortic strain and elasticity were significantly lower between groups as conversely with the increase in BMI ($p < 0.05$, for all). BMI, systolic blood pressure, pulse pressure, and myocardial performance index (MPI) were found as independent variables affecting the aortic stiffness index (β).

Conclusion: Aortic stiffness index (β), which might have a prognostic value in determining the risk of future CV disease, tends to be increased in obese and obesity-prone young adults, and correlated with the increase in BMI, systolic blood pressure, and left ventricle MPI.

Keywords: aortic elasticity properties, obesity, young adults

Corresponding Author*: Erol Gursoy M.D., Resident Fellow of Cardiology, Department of Cardiology, Gulhane Military Medical Academy, Department of Cardiology Etlik / Ankara

E-mail: drerolgursoy@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9661-7878

Doi: tjcl.1142190

Received: 08.07.2022 accepted: 05.09.2022

ÖZ

Amaç: Arter sertliği damar duvarının viskoelastik özelliklerini yansıtır. Bu çalışmada obez ve obeziteye yatkın genç erişkinlerde aort strain, elastikiyet, sertlik ve sol ventrikül fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Katılımcılar VKİ'ye göre obez, fazla kilolu, normal kilolu ve zayıf olarak sınıflandırıldı. 28 zayıf, 84 normal, 89 fazla kilolu ve 22 obez birey vardı. Hastaların fizik muayeneleri, bulguları ve tıbbi öyküleri kaydedildi. Sol ve sağ ventrikül fonksiyonları 2D transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi. Aortik strain, elastikiyet ve sertlik indeksini içeren aort elastikiyet parametreleri, önceden tanımlanmış formüle göre hesaplandı.

Bulgular: Temel klinik ve demografik bulgular, yaş ve ağırlık dışında benzerdi. Ekokardiyografik ölçümlerin karşılaştırılmasında, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları, interventriküler septum ve arka duvar diyastol çapları, sol atriyum çapı, sol ventrikül kitle ve kitle indeksi, VKİ'deki artışla uyumlu olarak gruplar arasında anlamlı olarak yükseldi, mitral erken diyastolik dolum hızları, mitral erken ve geç diyastolik dolum hızı oranı ve mitral lateral erken diyastolik gevşeme, VKİ'deki artışın tersine, gruplar arasında anlamlı olarak daha düşüktü (tümü için $p < 0.05$). Aortik strain, elastikiyet ve sertlik değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Aortik sertlik, VKİ'deki artışla uyumlu olarak gruplar arasında anlamlı olarak daha yükseldi, aort strain ve elastikiyeti, VKİ'deki artışa zıt olarak gruplar arasında anlamlı olarak daha düşüktü (tümü için $p < 0.05$). VKİ, sistolik kan basıncı, nabız basıncı ve miyokardiyal performans indeksi (MPI), aort sertliği indeksini (β) etkileyen bağımsız değişkenler olarak bulundu.

Sonuç: Gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede prognostik bir değeri olabilecek aort sertliği indeksi (β), obez ve obeziteye yatkın genç erişkinlerde artma eğilimindedir ve VKİ, sistolik kan basıncı ve sol ventrikül MPI ile korele olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Aortun elastikiyet özellikleri, obezite, genç erişkinler

Introduction

Obesity is an important health problem that can affect all systems, including the cardiovascular (CV) and endocrine systems, even leading to death (1). In obese patients, the total blood volume increases to supply the blood circulation of the increased adipose tissue. Sodium retention due to leptin, atrial natriuretic peptide, renin-angiotensin produced by adipocytes, and the sympathetic nervous system stimulated by hyperinsulinemia, disrupts the body's fluid balance. The increase in circulating volume load affects the systolic and diastolic functions of the heart (2, 3).

The contribution of obesity or regional adiposity in CV risk estimation has always been a matter of debate (4-8). There is a consensus about that the increased CV risk is not only due to obesity and its severity, but also to the influence of the patient's risk factor profile among obese individuals. Subsequent studies have clearly demonstrated that obesity is an important independent determinant of CV risk and/or mortality in both genders (9-11). In addition, weight gain after the young adulthood has been reported to be associated with an increased risk of CV disease in both sexes. This cannot be attributed to baseline weight or the presence of risk factors because of subsequent weight gain. That is why fighting obesity appears to be a recommended goal in the primary prevention

of CV disease in addition to the well-defined risk factors (5).

Arterial stiffness is a term used to describe the viscoelastic properties of the vessel wall. The effects of chronic inflammation, oxidative stress, production of free radicals, and neuroendocrine and genetic changes on the arterial wall may cause arterial stiffness and decreased vascular compliance, and it is associated with the physiopathogenesis of vascular aging (12). The role of aortic elasticity parameters in the development of atherosclerosis and in the early detection of atherosclerosis-related mortality and morbidity cannot be denied. Increased arterial stiffness has a significant impact on pulse pressure (the difference between systolic and diastolic blood pressure), wave reflections, kidney function, and above all CV risk (13). The increase in aortic stiffness causes increased cardiac workload and decreased coronary artery perfusion pressure, which can lead to microvascular cardiac ischemia. On the other hand, decreased arterial stiffness was found to be associated with increased survival (14). In previous studies, it has been shown that obesity causes an increase in aortic stiffness in children and adults, regardless of age, ethnicity, and blood pressure (15).

In our study, we aimed to evaluate the relationship between aortic strain, aortic elasticity, aortic stiffness, and left ventricular functions in obese and obesity-prone asymptomatic young adults without any comorbidities.



Materials and Methods

Study population

The study population is consisted of participants admitted to the cardiology outpatient clinic and had echocardiography between January 2014 and April 2016. Individuals with a normotensive course and not using any medication were included in the evaluation. A total of 223 participants under the age of 40 without any additional disease and/or risk factors were included in the study. Among the participants, 104 (46.6%) were male with a mean age of 27.67 ± 6.25 years, and 119 (53.4%) were female with a mean age of 28.32 ± 6.61 years. Detailed medical history of all individuals was taken, physical examinations were performed, and their biochemical parameters were evaluated. Those with coronary artery disease, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, heart failure, cardiomyopathy, heart valve disease, pulmonary hypertension, renal failure, hematological and inflammatory disorders were excluded. All individuals were informed in detail about the investigational nature of the study and gave written informed consent to participate.

Anthropometric measurements

The study groups were determined according to the body mass index, the most common anthropometric parameter; as underweight (BMI < 20 kg/m²), normal weight (BMI 20-25 kg/m²), overweight (25-30 kg/m²), and obese (BMI ≥ 30 kg). There were 28 underweight, 84 normal weight, 89 overweight, and 22 obese individuals.

Echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed using a Vivid S5 ultrasound system (GE Medical Systems Ultrasound & Primary Care Diagnostics, USA) with a 2.5 MHz phased-array transducer in the left lateral decubitus position at the end of the expiration, following rest for 10 minutes. Standard left and right ventricular echocardiography measurements were obtained according to the current recommendation guidelines of the American Society of Echocardiography. Peak early (E) and atrial (A) flow velocities (cm/s), E/A ratio, deceleration time (DT) (ms) of LV diastolic filling were taken by pulse wave Doppler in apical four-chamber view. Measurements were repeated at 3 consecutive cardiac cycles and the averaged value was used for analysis. All data were stored digitally and analyzed offline. Two separate investigators blinded to each other's results and patients' clinical data analyzed all measurements.

Aortic systolic and diastolic diameters (AoD) were measured by M-mode echocardiography of ascending aorta obtained at 3 cm above the aortic valve from a parasternal long-axis view. Simultaneously, blood pressure measurements were obtained using an aneroid sphygmomanometer on brachial artery.

Aortic strain is defined as the percentage change of the ascending aorta, aortic distensibility index is defined as the relative change in diameter (or area) for a given pressure change and, aortic stiffness index (β) is defined as the ratio of ln systolic/diastolic pressures to relative change in diameter. Aortic strain (AS), aortic distensibility (DIS), and aortic stiffness index (SI) were calculated using the following previously described formulas(16):

- Aortic strain (%) = $100 \times (AoS - AoD) / AoD$
- Aortic distensibility index (cm-2dyn-110-6) = $[2 \times (AoS - Aod) / Aod \times (SBP - DBP)]$
- Aortic stiffness index (β) = $\ln(SBP/DBP) / [(AoS - Aod) / Aod]$
- LV Mass (g) (deverux) = $0.8\{1.04\{[LVEDD + IVSd + PWd]^3 - LVEDD^3\}\} + 0.6$
- Relative Wall Thickness: $(2 \times PWd) / LVIDd$

Statistical analysis

Data analysis was performed with SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 package program. Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation (SD) and categorical variables as percentages. The distribution of continuous variables was evaluated with the Kolmogorov-Smirnow test. One-way ANOVA test (one-way analysis of variance) was used for comparisons between groups and Tukey was used as post-hoc test to delineate pair-wise differences. Chi-square test was used to compare categorical variables. Pearson coefficient was used to perform analysis of univariate correlation. Following univariate correlations, a multivariate linear regression model with backward selection process was applied to identify independent predictors affecting the aortic stiffness index. A P-value of $p < 0.05$ with a confidence interval of 95% were accepted statistically significant.

Results

Among the participants, 104 (46.6%) were male with a mean age of 27.67 ± 6.25 years, and 119 (53.4%) were female with a mean age of 28.32 ± 6.61 years. Baseline demographic and clinical characteristics as well as risk factors were similar in the three groups, except for age and BMI. Heart rate, systolic, and diastolic blood pressure values were within normal limits compatible with age, and no statistically significant difference was observed between the groups (Table 1). When the biochemical parameters of the groups were compared, the fasting blood glucose, creatinine, hemoglobin, hematocrit, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), total cholesterol, triglyceride, and glomerular filtration rate (e-GFR) values were statistically significantly different, with an increasing from the underweight group to the obese group, compatible with BMI values ($p < 0.05$, for all).

Table 1. Patients Characteristics

	All patient (n=223)	BMI < 20 kg/m ² (n=28)	BMI 20-25 kg/m ² (n=84)	BMI 25-30 kg/m ² (n=89)	BMI > 30 kg/m ² (n=22)	P Value
Age (year)	27.67 ± 6.25	25.64 ± 6.33	26.21 ± 6.00	28.88 ± 6.19	30.90 ± 5.20	0.001
Men (n, %)	104 (46.6)	3 (10.7)	36 (42.9)	51 (57.3)	14 (63.6)	< 0.001
BMI (kg/m ²)	24.90 ± 4.30	19.05 ± 0.56	22.21 ± 1.60	27.26 ± 1.37	33.11 ± 2.98	< 0.001
Smoke (n, %)	70 (31.4)	5 (7.1)	26 (31)	29 (32.6)	10 (45.5)	0.215
SBP (mmHg)	111.88 ± 11.60	109.25 ± 13.31	111.61 ± 10.93	111.66 ± 10.73	117.18 ± 14.24	0.106
DBP (mmHg)	70.12 ± 8.99	67.14 ± 7.30	69.47 ± 8.49	70.76 ± 9.45	73.81 ± 9.51	0.052
PP (mmHg)	41.76 ± 9.17	42.10 ± 10.02	42.14 ± 8.23	40.89 ± 8.88	43.36 ± 12.46	0.653
Heart rate (beat/min)	72.42 ± 12.36	71.03 ± 12.96	70.41 ± 9.74	74.35 ± 14.43	74.04 ± 10.66	0.163

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; PP: pulse pressure

Interventricular septum end-diastolic measurement, left ventricular posterior wall end-diastolic measurement, left ventricular end-systolic and end-diastolic diameters, left atrial diameter and aortic annulus diameter were found to increase from underweight group to obese group, with a statistically significant difference. There was no difference between the groups in terms of ejection fraction and fractional shortening. Left ventricular mass and left ventricular mass index showed statistically significant changes, increasing from underweight group to the obese group. No statistical significance was found in terms of relative wall thickness. A statistically significant

decrease was found in mitral E velocity measured with pulse wave doppler, compatible with BMI values. Although an increase was observed in mitral A wave velocity, it was not statistically significant. A statistically significant decrease was found in the mitral E/A ratio. A significant decrease was detected in the mitral E' velocity measured with tissue Doppler, compatible with BMI values. Also, the myocardial performance index (MPI), which allows us to evaluate the left ventricular systolic and diastolic functions globally, showed statistically significant differences between the groups, compatible with BMI values (Table 2).

Table 2. Conventional Echocardiographic Parameters

	All patient (n=223)	BMI < 20 kg/m ² (n=28)	BMI 20-25 kg/m ² (n=84)	BMI 25-30 kg/m ² (n=89)	BMI > 30 kg/m ² (n=22)	P Value
LA (mm)	33.24 ± 3.84	29.92 ± 3.83	32.04 ± 3.21	34.42 ± 3.27	37.27 ± 2.91	< 0.001
Aortic annulus (mm)	19.71 ± 1.97	18.03 ± 1.52	19.29 ± 1.70	20.24 ± 1.90	21.31 ± 1.78	< 0.001
IVSd (mm)	8.57 ± 1.43	7.39 ± 1.28	8.36 ± 1.22	8.82 ± 1.32	9.86 ± 1.48	< 0.001
LVIDd (mm)	47.39 ± 5.27	43.64 ± 3.34	46.47 ± 5.26	48.76 ± 5.25	50.09 ± 4.08	< 0.001
LVIDs (mm)	29.12 ± 4.14	26.35 ± 2.87	28.55 ± 4.06	30.19 ± 4.13	30.45 ± 3.96	< 0.001
LVPWd (mm)	7.92 ± 1.46	7.14 ± 1.35	7.78 ± 1.38	8.00 ± 1.34	9.13 ± 1.64	< 0.001
LVEF (%)	68.73 ± 5.54	70.28 ± 4.66	68.72 ± 4.95	68.12 ± 5.81	69.27 ± 7.27	0.324
FS (%)	38.58 ± 4.63	39.71 ± 3.87	38.45 ± 4.06	38.16 ± 4.82	39.36 ± 6.44	0.382
LVM (g)	132.49 ± 43.25	96.45 ± 27.71	124.12 ± 37.72	141.51 ± 39.67	173.88 ± 49.23	< 0.001
LVMi (g/m ²)	53.73 ± 14.32	43.95 ± 11.61	52.23 ± 13.71	55.77 ± 13.60	63.66 ± 14.84	< 0.001
RWT	0.33 ± 0.05	0.32 ± 0.05	0.33 ± 0.05	0.33 ± 0.05	0.36 ± 0.05	0.091
Mitral E (cm/sec)	85.99 ± 16.81	92.18 ± 14.56	89.32 ± 17.00	82.00 ± 16.93	81.55 ± 13.73	0.003
Mitral A (cm/sec)	59.00 ± 12.02	56.14 ± 10.63	58.45 ± 13.07	59.53 ± 11.77	62.64 ± 9.92	0.269
Mitral E/A oranı	1.50 ± 0.37	1.67 ± 0.30	1.57 ± 0.36	1.42 ± 0.40	1.31 ± 0.20	< 0.001
Mitral lateral E' (cm/sec)	18.64 ± 4.03	19.96 ± 3.44	19.46 ± 3.94	17.85 ± 4.08	17.00 ± 3.89	0.003
Mitral E/E' ratio	4.74 ± 1.06	4.70 ± 0.87	4.73 ± 1.13	4.71 ± 1.01	4.98 ± 1.21	0.755
MPI	0.46 ± 0.11	0.41 ± 0.10	0.45 ± 0.10	0.48 ± 0.12	0.47 ± 0.11	0.044

LA: left atrium; IVSd: interventricular septum diastolic; LVPWd: left ventricle posterior wall diastolic; LVIDd: left ventricular internal diameter diastolic; LVEF: left ventricle ejection fraction; FS: fractional shortening; LVM: left ventricle mass; LVMi: left ventricle mass index; RWT: relative wall thickness; MPI: myocardial performance index

A significant increase was observed in ascending aortic systolic (Aos) and diastolic (Aod) measurements with obesity. There was no difference between the groups in terms of peak aortic velocity and aortic ejection time. aortic strain and aortic distensibility index showed. Significant decreases in aortic strain and aortic distensibility index was found, compatible with BMI values. On the other hand, the aortic stiffness index (β) showed a statistically significant increase in parallel with obesity (Table 3). In univariate correlation analysis, a negative correlation was observed between BMI and aortic strain ($r=-0.491, p<0.001$) and

aortic distensibility index ($r=-0.478, p<0.001$), while a positive correlation was observed between BMI and aortic stiffness index (β) ($r=0.457, p<0.001$) (Figure 1A-C). Variables showing significant correlation with aortic stiffness index (β) in univariate analysis are summarized in Table 4. We performed a standard multivariate regression analysis using the backward method based on independent variables likely to affect aortic stiffness index (β). In multivariate linear regression analysis, significant independent factors affecting the aortic stiffness index (β) were found as BMI, SBP, PP, and left ventricular MPI (Table 4).

Table 3. Aortic Elasticity Parameters

	All patient (n=223)	BMI < 20 kg/m ² (n=28)	BMI 20-25 kg/m ² (n=84)	BMI 25-30 kg/m ² (n=89)	BMI > 30 kg/m ² (n=22)	P Value
Peak aortic velocity (m/sec)	1.17 ± 0.17	1.19 ± 0.15	1.16 ± 0.16	1.16 ± 0.17	1.18 ± 0.19	0.887
Aortik ejeksiyon zamanı (ms)	273.29 ± 24.38	281.92 ± 21.82	273.80 ± 20.50	272.37 ± 26.17	264.09 ± 30.78	0.077
Aos (mm)	28.44 ± 3.30	26.82 ± 2.73	27.55 ± 2.59	29.01 ± 3.31	31.59 ± 3.86	< 0.001
Aod (mm)	26.19 ± 3.71	23.96 ± 2.72	25.00 ± 2.78	27.02 ± 3.68	30.17 ± 4.13	< 0.001
Aortic strain (%)	9.04 ± 4.80	12.10 ± 3.71	10.52 ± 4.75	7.69 ± 4.39	4.96 ± 3.13	< 0.001
Aortic distensibility index (10 ⁻⁶ cm ² dyn ⁻¹)	7.47 ± 4.29	10.25 ± 4.40	8.75 ± 4.13	6.20 ± 3.81	4.16 ± 2.53	< 0.001
Aortic stiffness index (β)	7.18 ± 4.66	4.58 ± 2.58	5.85 ± 3.63	8.16 ± 4.90	11.61 ± 5.26	< 0.001

Aos : aortic systolic diameter; Aod: aortic diastolic diameter

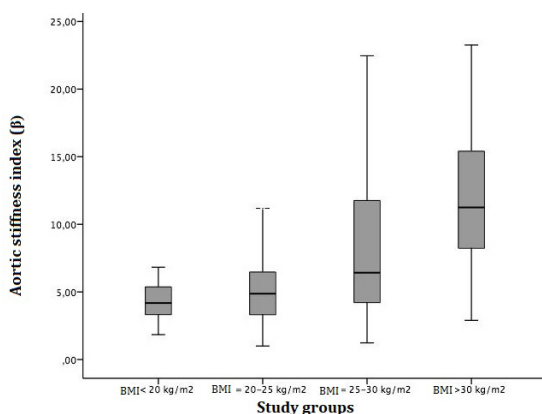
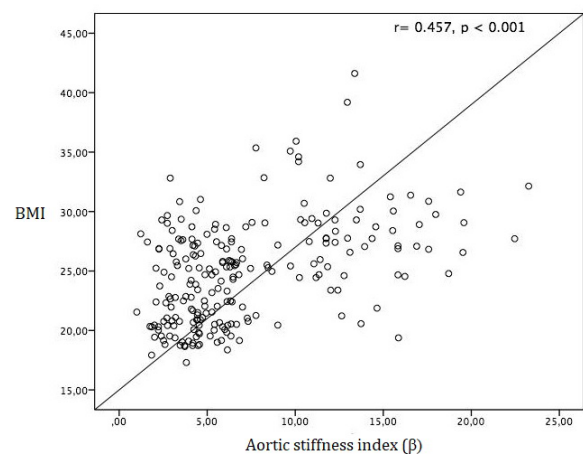
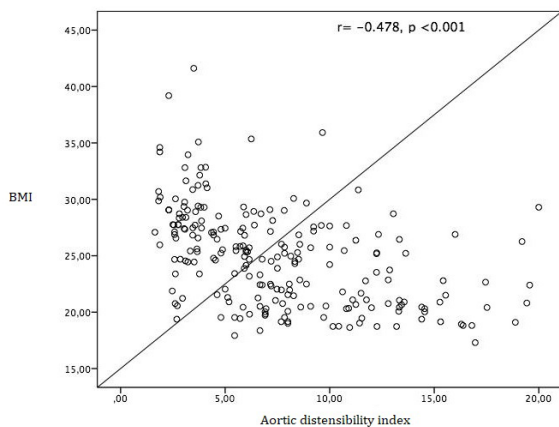


Figure 1. Univariate correlation analysis between BMI and aortic strain (A), BMI and aortic distensibility index (B), BMI and aortic stiffness index (β) (C).

Table 4. Multivariate linear regression analysis

	Multivariate analysis	
	Unstandardized Coefficients B (95% CI)	P value
BMI	0.537 [(0.378) – (0.696)]	< 0.001
SBP	-0.086 [(-0.167) – (-0.005)]	0.037
PP	0.230 [(0.133) – (0.327)]	0.018
MPI	6.805 [(0.133) – 0.327]	< 0.001

In subgroup analyzes, a statistically significant difference was found between male and female gender independent of BMI in terms of aortic strain, aortic distensibility, and aortic stiffness index (β), ($p < 0.001$). It was observed that the aortic stiffness index (β), was significantly higher in males. No significant difference was observed in terms of the aortic elasticity parameters according to the smoking status.

Discussion

This study clearly showed that aortic elasticity parameters, which are predictors of future CV disease, is statistically significantly increased in obese and obesity-prone young adults. Aortic strain and aortic elasticity decreased in line with BMI, while aortic stiffness index (β) increased. Although MPI, which shows the left ventricular global performance globally, was within normal limits, it showed a significant increase towards obesity. Also, a statistically significant and positive correlation was observed between MPI and aortic stiffness index (β). This finding suggests the increased left ventricular performance against relatively increased afterload, with increased aortic stiffness.

Recent studies have shown that there may be a relationship between loss of elasticity of the great arteries and CV diseases (17, 18). Aortic stiffness is an independent determinant of CV and all-cause mortality, independent of age, DM, and previous CV events (18). There are many techniques for the assessment of vascular disease and stiffness in the early stage, including pulse wave and direct measurements. Recent studies have shown that pulsatile changes in the diameter of the ascending aorta can be recorded indirectly by routine echocardiography. Aortic elasticity parameters are based on aortic diameters and data of blood pressure. These non-invasive measurements have been validated as predictors of aortic elasticity with a higher degree of accuracy than invasive measurements (19, 20). Our findings support that obesity causes changes in dimensions, as structural features of ascending aorta. In addition, the finding of a decrease in aortic elasticity and an increase in aortic stiffness, which is a functional vascular feature of the ascending aorta, is consistent with previous studies.

Left ventricular hypertrophy is the most important manifestation and independent predictor of preclinical heart disease in terms of all CV complications (21, 22). The pathophysiological mechanisms of the relationship between obesity and left ventricular hypertrophy have not yet been fully elucidated. Nevertheless, volume overload and pressure overload of obesity are associated with systemic hypertension, increased arterial stiffness, and sleep apnea syndrome (23). Normal values for left ventricular mass are

294 g in men and 198 g in women. In our study, baseline left ventricular mass and left ventricular mass index showed a statistically significant increases towards the obese group. This finding confirmed the hypothesis that arterial stiffness is the main determinant of left ventricular hypertrophy in obesity, in relation to all aortic elasticity parameters.

Arterial stiffness in a healthy woman tends to be lower than that of men until menopause, but it has been reported that the difference decreases if the woman does not take estrogen replacement in the postmenopausal period (24). However, it has been determined that the gender factor is more important in peripheral arteries than in the aorta (25). Rajkumar et al. showed that estrogen changes the vessel wall loading thickness by nitric oxide mediator and endothelium-dependent vasodilation (25). In addition, acute estrogen administration has been reported to improve aortic stiffness and reduce arterial wave reflection in postmenopausal women with or without coronary artery disease. In our study, independent of BMI, a statistically significant difference was found between male and female gender in subgroup analyses in terms of aortic strain, aortic distensibility, and aortic stiffness index (β), ($p < 0.001$). It was observed that the aortic stiffness index was significantly higher in males.

In smoking addicts, smoking acutely decreases the elastic properties of the aorta (26). Another study investigated the acute effects of smoking on arterial stiffness in regular smokers reported that the dilatation ability of the carotid and brachial arteries decreased by 7% to 18% after acute smoking, however, there was no long-term baseline difference when compared to non-smokers (27). Stefanadias et al. (28) reported that smoking acutely and significantly reduced the ability of aortic dilatation. In our study, it was determined that smoking did not cause a statistically significant difference in aortic elasticity parameters. To the best of our knowledge this is the first study investigating the relationship between aortic elasticity parameters in obesity prone young adults. The small sample size of the study is an important limitation of our study and decreases the statistical power. Therefore, our findings need to be supported by large-scale randomized studies.

Conclusion

Aortic stiffness index (β), which has prognostic value in determining the risk of CV disease, tends to be increased in obese and obesity-prone healthy young adults compared with normal-weight individuals. Besides, aortic stiffness index (β) correlates with BMI, SBP, and left ventricle MPI. We may conclude

that the increased aortic stiffness index (β) in obese and obesity-prone young adults have a prognostic significance in terms of determining the risk of CV disease development, and thereby, obese, and obesity-prone young adults with higher aortic stiffness index (β) can be recommended to be followed closely. By improving this parameter as a treatment goal, a reduction in CV morbidity and mortality can be achieved.

References

1. Members: ATF, Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, et al. European Guidelines on CV disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on CV Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for CV Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2012;33(13):1635-701.
2. Marik P, Varon J. The obese patient in the ICU. *Chest*. 1998;113(2):492-8.
3. Mertens I, Gaal LV. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obesity reviews*. 2002;3(2):85-101.
4. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2003;108(13):1541-5.
5. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for CV disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
6. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002;40(4):441-7.
7. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *Jama*. 1978;240(15):1607-10.
8. Stamler R, Ford CE, Stamler J. Why do lean hypertensives have higher mortality rates than other hypertensives? Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension*. 1991;17(4):553-64.
9. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2004;292(20):2471-7.
10. Czernichow S, Mennen L, Bertrais S, Preziosi P, Hercberg S, Oppert J. Relationships between changes in weight and changes in CV risk factors in middle-aged French subjects: effect of dieting. *International journal of obesity*. 2002;26(8):1138-43.
11. McGee DL, Collaboration DP. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Annals of epidemiology*. 2005;15(2):87-97.
12. Mikael LdR, Paiva AMGd, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVdO, et al. Vascular aging and arterial stiffness. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2017;109:253-8.
13. Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(2):97-105.
14. Zanolli L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, et al. Arterial stiffness in the heart disease of CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(6):918-28.
15. Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and CV risk. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(4 suppl 2):S109-S11.
16. Lacombe F, Dart A, Dewar E, et al: Arterial elastic properties in man: A comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992;13:1040-5
17. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension: the ARIC study. *Hypertension*. 1999;34(2):201-6.
18. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and CV mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
19. Nemes A, Gavallér H, Csajbók É, Forster T, Csanády M. Obesity is associated with aortic enlargement and increased stiffness: an echocardiographic study. *The international journal of CV imaging*. 2008;24(2):165-71.
20. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *European heart journal*. 1990;11(11):990-6.
21. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(22):1561-6.
22. Gerdts E, Cramariuc D, De Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(6):809-15.
23. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiological reviews*. 2008;88(2):389-419.

24. Lehmann E, Gosling R, Sönksen P. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabetic medicine*. 1992;9(2):114-9.
25. Gudbrandsson T, Julius S, Krause L, Jamerson K, Randall OS, Schork N, et al. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure*. 1992;1(1):27-34.
26. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. Mechanical properties of the aorta determined by the pressure-diameter relation. *Pathologie-biologie*. 1999;47(7):696-704.
27. Kool MJ, Hoeks AP, Boudier HAS, Reneman RS, Van Bortel LM. Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(7):1881-6.
28. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Stratos C, Toutouzas K, Pitsavos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation*. 1997;95(1):31-8.

Original Article

Long-Term Consequences Of Intensive Care Patients Diagnosed With COVID-19 Infection After Hospital Discharge

COVID-19 Enfeksiyonu Tanısı Konan Yoğun Bakım Hastalarının Hastaneden Taburcu Sonrası Uzun Vadeli Sonuçları

Yucel Gultekin*¹ , Zerrin Ozcelik² 

¹Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Usak University, Usak, Turkey

²Division of Intensive Care Medicine, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Sancaktepe Sehit Prof. Dr. Ilhan Varank Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey.

ABSTRACT

Aim: The COVID-19 pandemic has become a serious health problem that spreads rapidly in the world and in our country. The problems that may be encountered in the future in patients with COVID-19 infection are still unknown. This study aimed to evaluate long-term symptoms following COVID-19 infection.

Material and Methods: This study evaluated post-discharge continued symptoms of patients hospitalized in the intensive care unit with the diagnosis of COVID-19.

Results: The most common symptom that persisted after COVID-19 infection was fatigue. It was determined that as the age of the patient increases, the incidence of symptoms after COVID-19 infection increases.

Conclusion: There are persistent symptoms after COVID-19 infection. Their identification is crucial for early diagnosis and treatment.

Keywords: COVID-19, intensive care, long-term

ÖZ

Amaç: COVID-19 salgını dünyada ve ülkemizde hızla yayılım gösteren ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda ileri ki dönemlere ait karşılaşılabilecek sorunlar hala bilinmemektedir. Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu sonrası devam eden semptomları değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada COVID-19 tanısı nedeni ile yoğun bakımda yatan hastaların taburculuk sonrası devam eden semptomları değerlendirilmiştir.

Bulgular: COVID-19 enfeksiyonu sonrası devam eden en sık semptomun halsizlik olduğu görüldü. Hasta yaşının artışı ile COVID-19 enfeksiyonu sonrası semptomların görülme sıklığı artmaktadır.

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu sonrası devam eden semptomlar mevcuttur. Bunların tanınması erken tanı ve tedavi için önemlidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, yoğun bakım, uzun dönem

Corresponding Author*: Yücel Gültekin, Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Uşak University, Uşak, Turkey

E-mail: yucel.gultekin@usak.edu.tr

ORCID: 0000-0002-1974-1242

Doi: 10.18663/tjcl.1170386

Received: 02.09.2022 Accepted: 24.10.2022

Introduction

SARS-CoV-2 infection (COVID-19) is a major pandemic of our century that has caused significant mortality and morbidity worldwide. By March 2022, a total of 373 million people had recovered from 441 million patients with positive COVID-19 PCR (Polymerase Chain Reaction) tests, but some of those who recovered still describe persistent symptoms and organ dysfunction. "Long COVID" was first used by Perego on social media to point out the persistence of symptoms weeks and months after infection with SARS-CoV-2. In other words, "Long COVID" is the time interval between microbiological recovery and clinical recovery (1-3).

In the guide published in March 2022 for the management of long-term effects of COVID-19, NICE (National Institute for Health and Care Excellence) defined post-COVID-19 syndrome as signs and symptoms that develop during or after an infection consistent with COVID-19, lasts more than 12 weeks, and cannot be explained by an alternative diagnosis. "Post-COVID-19 syndrome" refers to the end of the acute phase of the disease (4).

It was shown that at least one symptom was permanent even on the 60th day in 87% of patients who recovered after the COVID-19 infection and were discharged from hospitals. Fatigue (53.1%), worsening of quality of life (44.1%), shortness of breath (43.4%), joint pain (27.3%), and chest pain (27.1%) were reported as common persistent symptoms after COVID-19 infection. Cough, skin rashes, palpitations, headache, diarrhea, and pinprick feeling are other common symptoms. Patients also reported mental health problems such as anxiety, depression, post-traumatic stress disorder, and failure to perform their routine daily activities (5).

This study aimed to evaluate new onset or continued symptoms after discharge and to determine the prevalence of patients hospitalized in intensive care units due to COVID-19.

Material and Methods

Patients over the age of 18, who were hospitalized and discharged from Prof. Dr. Feriha Öz Emergency and Pandemic Hospital and Uşak University Medical Faculty Hospital COVID-19 General Intensive Care Units between February 2021 and February 2022, were included in the study. Among the patients hospitalized in the intensive care unit, those with positive COVID-19 PCR test and those whose chest computed tomography (CT) was compatible with COVID-19 were included in the study. Patients who developed mortality in the intensive care unit, who refused to participate in the study, whose COVID-19 PCR test was negative and thorax CT was not compatible with COVID-19 were excluded from the study. In this study, the criteria for defining the long-term symptoms of COVID-19 were based on the criteria published by NICE in March

2022 for the management of the long-term effects of COVID-19 (4).

All patients' contact information was obtained from the Hospital Information Management System of both hospitals. The link <https://www.surveymonkey.com/r/6Q98B28> was created for the questionnaire consisting of nine questions. At the beginning of the survey, the participants were informed about the purpose of the research and that participation was on a voluntary basis, and consent was requested from those who volunteered to participate. No questions revealing the identities of the patients were included in the questionnaire form. Patient privacy was protected, and data was used by anonymizing. An information message stating that we were conducting a survey and asking for their permission to be included in the study was sent to the patients via phone. After obtaining consent to participate in the study, patients were asked to answer the questions in the link sent. In addition, patients who applied to the hospital for control or any reason were given a written questionnaire via e-mail, and the patients who gave their consent were asked to fill out the questionnaire. Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital (E-46059653-020).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS-15 (SPSS, Inc., Chicago, IL) software package. Normally distributed variables were expressed as mean and standard deviation, and non-normally distributed variables were expressed as median and interquartile range. The symptoms and findings of the patients who met the inclusion criteria were summarized with descriptive statistics. Persisting and newly observed symptoms and findings in patients after discharge from the intensive care unit were evaluated and given as a percentage. The groups were compared for differences in frequencies using chi-square or Fisher tests, whichever is suitable. P value less than 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

A total of 1018 patients from both research centers were evaluated in the study. Of these patients, 130 could not be reached, 20 were excluded due to negative PCR test results despite thorax CT compatible with COVID-19 infection, 219 patients refused to participate in the study, and 50 patients were excluded because of the time elapsed after discharge was less than 12 weeks. Mortality developed in 16 patients after discharge, and a total of 583 patients were evaluated in this study. The median age of the patients was 62 (IQR, 40-73) years, and the proportion of male patients was 68%. In the study group, 28% of patients were between the ages of 18-30, 30% were between the ages of 30-50, and 42% were over the

age of 50. One or more symptoms persisted in 8% of the 18-30 age group, 17% of the 30-50 age group, and 72% of the 50+ age group. A comparison of the groups by age revealed that the incidence of Long COVID-19 symptoms increased statistically significantly as age increased. Long COVID-19 symptoms were not different between male and female patients ($P=0.09$). Comorbidities in COVID-19 patients are shown in Table 1. The frequency of long-term symptoms (56%) was higher in patients with two or more comorbidities (28%). This frequency was 46% in patients with no or only one comorbidity, and the difference between the two groups was statistically significant ($P=0.03$). During the intensive care hospitalization, 15% of the patients were intubated and 76.4% were followed up with a reservoir mask, high-flow oxygen therapy or noninvasive ventilation. The mean hospital stay in the intensive care unit was 8.4 days (2-56 days). The median APACHE II of patients was 17 (IQR, 11-26). The symptoms and incidence in patients after COVID-19 infection are presented in Table 2. Fatigue was the most frequently persisting symptom with 64%. The second most common symptom was exertional dyspnea (52%). These were followed by forgetfulness 28%, joint pain 21%, cough 12%, muscle pain 8%, loss of appetite 5%, taste-smell loss 4%, and headache 1%, respectively. The incidence of fatigue and exertional dyspnea after COVID-19 infection was significantly higher in APACHE II ≥ 10 patients than in APACHE II < 10 patients ($p < 0.001$). However, no statistically significant difference was found in other symptoms.

Table 1. Demographic data and comorbidities of the patients

Gender	Male (68%)	
Age	Year	%
	18-30	28
	30-50	30
	≥ 50	42
Length of ICU-Stay(day)	8,4	
Entubation rate (%)	15	
APACHE II (median)	17	
Reservoir mask, High-flow oxygen therapy, Noninvasive ventilation (%)	76.4	
Comorbidity		
COPD, Asthma(%)	35	
HT(%)	33	
DM(%)	28	
Chronic kidney disease(%)	5	
Other (dementia, Alzheimer's disease, malignancy, hyperthyroidism, cirrhosis, etc.)(%)	1	
ICU: intensive care unit, COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HT: hypertension; DM: Diabetes Mellitus		

Table 2. Manifestations of Long-COVID-19

Symptoms of patients'	(%)
Fatigue	64%
Dyspnea	52%
Cognitive impairment, brain fog	28%
Joint pain	21%
Cough	12%
Muscle pain	8%
Loss of appetite	5%
Loss of taste and smell	4%
Headache	1%

Discussion

COVID-19 is a significant cause of mortality and morbidity worldwide. While 80% of the affected individuals survived the disease mildly and moderately, 5% needed intensive care (2). In this study, all patients had a history of intensive care hospitalization. The most prominent symptoms that persisted after COVID-19 were fatigue and exertional dyspnea.

A study conducted in England categorized the symptoms in the acute phase of COVID-19 into 3 groups: Group 1 respiratory symptoms (cough, sputum, shortness of breath, fever); Group 2 musculoskeletal symptoms (myalgia, joint pain, headache, fatigue and malaise); Group 3 enteric symptoms (abdominal pain, vomiting and diarrhea). These symptoms were found to persist in some patients even if they have survived COVID-19 (6). Watson and Yong defined these patients with continuing symptoms as "long haulers" (1, 3).

A study conducted in Italy reported that 87% of patients who recovered from COVID-19 and were discharged had symptoms that persisted even 60 days after discharge. It was stated that 1 or 2 COVID-19 symptoms persisted in 32% of these patients, and 3 or 4 COVID-19 symptoms persisted in 55%. Commonly reported symptoms were fatigue (53.1%), worsening of quality of life (44.1%), dyspnea (43.4%), joint pain (27.3%), and chest pain (21.7%) (5). In this study, we reached similar findings among COVID-19 patients treated in the intensive care unit. The most common post- COVID-19 symptom was fatigue (64% of patients), followed by exertional dyspnea (52% of patients).

In another study supporting our findings, it was reported that complaints such as shortness of breath and fatigue persisted even 3 months after discharge in patients treated for COVID-19 infection (7). A meta-analysis by Lopez-Leon et al. determined the most common long-term covid symptoms as fatigue (58%), headache (44%), concentration impairment (27%), hair loss

(25%), and dyspnea (24%). (8). Consistent with the literature, the most common post- COVID-19 symptom in this study was fatigue. However, fatigue is a nonspecific symptom and can often be seen in respiratory, cardiac or endocrinological disorders and diseases such as anemia. For this reason, it would be appropriate to investigate the patients with persisting fatigue symptoms after COVID-19 in more detail. In addition, these results have created awareness that patients may need to be called for intermittent control even if the COVID-19 PCR test becomes negative until achieving clinical improvement.

Telford et al. (9) reported that long-term COVID-19 symptoms were more common in the elderly patient group. They found that long-term symptoms persisted in 26% of patients aged 18-34, 32% of patients aged 35-49, and 47% of patients over the age of 50. In the same study, they reported that long-term COVID-19 symptoms persisted in 28% of patients with one comorbidity, 46% in patients with two comorbidities, and 57% in patients with three or more comorbidities.

Women are twice as likely to develop long-term symptoms of COVID-19 than men. Again, even if the disease has been mild, advanced age, the presence of 5 or more symptoms in the acute disease period, and the presence of comorbidity arise as other risk factors (10). Another study showed that severe fatigue and weakness persisted in 50% of patients at a 10-week post-COVID-19 follow-up. In the same study, severe fatigue was found to be higher in women and those with pre-existing depression and anxiety disorders (11). In the present study, the rate of patients with two or more comorbidities was 28%, and Long COVID-19 symptoms were found to be statistically significant and higher than patients with no or single comorbidity. Again, in our study, it was determined that the incidence of long-term COVID-19 symptoms increased with increasing age. However, unlike the findings in the literature, our study found no gender-dependent difference in long-term COVID-19 symptoms. Our patient group consisted of intensive care patients. Besides, 68% of our patients were male. This may explain the inconsistency of our results with the literature in terms of gender.

Various pulmonary problems such as chronic cough, pulmonary vascular disease, bronchiectasis and fibrotic lung disease are encountered after COVID-19 infection, and it is stated that these may lead to persistent dyspnea (12). Of the patients in our study, 15% were followed up as intubated, and the remaining patients required additional oxygen (nasal oxygen, reservoir mask, high-flow oxygen support, noninvasive mechanical ventilation support). Dyspnea was

found to be a long-term symptom of COVID-19 in 52% of our patients. In addition, respiratory complaints came to the fore in patients who were admitted to the intensive care unit due to COVID-19 infection. Dyspnea was the second most common Long COVID-19 symptom. For this reason, we think that continuing respiratory physiotherapy to increase the lung capacity of COVID-19 patients after discharge and keeping the patient under the control of a chest disease specialist would be the right approach to improve the patient's quality of life.

COVID-19 has also been detected in the cerebrospinal fluid. This supports the neuro-invasive properties of the virus. Neurological symptoms such as headache, tremor, concentration disorder, cognitive blunting ("brain fog"), anxiety, depression, and post-traumatic stress disorder may emerge as long-term COVID-19 symptoms in patients recovering from COVID-19 infection (13,14). Among the long-term symptoms of COVID-19, concentration impairment and forgetfulness were also found in 28% of the patients in this study.

Inflammatory arthralgias have been reported after post-COVID-19 infection, and musculoskeletal or joint pain was suggested as long-term symptoms (15). Consistent with these data, we found joint pain in 21% of patients and muscle pain in 8% of patients as post- COVID-19 symptoms. Intensive care neuromyopathy is a condition that we frequently encounter in patients hospitalized in intensive care units for reasons other than COVID-19, and especially in patients with prolonged hospital stays. This can be prevented by early mobilization, weaning from the mechanical ventilator as soon as possible, initiating physiotherapy early, and developing effective nutritional strategies. We believe that the same strategies will be beneficial in preventing musculoskeletal and joint pain seen in COVID-19 patients in the long term.

GalvanCasas, and Dasguptave suggested dividing patients with long-term COVID-19 symptoms into 3 categories as post- COVID-19 cardio-respiratory syndrome, post- COVID-19 fatigue-burnout syndrome, and post- COVID-19 neuropsychiatric syndrome. They stated that the classification of symptoms according to the organ system involved would be a guide in elucidating the etiology. They also noted that anemia, hyperglycemia, electrolyte imbalance, and hypothyroidism should be considered in the differential diagnosis in patients with severe fatigue. In addition, they emphasized that the heart and lung involvement of patients with ongoing dyspnea should also be evaluated. They also suggested that new-onset symptoms in COVID-19 patients may be useful in detecting emergencies

such as coronary artery disease, stroke, pulmonary embolism, and pneumothorax (16, 17). The pathophysiology of COVID-19 has not been fully elucidated. This study also revealed that some symptoms persist after COVID-19 infection. We believe that clinical recovery is more important than microbiological recovery in COVID-19 infections. Therefore, when investigating long-term symptoms in patients with COVID-19 infection, we recommend intermittent check-ups until clinical improvement is achieved to make sure not to miss any underlying or new-onset comorbidity. Evaluation of only intensive care patients and including patients with positive COVID-19 PCR test results are the limitations of our study. In addition, underlying comorbidities such as asthma, COPD, and heart failure could not be distinguished when evaluating the long-term COVID-19 symptoms.

Conclusion

Uncovering the long-term symptoms of COVID-19 will be beneficial for better understanding and clarification of the pathophysiology of the disease. It will contribute to the early diagnosis and treatment of the disease and the prevention of long-term complications. However, there is a need for multicenter and more comprehensive studies on the subject. We think that it is crucial to continue clinical controls, gradual exercise, and physical therapy protocols in patients diagnosed with COVID-19. It is also essential to detect changes with intermittent controls after determining the patient's basal respiratory, cardiac, neurological and mobility status.

References

1. Perego E. Twitter 20 May 2020. <https://twitter.com/elisaperego78/status/1263172084055838721>
2. Edwards E. COVID-19 "long-haulers" report nearly 100 symptoms for more than 100 days. NBC News. Available at: <https://www.nbcnews.com/health/health-news/covid-19-long-haulers-report-nearly-100-symptoms-more-100-n1235217>. Accessed Feb 16, 2022
3. Yong E. COVID-19 can last for several months. The Atlantic. Available at: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/06/covid-19-coronavirus-longterm-symptoms-months/612679/>. Accessed Feb 11, 2022
4. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372 doi:10.1136/bmj.n136
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patient safter acute COVID-19. *JAMA* 2020;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
6. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985
7. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399-401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
8. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021;30;2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617. Preprint
9. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with covid-19 in a multistate health care systems network - united states, march-june 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
10. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of Long-COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-31. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y.
11. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784
12. Fraser E. Long term respiratory complications of covid-19. *BMJ* 2020;370:m300. doi: 10.1136/bmj.m3001
13. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55e8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
14. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - an MRI-based 3- monthfollow-upstudy. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484.
15. Chandrashekar S, Jaladhar P, Paramshetti S, Ramachandran V, Nizar SF, Kori D. Post COVID inflammation syndrome: different manifestations caused by the virus. *J Assoc Phys India* 2020;68(12):33e4.
16. Dasgupta A, Kalhan A, Kalra S. Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. *J Pakistan MedAssoc* 2020;70: (5):131-5. doi:10.5455/JPMA.32.
17. Casas CG, Catala A, Hernandez GC, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nation wide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020;183(1):71-7. doi: 10.1111/bjd.19163.

To cite this article: Gunaydin DB, Kaptan IA, Goral S, Kaya Z, Ugras Dikmen A, Dizbay M, Guzel Tunccan O. Evaluation of Blood Transfusion Need in Hospitalized Covid-19 Patients Turk J Clin Lab 2022; 4: 508-512.

Original Article

Evaluation of Blood Transfusion Need in Hospitalized Covid-19 Patients*

*Hastanede Yatan Covid-19 Hastalarında Kan Transfüzyon İhtiyacının Değerlendirilmesi**

Dudu Berrin Gunaydin¹ , Azer Ilbengu Kaptan^{*2} , Seniz Goral³ , Zuhre Kaya⁴ ,
Asiye Ugras Dikmen⁵ , Murat Dizbay⁶ , Ozlem Guzel Tunccan⁶ 

¹Gazi University Faculty of Medicine Hospital, Department of Anesthesiology, Ankara, Turkey

²Sanliurfa Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology, Sanliurfa, Turkey

³Gazi University Faculty of Medicine Hospital, Blood Bank, Ankara, Turkey

⁴Gazi University Faculty of Medicine Hospital, Department of Pediatric Hematology, Ankara, Turkey

⁵Gazi University Faculty of Medicine Hospital, Department of Public Health, Ankara, Turkey

⁶Gazi University Faculty of Medicine Hospital, Department of Infectious Disease, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: Blood product management and need during the Covid 19 pandemic is a controversial issue. The effect of reduced blood donation due to the pandemic on blood product management has not yet been determined. The aim of this study is to determine the rate of blood transfusion in COVID-19 patients.

Material and Methods: The 9-month period between 01.07.2019-31.03.2020 before the pandemic and the 9-month period between 01.04.2020-01.01.2021 during the pandemic period were determined as the time period for scanning the data. The numbers of whole blood, erythrocyte concentrate (EC), fresh frozen plasma (FFP), pooled platelet concentrate, apheresis platelet concentrate, apheresis granulocyte concentrate, and cryoprecipitate concentrate produced in our hospital provided for COVID-19 services and intensive care units (ICU) or obtained from Kızılay were analyzed.

Results: 56,936 patients, including the patients hospitalized in the ICU, were treated in our hospital in the 9-month period before the pandemic and 34,931 patients were hospitalized in the first 9-month period during the pandemic. The number of blood products used in the operating room decreased by 62% and the number of blood products used throughout the hospital decreased by 22%. The number of blood donors decreased from 5414 in the pre-pandemic period to 3879 during the pandemic period. The transfusion rate per patient increased from 0.40 (the pre-pandemic period) to 0.47 (the pandemic period). The rate of transfusion per patient was 1.5 in the pre-pandemic period in ICUs while it was 1.6 during the pandemic period.

Conclusion: Although the number of transfusions per patient increased during the pandemic in our center, it was shown that the number of inpatients and transfusions decreased with the decrease in elective surgeries.

Key words: Covid 19 Pandemic, Blood Product, Blood Transfusion, Blood Saving Strategies

Corresponding Author*: Azer Ilbengu Kaptan, Sanliurfa Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology, Sanliurfa, Turkey

E-mail: bengukaracalti@gmail.com

Orcid: 0000-0002-1055-3982

Doi: 10.18663/tjcl.1196654

Received: 21.11.2022 Accepted: 26.12.2022

*It has been presented as a free paper at the Balkan States Anesthesia Days- VII, 30 April -2 May 2021

Öz

Amaç: Covid 19 salgını sırasında kan ürünü yönetimi ve ihtiyacı tartışmalı bir konudur. Pandemi nedeniyle azalan kan bağışının kan ürünü yönetimine etkisi henüz belirlenmemiştir. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 hastalarında kan transfüzyonu oranını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Pandemi öncesi 01.07.2019-31.03.2020 arasındaki 9 aylık dönem ve pandemi dönemindeki 01.04.2020-01.01.2021 arasındaki 9 aylık dönem verilerin taranma süresi olarak belirlendi. Hastanemizde üretilen ve Kızılay'dan temin edilen; COVID-19 servisleri ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kullanılan ; tam kan, eritrosit konsantresi (EC), taze donmuş plazma (TDP), havuzlanmış trombosit konsantresi, aferez trombosit konsantresi, aferez granülosit konsantresi ve kriyopresipitat konsantresi sayıları analiz edilmiştir.

Bulgular: Pandemi öncesi 9 aylık dönemde yoğun bakımda yatan hastalar dahil 56.936 hasta hastanemizde tedavi gördü ve pandemi döneminde ilk 9 aylık dönemde 34.931 hasta hastaneye yatırıldı. Ameliyathanede kullanılan kan ürünü sayısı %62, hastane genelinde kullanılan kan ürünü sayısı ise %22 azaldı. Pandemi öncesi dönemde 5414 olan kan bağışçısı sayısı, pandemi döneminde 3879'a geriledi. Hasta başına transfüzyon oranı 0,40'tan (pandemi öncesi dönem) 0,47'ye (pandemi dönemi) yükseldi. Yoğun bakımlarda hasta başına transfüzyon oranı pandemi öncesi dönemde yüzde 1,5 iken pandemi döneminde yüzde 1,6 oldu.

Sonuç: Pandemi sürecinde merkezimizde hasta başına düşen transfüzyon sayısı artmasına rağmen elektif cerrahilerin azalmasıyla birlikte yatan hasta ve transfüzyon sayılarının azaldığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Covid 19 Pandemisi, Kan Ürünleri, Kan Transfüzyonu, Kan Kurtarma Stratejileri

Introduction

SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome causing Coronavirus) has started to spread all over the world leading to a pandemic since the end of 2019, causing highly contagious respiratory COVID-19 disease. During the COVID-19 pandemic, the blood donation rate decreased due to restrictions, while the high rate of asymptomatic infection has raised concerns about blood safety (1-3). However, to the best of our knowledge, there is no case reports that the SARS-COV-2 virus is transmitted by blood transfusion.

Due to the COVID 19 pandemic, intensive care units (ICU) occupancy have increased in all centers. Many studies have been conducted on the care and treatment of COVID-19 patients. However, there are limited studies on the need for blood transfusion in COVID-19 patients (4-8). The aim of this study is to determine the rate of blood transfusion in COVID-19 patients. According to the results of this study, blood saving strategies can be developed during the pandemic.

Material and Methods

Blood component transfusion and donor numbers in the pre-pandemic and pandemic period at the Hospital Blood Center were retrospectively screened. The official announced date in Turkey was considered as the onset of COVID-19 pandemic.

The 9-month period between 01.07.2019-31.03.2020 before the pandemic and the 9-month period between 01.04.2020-01.01.2021 during the pandemic period were determined as the time period for scanning the data. The numbers of whole blood, erythrocyte concentrate (EC), fresh frozen plasma (FFP), pooled platelet concentrate, apheresis platelet concentrate , apheresis granulocyte concentrate, and cryoprecipitate concentrate produced in our hospital provided for COVID-19 services and ICUs or obtained from Kızılay were analyzed. The total number of inpatients, the number of patients in ICUs and COVID-19 service-ICUs, and the number of patients whose COVID-19 ICD code was defined in the periods specified in the operating system of our hospital were determined. Among these data, patients who needed blood and blood products were included in the study.

Results

The data in the study were obtained using the nine-month pre-pandemic and nine-month post-pandemic data of the GUTF Hospital Blood Center. The date of the first COVID 19 case diagnosed in Turkey (31.03.2020) was taken as the onset of the pandemic and the data until the end of the year were determined as pandemic period in the study. As the pre-pandemic period, the period between 01.07.2019 - 31.03.2020 was de-

terminated to be equal to the 9-month period during which the data were obtained during the pandemic period. Before the pandemic, between 01.07.2019 - 31.03.2020, 56,936 patients, including the patients hospitalized in the ICU, were treated in our hospital, and 34,931 patients were hospitalized between 01.04.2020-01.01.2021 during the pandemic period. During the pandemic period, the number of hospitalized patients and the number of operations decreased. A total of 38,506 operations were performed in our hospital in the 9-month period before the pandemic, and the number of operations performed during the pandemic period was 21,300 with a decrease of 44%.

In the pre-pandemic period, 2,007 blood products were used in the operating room and 20,578 blood products were used in the inpatient service and ICUs throughout the hospital. During the pandemic period, 744 blood products are used in the operating room; 16,009 blood products were used in the inpatient service and ICU. Compared to the pre-pandemic period, the number of blood products used in the operating room decreased by 62% and the number of blood products used throughout the hospital decreased by 22%. The number of blood donors decreased from 5414 in the pre-pandemic period to 3879 during the pandemic period. The number of blood donors decreased

by 28% during the pandemic period (Table 1). The total number of transfusions performed in the inpatient service, ICU and operating room was 22,585 in the pre-pandemic period while it was 16,753 in the pandemic period. The number of blood product transfusions during the pandemic period decreased by 25.8%. Considering the decrease in the number of inpatients, the transfusion rate per patient increased from 0.40 (the pre-pandemic period) to 0.47 (the pandemic period) (Table 2).

During the pandemic period, 2,326 patients were admitted to our hospital with the diagnosis of COVID-19. 2,383 blood products were administered to patients with a diagnosis of COVID 19 who were hospitalized (Table 3). The number of blood products transfused to patients hospitalized for non-COVID reasons during the pandemic period was 14,370 (Table 4). While 4,680 patients were followed in the ICU before the pandemic, 3,608 patients were followed in the COVID ICU and other ICUs during the pandemic period. The rate of transfusion per patient was 1.5 in the pre-pandemic period in ICUs while it was 1.6 during the pandemic period (Table 5). During the pandemic period, 461 patients were admitted to the COVID ICU. The distribution of blood products transfused to patients hospitalized in the COVID ICU is presented in the graphic (Chart 1).

Table 1: Distribution of blood products in pre-pandemic and pandemic period

	PRE-PANDEMIC (01.07.2019 -31.03.2020)	DURING PANDEMIC (01.04.2020 - 01.01.2021)
Number of donors (n)	5414	3879
Blood component obtained from the Turkish Red Crescent (n)	14374	11547
Blood component produced in Gazi University Hospital (n)	13247	8158
Whole blood transfusion (n)	10	4
EC: Erythrocyte concentrate transfusion (n)	11755	8993
FFP: Fresh frozen plasma transfusion (n)	6329	4497
Total platelet concentrate transfusion (n)	3753	2672
Apheresis –Pooled (n)	2215-1538	1715-957
Apheresis granulocyte concentrate transfusion (n)	5	1
Cryoprecipitate concentrate transfusion (n)	748	591

Table 2: Distribution of transfusion rates in pre-pandemic and pandemic period

	Before Pandemic		During Pandemic	
	n	%	n	%
Erythrocyte Concentrate	11755	19,6	8993	25,7
Fresh Frozen Plasma	6329	10,5	4497	12,8
Platelet Concentrate	3753	6,5	2672	7,6
Cryoprecipitate Concentrate	748	1,3	591	1,6
Total	22585		16753	
Number of transfusions/ Number of Patients	0,40		0,47	

Table 3: Blood product rates transfused for Covid 19 patients

	Before Pandemic	During Pandemic
	n	n
Erythrocyte Concentrate	1255	53,9
Fresh Frozen Plasma	627	26,9

Table 4: Blood product rates transfused for Covid 19 (-) patients

	Before Pandemic	During Pandemic
	n	n
Erythrocyte Concentrate	7738	53,8
Fresh Frozen Plasma	3870	26,9
Platelet Concentrate	2308	16,1
Cryoprecipitate Concentrate	454	3,2
Total	14370	
Number of transfusions/ Number of Patients	0,4	

Table 5: Distribution of blood products in ICUs in pre-pandemic and pandemic period

	Before Pandemic		During Pandemic	
	n	%	n	%
Erythrocyte Concentrate	3085	65,9	2587	71,7
Fresh Frozen Plasma	2384	50,9	2157	59,7
Platelet Concentrate	942	20,1	773	21,4
Cryoprecipitate Concentrate	377		220	
Total	6788		5737	
Number of transfusions/ Number of Patients	1.5		1.6	

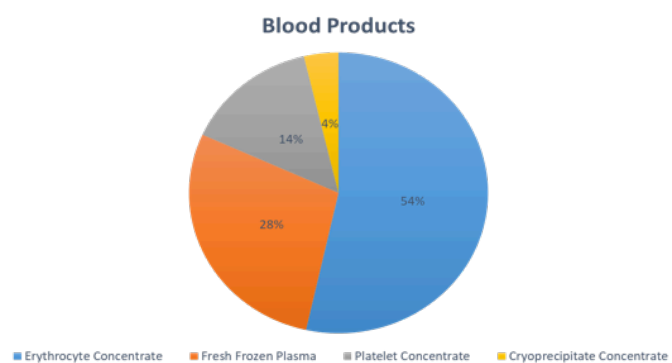


Chart 1: The distribution of blood products transfused to patients hospitalized in the COVID ICU

Discussion

The main finding of this study was that although the number of donors decreased and the need for transfusion per patient increased during the COVID-19 pandemic, the need for blood products did not increase due to the decrease in the number of elective surgeries and inpatients.

As the World Health Organization stated in the Guidelines for Safe and Adequate Blood Supply During the Influenza Pandemic published in 2011, blood donation can be greatly reduced as a result of donors being infected, unable to donate or avoiding public meetings (3). In our hospital, there was 28% decrease in the number of donors during the pandemic compared to the pre-pandemic period. We think that the reason for this is the fear of being infected during blood donation and the unwillingness to go to the hospital except for mandatory situations.

Barriteau et al., reported that 41 (13.4%) of 305 COVID-positive patients needed transfusion in their study. The transfusions were 11.1% EC, 1.6% Platelet suspension, 1.0% FFP, 1.0% cryoprecipitate. They concluded that COVID-19 patients require less blood transfusion than other patients (4). In the 9-month period during the pandemic in our hospital, 2326 COVID 19 positive patients were hospitalized, 2039 blood products were given to these patients in the inpatient service and 344 blood products were given in the ICU. During the pandemic period, 643 blood products were administered to 461 patients hospitalized in the COVID ICU in our hospital. Of the blood products administered, 54% were EC, 28% FFP, 14% thrombocyte suspension, and 4% cryoprecipitate concentrate. Similar to the study of Barriteau et al., the most commonly used blood product was EC for COVID patients in our hospital. The number of transfusions/total patients in the ICU before and during the pandemic was 1.5 and 1.6, respectively. For COVID-19 patients in the ICU, the number of transfusions/total patients was 1.4. The insignificant increase in the transfusion rate per patient during the pandemic period may suggest that COVID 19 infection does not cause an increased blood product transfusion. Similarly, Wang et al. concluded that COVID-19 did not lead to increased blood demand (5).

It was concluded that during the pandemic, the total number of hospitalized patients and transfusions decreased by 39% and 25%, respectively, compared to the pre-pandemic period. Although the number of individual transfusions and inpatients has decreased, the rate of transfusion per patient was 0.40 in the pre-pandemic period and 0.47 in the pandemic period. The reason for this increase in the number of transfusions/patients may be the relative increase in emergency cases due to the cessation of elective cases, with a high probability of bleeding, requiring ICU follow-up, indulging, or trauma cases. In the study by Velázquez-Kennedy et al., there was a 17.6% decrease in the number of transfusions between March 1 and April

30, 2020 compared to the same period before the pandemic. Again, during the pandemic period, a 58.6% decrease in elective surgical operations and a 61.7% decrease in the use of EC in related surgeries and a 50.2% decrease in the use of blood components in all surgical clinics were observed. However, the need for transfusion in ICU and COVID-19 inpatient services has increased significantly. In the ICU, there was a 116% increase in transfusion of 458 units in 2020, compared to 212 units of transfusion in 2019. In 2020, it was determined that 545 units were transfused to COVID-19 patients (6). Similar to this study, the number of transfusions performed in our hospital during the pandemic period decreased by 25%, elective surgical operations decreased by 44%, and accordingly, the total number of blood products used in operations decreased by 62%.

COVID-19 has presented an unprecedented challenge in many branches of medicine, such as blood banking. Patient blood management is a multidisciplinary strategy to provide optimal decision support by using evidence-based guidelines and transfusing the most appropriate blood products with the minimum dose required for the clinical situation. It is an evidence-based practice where the need for blood products is managed by ensuring appropriate management of a limited resource while providing better patient outcomes and reducing health-care costs. In the study by Hofmann et al., which reflects the experiences of patient blood management practitioners in different countries, it was mentioned that the COVID 19 pandemic could be an accelerator in this regard due to problems such as increased blood demand and potential blood safety (7). Therefore, PBM strategies are imperative to manage blood supply difficulties during natural disasters or disease outbreaks and the long-term socioeconomic impacts after these crises (8).

This study has some limitations. First of all, it is an archival study designed retrospectively. In addition, more than one transfusion to a patient was not evaluated separately, so the rate of transfusion per patient was evaluated. Since it is a single center data and non-COVID patients are accepted during the pandemic process, the findings of similar studies may differ in other centers.

Conclusion

In conclusion, although the number of transfusions per patient increased during the pandemic in our center, it was shown that the number of inpatients and transfusions decreased with the decrease in elective surgeries.

References

1. Ou-Yang J, Li SJ, Bei CH, He B, Chen JY, Liang HQ, Fu YS. Blood donor recruitment in Guangzhou, China, during the 2019 novel coronavirus (COVID-19) epidemic. *Transfusion* 2020; 60: 2597-610.
2. Gniadek TJ, Mallek J, Wright G, et al. Expansion of hospital-based blood collections in the face of COVID-19 associated national blood shortage. *Transfusion* 2020; 60:1470-75.
3. Organization, W.H., Maintaining a safe and adequate blood supply during pandemic influenza: guidelines for blood transfusion services. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
4. Barriteau CM, Bochev P, Lindholm PF, Hartman K, Sumugod R, Ramsey G. Blood transfusion utilization in hospitalized COVID-19 patients. *Transfusion* 2020; 60: 1919-23.
5. Wang Y, Han W, Pan L, et al. Impact of COVID-19 on blood centres in Zhejiang province China. *Vox sanguinis* 2020;115: 502-06.
6. Velázquez-Kennedy K, Luna A, Sánchez-Tornero A, et al. Transfusion support in COVID-19 patients: impact on hospital blood component supply during the outbreak. *Transfusion* 2021; 61: 361-67.
7. Hofmann A, Spahn DR, Holtorf AP. Making patient blood management the new norm (al) as experienced by implementors in diverse countries. *BMC health services research* 2021; 21: 1-19.
8. Ngo A, Masel D, Cahill C, Blumberg N, Refaai MA. Blood banking and transfusion medicine challenges during the COVID-19 pandemic. *Clinics in laboratory medicine* 2020; 40: 587-601.

■ Orijinal Makale

Küçük hücreli akciğer kanserinde glutatyon S-transferaz polimorfizmlerinin araştırılması

Investigation of glutathione S-transferase polymorphisms in small cell lung cancer

Semih Kunak* 

Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı , Ordu, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) glutatyon S-transferaz (GST); GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 ile105Val polimorfizmlerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde KHAK tanısı konulan 28 hasta dahil edildi. GST polimorfizmleri, hastalardan alınan kan örneklerinden izole edilen DNA'larda PCR yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Bulgular: GSTM1 null, GSTT1 null ve GSTP1 ile105Val varyant genotiplerin yüzdeleri sırasıyla %60,7, %3,6 ve %46,4 olarak bulunmuştur.

Sonuç: KHAK ile artmış GSTM1 null genotip yüzdesi ve azalmış GSTT1 null genotip yüzdesi arasında ilişki olabilir.

Anahtar Kelimeler: Glutatyon S-transferaz, polimorfizm, küçük hücreli akciğer kanseri

Abstract

Aim: In this study, we aimed to investigate GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Ile105Val polymorphisms in SCLC (Small Cell Lung Cancer).

Material and Method: Twenty-eight patients diagnosed with SCLC at the Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Training and Research Hospital were included in the study. GST polymorphisms were studied in DNA, isolated from blood samples taken from patients, using PCR method.

Results: The percentages of GSTM1 null, GSTT1 null, and GSTP1 Ile105Val variant genotypes were found to be 60.7%, 3.6%, and 46.4%, respectively.

Conclusion: There may be an association between SCLC and increased GSTM1 null genotype percentage and decreased GSTT1 null genotype percentage.

Keywords: Glutathione S-transferase, polymorphism, small cell lung cancer

Sorumlu Yazar*: Semih Kunak, Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

E-posta: csknk@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-2231-3967

Doi: 10.18663/tjcl.1125416

Geliş Tarihi: 02.06.2022 Kabul Tarihi: 29.11.2022

Giriş

Kanser bütün dünyada yaygın olarak görülen bir hastalık ve her yıl yüksek oranda ölümlere neden olan ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre akciğer kanseri 2020 yılında tüm dünyada 2.206.771 yeni vaka görülmesiyle tüm kanserler arasındaki oranı %11,4 olmuştur. Ancak %18'lik mortalite oranı ile kansere bağlı ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır [1]. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'nin 2020'de yayınladığı istatistiklere göre Türkiye'de yeni vakalar arasında akciğer kanseri görülme oranı %17,6 olarak bildirilmiştir [2].

Akciğer kanserleri histolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki tipe ayrılır [3]. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık olarak %20'sini KHAK oluşturmaktadır [4]. KHAK çok hızlı büyür, geniş infiltrasyon görülür ve erken metastaz yapar [5]. KHAK etiolojisinde sigara kullanımı ve meslek koşulları gibi çevresel faktörler en önemli risk grubunu oluşturmakla birlikte genetik yatkınlık da akciğer kanseri oluşumunda bir faktör olabilmektedir [6]. Sigara dumanı özellikle polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH)'lar, nitrozaminler ve aldehitler gibi kimyasal karsinojenleri içermektedir. Bu kimyasal karsinojenlerin DNA eklentilerini arttırdığı, tümör baskılayıcı genleri (p53 gibi) baskıladığı, mutasyonlarla agresif tümör oluşumuna neden olduğu bilinmektedir [7]. Sigara dumanında bulunan PAH'ların metabolik olarak aktivasyonu sonucunda karsinojenik metabolitler oluşur. Bu karsinojenik metabolitlerden birisi de benzo(a)pyrene 7,8-9,10 diol epoksit (BaPDE)'dir [8].

Glutasyon S-transferaz (GST) enzimleri ksenobiyotik metabolizmasının faz II evresindeki konjugasyon reaksiyonlarını katalizleyen bir enzim süper ailesidir. Özellikle PAH'ların metaboliti olan BaPDE gibi mutajenik ve karsinojenik aktivite gösteren DNA-reaktif molekülleri detoksifiye eder [9]. Ayrıca GST enzimleri kemoterapötik ilaçlar, çevresel karsinojenler ve endojen moleküller olmak üzere ksenobiyotiklerin geniş bir spektrumunu detoksifiye ederler [10]. Sitozolik GST enzim ailesi genetik ve biyokimyasal özelliklerine göre çeşitli alt ailelere ayrılmaktadır. Bunlar GSTA, GSTM, GSTP, GSTS, GSTT, GSTO ve GSTZ' dir. Ayrıca bu sınıflar içinde birçok izoenzimler tanımlanmıştır [11]. GST enzimlerinin gen ekspresyonu polimorfik bir dağılım gösterir. Bu da gerek çevresel karsinojenlerin detoksifikasyonunda gerekse de ilaçların metabolizmasında bireysel farklılıklara yol açar [12]. Erken başlangıçlı akciğer kanserlerinin patolojisinde genetik faktörlerin rolü ileri yaşta görülenlere

göre daha fazladır. Birçok çalışmada GST gen polimorfizminin genç yaşlarda kanser gelişim riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir [13-15].

GST' lerde görülen bazı polimorfizmler, enzim aktivitesinde değişiklik meydana gelmesine veya tamamen enzim aktivitesinin kaybolmasına neden olur. Örneğin, GSTM1 ve GSTT1 gen silinmeleri, bu enzimlerin aktivitelerinin tamamen kaybolmasıyla sonuçlanır. GSTP1 enziminin ekzon 5'te (Ile105Val) ve ekzon 6'daki (Ala114Val) tek nükleotid polimorfizmleri bu enzimin aktivitesini azaltır [16]. GST polimorfizmleri ile akciğer kanseri riski arasındaki ilişkiler çeşitli popülasyonlarda incelenmiştir. Bazı çalışmalar GSTM1, GSTP1 ve GSTT1 polimorfizmleri ile akciğer kanseri riski arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır [17-19]. Ayrıca, duyarlı GST genotiplerinin, daha agresif tümör fenotiplerinin ortaya çıkmasına ve hayatta kalma süresinin azalmasına yol açabilen p53 ve K-ras genlerindeki yüksek mutasyon frekanslarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [20]. Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada GSTP1, GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmlerinin akciğer kanseri görülme riskini artırdığı öne sürülmüştür [21]. Yine Türk popülasyonunda yapılan diğer bir çalışmada KHAK gelişimi ile GSTP1 polimorfizmi arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür [22].

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı bu çalışmada, KHAK hastalarında GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 polimorfizmlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Hastalar

Bu çalışmaya Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde KHAK tanısı konulan 28 hasta dahil edildi ve çalışma lokal etik komitesi tarafından onaylandı. GST polimorfizmleri hastalardan alınan kan örneklerinde çalışıldı. Çalışma sırasında tüm uygulamalarda 1964 Helsinki Bildirgesi'nin ve ulusal/kurumsal bilimsel araştırma komitelerinin etik standartlarına uygun hareket edildi.

Tanı Yöntemleri

Çalışmamızda hastalara KHAK tanısı konulmasında direkt göğüs grafisi, bilgisayarlı akciğer tomografisi ve kemik sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Ayrıca patolojik tanı için iğne aspirasyon biyopsisi, bronkoskopik biyopsi ve cerrahi olarak alınan biyopsi örnekleri kullanıldı.

DNA İzolasyonu

Yazılı onayları alındıktan sonra her bir hastadan yaklaşık 5 ml

venöz kan örneği alındı. Alınan kanlarla standart tuz çöktürme yöntemine göre [23] geliştirilmiş hazır kit kullanılarak (Promega, Madison WI, ABD) lenfositlerden DNA izolasyonu yapıldı. Elden edilen DNA'nın 260 nm dalga boyunda verdiği absorbanslar değerlendirilerek saflık ve miktar tayini yapıldı. İzole edilen DNA'lar kullanılıncaya kadar -20o C' de saklandı.

Genotiplerin Belirlenmesi

GSTM1 ve GSTT1 genotipleri multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile Abdel-Rahman ve ark.'larının (1996) açıkladığı metod kullanılarak belirlendi [24]. Kısaca, 1 µg izole edilmiş DNA, GSTM1 primerleri (sense 5'-GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C, antisense 5'-GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G) ayrıca GSTT1 (sense 5'-TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC, antisense 5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA) primerlerinin her birinden 30 pmol içeren 30 µL reaksiyon karışımında amplifiye edildi. İnternal kontrol olarak ekzon 7'de bulunan CYP1A1 geni, uygun primerler (sense 5'-GAA CTG CCA CTT CAG C TG TCT, antisense 5'-CAG CTG CAT TTG GAA GTG CTC) kullanılarak birlikte amplifiye edildi. Reaksiyon karışımı ayrıca her bir dNTP'den 200 µmol, 3 µL 10XPCR tamponu (100 mM Tris-HCl pH 9.0 25°C, 500 mM KCl), 1.6 mM MgCl₂ ve 0,75 ünite DNA Taq polimeraz (Promega, Madison WI, ABD) içeriyordu. Amplifikasyon için Thermo Hybaid (Massachusetts-ABD) PCR cihazı kullanıldı. Reaksiyon koşulları 94°C'de 5 dakika ilk denatürasyon, ardından 2 dakika 94°C'de 35 PCR döngüsü erime, 1 dakika 59°C'de yapışma ve 72°C'de 10 dakika sentez basamaklarından oluştu. PCR ürünleri, %3 (w/v) agaroz jel elektroforezi ile ayrıldı.

GSTP1 genindeki İle105Val polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi kullanılarak yapılmıştır [24]. Toplam 30 µL reaksiyon karışımı; 3 µL 10XPCR tamponu, (100 mM Tris-HCl pH 9.0 25°C, 500 mM KCl), 1.2 mM MgCl₂, 100 µmol dNTP karışımı, 25 pmol GSTP1 primerleri (sense, 5'- AAT ACC ATC CTG CGT CAC CT, antisense 5'- TGA GGG CAC AAG AAG CCC CTT), 0,75 ünite DNA Taq polimeraz (Promega, Madison WI, ABD) ve 0.6 µg DNA içeriyordu. Thermo Hybaid (Waltham, MA, ABD) PCR cihazında reaksiyon koşulları 95°C'de 2 dakikalık 1 döngü, 94°C'de 0,5 dakikalık 40 döngü, 55°C'de 0,5 dakikalık ve 72°C'de 0,5 dakikalık 1 döngü ve ardından 72°C'de 10 dakikalık sentez basamağı olacak şekilde ayarlandı. Elde edilen PCR ürünleri BsmAI (New England Biolabs, Ipswich, MA, ABD) enzimi ile kesildi ve kesim ürünleri %3 (w/v) agaroz jel elektroforezi ile ayrıştırıldı.

Bulgular

Küçük hücreli akciğer kanseri tanısı almış 28 hastada belirlenen GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 İle105Val polimorfizmlerine ait genotip frekansları Tablo 1'de gösterilmektedir. GSTM1 pozitif genotipe sahip bireylerin sayısı 11 (%39,3), GSTM1 negatif (null) genotipe sahip bireylerin sayısı 17 (%60,7), GSTT1 pozitif genotipe sahip bireylerin sayısı 27 (%96,4), GSTT1 negatif (null) genotipe sahip bireylerin sayısı ise 1 (%3,6) olarak bulunmuştur. GSTP1 ekzon 5 İle/İle (yabanıl tip) genotipe sahip bireylerin sayısı 15 (%53,6), GSTP1 İle/Val, Val/Val (varyant) genotipe sahip bireylerin sayısı ise 13 (%46,4) olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. GST polimorfizmlerinin frekansları

	GSTM1		GSTT1		GSTP1 ekzon 5		
	Pozitif	Null	Pozitif	Null	İle/İle	İle/Val, Val/Val	
KHAK (Toplam n=28)	n	11	17	27	1	15	13
	%	39,3	60,7	96,4	3,6	53,6	46,4

Tartışma

Glutasyon S-transferazların işlevi, tütün dumanında bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonları glutasyon konjugasyonu ile detoksifikasyonudur. Eksik veya azaltılmış aktiviteye sahip enzimleri kodlayan GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 genlerindeki polimorfizmler, akciğer kanseri riskinin potansiyel değiştiricileri olarak incelenmiştir. Potansiyel duyarlılık gen polimorfizmleriyle ilişkili riskin, düşük maruziyet seviyelerinde en belirgin olabileceği varsayılmaktadır [26]. Beyaz ırka ait sağlıklı kontrol popülasyonlarında GSTM1 null genotipe sahip bireylerin yüzdesi yaklaşık

%50 civarındadır [12]. Bizim yaptığımız çalışmada GSTM1 null genotipe sahip bireylerin yüzdesi 60,7 olarak bulunduğu dikkate alındığında KHAK hastalarında bu genotipe sahip bireylerin yüzdesi sağlıklı kontrollere göre yüksektir. GSTM1 null genotip ile akciğer kanseri riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için bir dizi epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu risk, Afrikalı-Amerikalı ve Asyalı popülasyonlarda Kafkasyalılara göre daha fazla görülmektedir. Son araştırmalar, CYP1A1, NAT2 veya GSTP1 polimorfizmleriyle birleştirilmiş GSTM1 null genotipin, tek başına GSTM1 null genotipten daha büyük bir akciğer kanseri riski taşıdığını göstermiştir [27]. CYP1A1, CYP2D6 ve CYP2E1'deki ve

kusurlu GST ve N-asetiltransferaz enzimlerindeki değişen fenotipler ve genotipler, akciğer ve diğer kanserlerin gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. CYP1A1 ve GSTM1' de eş zamanlı olarak yüksek riskli genotipleri taşıyan popülasyonda akciğer kanseri riski çarpıcı biçimde artar [28]. Çin de yapılan bir meta analizde 46 çalışma ele alınmış, CYP1A1 varyant ile GSTM1 null genotipleri ve artmış akciğer kanseri riski arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt bulunmuşlardır [29]. Yine yapılan başka bir çalışmada GSTM1 null genotipinin akciğer kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. GSTM1 null genotipi ve CYP1A1 varyant genotipini taşıyan bireylerde akciğer kanseri riski, bu genotipleri taşımayan bireylere göre 2,75 kat daha fazla olduğu aynı çalışmada gösterilmiştir [30].

Çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan hastalarda, GSTT1 null genotipe sahip bireylerin oranı %3,6 olarak belirlenmiştir. GSTT1 null genotipe sahip bireylerin beyaz ırktaki sağlıklı kontrol popülasyonlarındaki yüzdesinin yaklaşık %20 olduğu [12] göz önünde bulundurulduğunda KHAK ile GSTT1 null genotipin ters ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim GSTT1 null genotip ve KHAK riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalarda GSTT1 null genotipin düşük KHAK riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir [31].

Bu çalışmada KHAK hastalarında GSTP1 ekzon 5 İle/İle (yabanıl tip) genotip ve GSTP1 İle/Val, Val/Val (varyant) genotipe sahip bireylerin yüzdesi beyaz ırktaki sağlıklı kontrol popülasyonlarındaki GSTP1 ekzon 5 genotip yüzdeleriyle [12] uyumlu olduğundan GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmlerine benzer bir ilişki GSTP1 ekzon 5 polimorfizmi için söz konusu değildir.

Sonuç olarak sağlıklı popülasyonlarla karşılaştırıldığında bu çalışma, artmış GSTM1 null genotip yüzdesi ve azalmış GSTT1 null genotip yüzdesi ile KHAK arasında bir ilişki olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak bunun ileriye dönük olarak yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalarla teyit edilmesi gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma lokal etik komitesi tarafından onaylanmıştır (Tarih: 12.09.2003, Karar No: 70).

Aydınlatılmış Onam: Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu

Yazar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek

Yazar bu çalışmada finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Yazar Katkıları

Yazar; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladığını beyan etmiştir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. International Agency For Research On Cancer. 2020; Erişim tarihi: 05/03/2021, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. 2020; Erişim tarihi: 05/03/2021, <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>
3. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 5th ed. Philadelphia Lippincott-Raven; 1997. p. 127- 37.
4. Oyama T, Sugio K, Isse T, et al. Expression of cytochrome P450 in non-small cell lung cancer. *Front Bio Sci* 2008; 13: 5787-93.
5. Yavşan DM, Pamuk G, Eren RM, Teke T, Maden E, Uzun K. Micronodular metastasis in lung cancer. *J Chest Diseases Critical Care* 2014; 1: 35-40.
6. Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, Bailey A, Sugarbaker D. Lung cancer in patients under age 40. *Lung Cancer* 2001; 32: 255-64.
7. Ada AO, C Kunak S, Hancer F, et al. CYP and GST polymorphisms and survival in advanced non-small cell lung cancer patients. *Neoplasma* 2010; 57: 512-21.
8. Bartsch H, Castegnaro M, Rojas M, et al. Expression of pulmonary cytochrome P4501A1 and carcinogen DNA adduct formation in high risk subjects for tobacco-related lung cancer. *Tox Lett* 1992; 64-65: 477-483.
9. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione S-transferase family of enzymes. *Mutation Res* 2001; 482: 21-6.
10. Eaton DL, Bammler TK. Concise review of glutathione S- transferase and their significance to toxicology. *Toxicological Sciences* 1999; 49: 156-64.
11. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 51-88.
12. Ada AO, Kunak SC, Hancer F, et al. Association between GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and lung cancer risk in a Turkish population. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 5985-93.
13. Di Pietro G, Magno LA, Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6: 153-70.









14. Nascimento H, Coy CS, Teori MT, et al. Possible influence of glutathione S-transferase GSTT1 null genotype on age of onset of sporadic colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 510-5.
15. Taioli E, Gaspari L, Benhamou S, et al. Polymorphisms in CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and lung cancer below the age of 45 years. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 60-3.
16. Watson MA, Stewart RK, Smith GB, Massey TE, Bell DA Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis* 1998; 19: 275-80.
17. Nazar-Stewart V, Vaughan TL, Stapleton P, Van Loo J, Nicol-Blades B, Eaton DL. A population-based study of glutathione S-transferase M1, T1 and P1 genotypes and risk for lung cancer *Lung Cancer* 2003; 40: 247-58.
18. Lewis SJ, Cherry NM, Niven RM, Barber PV, Povey AC. GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms and lung cancer risk. *Cancer Lett* 2002; 180: 165-71.
19. Pinarbasi H, Silig Y, Cetinkaya O, Seyfikli Z, Pinarbasi E. Strong association between the GSTM1-null genotype and lung cancer in a Turkish population. *Cancer Genet Cytogenet* 2003; 146: 125-9.
20. Matsuzoe D, Hideshima T, Iwasaki A, et al. Glutathione S-transferase mu1 null genotype is associated with K-ras gene mutation in lung adenocarcinoma among smokers. *Carcinogenesis* 2001; 21: 1327-30.
21. Ada AO, Kunak SC, Hancer F, et al. Association between GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and lung cancer risk in a Turkish population. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 5985-93.
22. Vural B, Yakar F, Derin D, et al. Evaluation of glutathione S-transferase P1 polymorphisms (Ile105Val and Ala114Val) in patients with small cell lung cancer. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16: 701-6.
23. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215-20.
24. Abdel-Rahman SZ, el-Zein RA, Anwar WA, Au WW. A multiplex PCR procedure for polymorphic analysis of GSTM1 and GSTT1 genes in population studies. *Cancer Lett* 1996; 107: 229-33.
25. Park JY, Schantz SP, Stern JC, Kaur T, Lazarus P. Association between glutathione S-transferase pi genetic polymorphisms and oral cancer risk. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 497-504.
26. Wenzlaff AS, Cote ML, Bock CH, Land SJ, Schwartz AG. GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms, environmental tobacco smoke exposure and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. *Carcinogenesis* 2005; 26: 395-401.
27. Cote ML, Kardia SLR, Wenzlaff AS, Land SJ, Schwartz AG. Combinations of glutathione S-transferase genotypes and risk of early-onset lung cancer in Caucasians and African Americans: a population-based study. *Carcinogenesis* 2005; 26: 811-9.
28. Watanabe M. Genetic and phenotypic polymorphisms in carcinogen-metabolizing enzymes and cancer susceptibility *Nihon Rinsho* 1996; 54: 2261-75.
29. Shi X, Zhou S, Wang Z, Zhou Z, Wang Z. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and lung cancer risk in Chinese populations: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2008; 59: 155-63.
30. Gu YF, Zhang ZD, Zhang SC, Zheng SH, Jia HY, Gu SX. Combined effects of genetic polymorphisms in cytochrome P450s and GSTM1 on lung cancer susceptibility. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007; 87: 3064-8.
31. Altinisik J, Balta ZB, Aydin G, Ulutin T, Buyru N Investigation of glutathione S-transferase M1 and T1 deletions in lung cancer. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 263-267.

Original Article

Our experience about HELLP syndrome in intensive care unit

Yoğun bakım ünitemizde HELLP sendromu deneyimlerimiz

Fatma Irem Yesiler*¹ , Behiye Deniz Kosovalı² , Tulay Tuncer Peker³ , Menekse Ozcelik⁴ ,
Mustafa Necmettin Unal⁴ , Mustafa Kemal Bayar⁴ 

¹Department of Anesthesiology and Critical Care Unit, Baskent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

²Department of Critical Care, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

³Department of Anesthesiology and Critical Care Unit, Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴Department of Anesthesiology, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: HELLP syndrome is a life-threatening condition frequently associated with severe preeclampsia-eclampsia and is characterized by hemolysis, elevated liver enzymes and low plateletes. The aim of our study was to evaluate retrospectively the patients with HELLP syndrome admitted to the intensive care unit (ICU).

Material and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 19 patients with HELLP syndrome admitted to ICU between January 2011 and December 2015.

Results: The mean maternal age was 30.0 ± 5.1 years and the mean gestational age was 32.2 ± 4.8 weeks of 19 patients with HELLP syndrome admitted to the ICU. The mean Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System (APACHE II) score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, Glasgow Coma Scale (GCS) were 25.9 ± 4.0 , 14.2 ± 2.8 and 5.2 ± 2.7 at ICU admission, respectively. Mechanical ventilation was required for 12 patients (63.6%). Eight patients (42.1%) had acute kidney injury and only 1 patient was required renal replacement therapy. Therapeutic plasma exchange was performed to 11 patients (57.9%). Three patients (15.8%) had disseminate intravascular coagulation (DIC), 5 patients (26.3%) acute respiratory distress syndrome (ARDS), 3 patients (15.8%) septic shock, and 1 patient (5.3%) cardiogenic shock. The mean length of ICU stay was 8.1 ± 4.7 days. Both of maternal and fetal mortality rate was 10.5%.

Conclusion: Maternal/fetal morbidity and mortality are high in HELLP syndrome. Early diagnosis, close follow-up in intensive care unit, appropriate treatment and management by multidisciplinary team may prevent complications and improve prognosis of HELLP syndrome.

Key words: HELLP syndrome, preeclampsia, eclampsia, pregnancy, intensive care unit

Corresponding Author*: Fatma Irem Yesiler, Department of Anesthesiology and Critical Care, Başkent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

E-mail: fatmairem84@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-0612-8481

Doi: 10.18663/tjcl.1173744

Received: 11.09.2022 Accepted: 11.10.2022

Öz

Amaç: HELLP sendromu, hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve trombosit sayısında azalma ile karakterize, ağır preeklampsi ve eklampsiyle ilişkili hayatı tehdit eden bir durumdur. Çalışmamızın amacı, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen HELLP sendromlu hastaları retrospektif olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2011 ile Aralık 2015 arasında yoğun bakım ünitesine kabul edilen 19 HELLP sendromlu hastanın medikal kayıtlarını retrospektif inceledik.

Bulgular: Yoğun bakım ünitesine kabul edilen 19 HELLP sendromlu hastanın ortalama yaşı 30.0 ± 5.1 yıl ve ortalama gebelik yaşı 32.2 ± 4.8 hafta idi. YBÜ kabuldeki ortalama Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Sistemi (APACHE II) skoru, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru, Glasgow Koma Skalası (GCS) sırasıyla 25.9 ± 4.0 , 14.2 ± 2.8 ve 5.2 ± 2.7 idi. On iki hastanın (%63,6) mekanik ventilasyon gereksinimi oldu. Sekiz hastanın (%42.1) akut böbrek hasarı varken sadece 1 hastaya renal replasman tedavisi gerekti. On bir hastaya (%57.9) terapötik plazma değişimi yapıldı. Üç hastada (%15.8) yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), 5 hastada (%26.3) akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), 3 hastada (%15.8) septik şok ve 1 hastada (%5.3) kardiyojenik şok vardı. Ortalama YBÜ kalış süresi 8.1 ± 4.7 gündü. Hem anne hem de fetal mortalite oranı %10,5 idi.

Sonuç: HELLP sendromunda, maternal/fetal morbidite ve mortalite riski yüksektir. Erken tanı, yoğun bakım ünitesinde yakın takip, multidisipliner ekip tarafından yönetim HELLP sendromunun komplikasyonlarını önleyebilir ve prognozu iyileştirebilir.

Anahtar kelimeler: HELLP sendromu, preeklampsi, eklampsi, gebelik, yoğun bakım ünitesi

Introduction

HELLP syndrome is a life threatening disease that is characterized by hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count and associated with a serious complication of severe preeclampsia and/or eclampsia [1,2]. In 1954 the syndrome was described firstly by Prichard and in 1982 the acronym was coined by Weinstein [3]. The HELLP syndrome occurs in about 0.5–0.9% of all pregnancies and in 10–20% of pregnancies complicated by severe preeclampsia [1,2,4].

The pathogenesis of HELLP remains unclear and it probably represents a severe form of preeclampsia but the relationship between the two disorders remains controversial. If it is a form of severe preeclampsia, abnormal remodeling of spiral arteries, defective trophoblast differentiation, systemic endothelial dysfunction, hypoperfusion, hypoxia, ischemia, immunological and genetic factors may play a role. HELLP syndrome has been associated to abnormal placentation similar to preeclampsia, but it has greater hepatic inflammation and activation of the coagulation system than preeclampsia [1,2,3]. In the differential diagnosis of HELLP syndrome, disease such as acute fatty liver of pregnancy, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), gestational thrombocytopenia, hemolytic-uremic syndrome (HUS) should be considered. Several complications such as acute kidney injury (AKI), ascites, pleural effusion, disseminate intravascular

coagulopathy (DIC), liver haematoma, endometritis, prolonged wound healing, vision loss may occur hence it can be life-threatening situation for both mother and fetus [1,2,4]. These patients may need ventilatory and vasopressor support, monitoring of volume status, and advanced hemodynamic monitoring. Approximately 10% of patients may need critical care management. For these reasons, it may be better to follow up and treat these patients in ICU of tertiary care centers [1,2]. In the present study, we aimed to retrospectively evaluate clinical courses and outcomes of the patients with HELLP syndrome admitted to ICU of a tertiary university hospital.

Material and Methods

We retrospectively analyzed the medical records of 19 patients with HELLP syndrome who were admitted to the ICU between January 2011 and December 2015. This study was approved by Ankara University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (ethics committee date 10.10.2016, No: 15-770-16). We obtained the following data from ICU follow-up records and hospital medical records: age, gestational age (week), medical history, comorbidities, presence of proteinuria, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System (APACHE II) score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, Glasgow Coma Scale (GCS), vital signs of ICU admission, complications, need for mechanical ventilation (MV), presence of AKI, AKI stage, and need for RRT, presence and type of

shock, the length of stay (LOS) in MV, ICU and maternal-fetal mortality rate. Laboratory parameters were analyzed; liver and kidney function tests, serum electrolytes (sodium, potassium, chloride), complete blood count, prothrombin time (PT).

In Mississippi classification HELLP syndrome was classified according to platelet (Plt) count, lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) levels. In Mississippi Classification, LDH ≥ 600 IU/L, AST or ALT ≥ 70 IU/L in all stage, but Plt count $\leq 50.10^9/L$ in class I, $\geq 50.10^9/L \leq 100.10^9/L$ in class II and $\geq 100.10^9/L$ in class III [1,2,5].

AKI was identified on the basis of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines [6], ARDS was diagnosed according to the Berlin Definition [7] and septic shock were defined according to the 2021 Surviving Sepsis Campaign [8]. DIC was defined and scored according to International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Scientific and Standardization Committee criteria which are thrombocytopenia, prolonged PT and activated partial thromboplastin time (aPTT), increased international normalized ratio (INR) and D-dimer level, hypofibrinogenemia, microangiopathic hemolytic anemia (MAHA), with schistocytes and helmet cells seen on the peripheral blood smear [9].

Those whose gestational age was less than 20 weeks, chronic liver disease, TTP, HUS, acute fatty liver disease, and gestational cholestasis and those without available data were excluded from the study.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed with SPSS software (SPSS: An IBM Company, version 22.0, IBM Corporation). In summary statistics, the mean \pm standard deviation (minimum to maximum) was used for continuous variables, and frequency distributions and percentages were used for categorical variables. We generated graphs using percentages and frequencies to summarize the results. $P < .05$ indicated statistical significance.

Results

During this period, 19 patients were admitted to the ICU with a mean age of 30.0 ± 5.1 years (range, 21-41 years) and the mean gestational age was 32.2 ± 4.8 weeks (range, 21-38 weeks). HELLP syndrome was the most common in the third trimester of pregnancy (94.7%) and in patients with multigravida (68.4%) (Table 1). Three patients (15.8%) had chronic hypertension and 1 patient had mitral stenosis. None of the patients had a history of preeclampsia, eclampsia and/or HELLP, diabetes mellitus, or renal disease. All of the patients underwent cesarean section by the team of gynecology and obstetrics.

Ten patients (52.6%) were class I HELLP syndrome, 5 patients (26.3%) class II and 4 patients (21.1%) class III according

to The Mississippi-Triple Class System (Table 1). Seven patients (36.8%) had peripheral blood smear with hemolysis (cystocytes, fragmented erythrocytes).

Table 1. Clinical Features of Patients with HELLP syndrome

Characteristics	Mean \pm SD	Minimum-Maximum
Age (year)	30 \pm 5.1	21- 41
Gestational age (week)	32.2 \pm 4.8	21- 38
	Number (n)	Percent (%)
Trimester		
Second	1	5.3
Third	18	94.7
Gravida		
Primigravida	6	31.6
Multigravida	13	68.4
The Mississippi-Triple Class System		
Class I	10	52.6
Class II	5	26.3
Class III	4	21.1

SD: Standart Deviation

On ICU admission, 12 patients (63.2%) had respiratory failure, 12 patients (63.2%) elevated liver function tests, 11 patients (57.9%) hyperbilirubinemia, 5 patients (26.3%) AKI, 4 patients (21.1%) convulsion, 1 patient arrhythmia, 1 patient visual impairment.

The mean APACHE II score was 25.9 ± 4.0 , SOFA score was 5.2 ± 2.7 , and GCS was 14.2 ± 2.8 at ICU admission. The mean arterial pressure was 105.2 ± 21.8 mmHg (Table 2).

Table 2. Severity Scores and Vital Signs of Patients with HELLP syndrome at ICU Admisson

Characteristics	Mean \pm SD	Minimum	Maximum
APACHE II	25.9 \pm 4.0	21	35
SOFA	5.2 \pm 2.7	2	10
GCS	14.2 \pm 2.8	3	15
Systolic blood pressure (mmHg)	147.5 \pm 37	42	210
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.4 \pm 17.3	32	110
Mean arterial pressure (mmHg)	105.2 \pm 21.8	35	140

ICU: Intensive Care Unit; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; GSC: Glasgow coma scale; SD: standard deviation

Methylprednisolone therapy (1mg/kg/day) was initiated intravenously to 4 patients (21.1%). Packed red blood cells (PRBCs) were replaced in 10 patients (52.6%) and platelet suspension in 8 patients (42.1%). Antihypertensive treatment was given to 16 patients (84.2 %) and 5 patients had visual impairment (26.3%) during ICU follow-up. Eleven patients (57.9%) had pretibial edema, and 17 patients (89.5%) proteinuria.

Six patients (31.6 %) required invasive MV and 6 patients

(31.6%) noninvasive MV. Eight patients (42.1%) had AKI and 1 patient required RRT. Therapeutic plasma exchange (TPE) was performed to 11 patients (57.9%).

Three patients (15.8%) had DIC, 5 patients (26.3%) had ARDS, 3 patients (15.8%) had sepsis and 1 patient (5.3%) had cardiogenic shock. One patient needed vasopressor therapy (Table 3).

Table 3. The Therapies and Complications of Patients with HELLP syndrome

Therapies and Complications	Number (n)	Frequency (%)
Need of Mechanical Ventilation	12	63.2
Invasive	6	31.6
Non-invasive	6	31.6
Acute Kidney Injury	8	42.1
Renal Replacement Therapy	1	5.3
Need of Therapeutic Plasma Exchange	11	57.9
Dissemine Intravascular Coagulation	3	15.8
Acute Respiratory Distress Syndrome	5	26.3
Sepsis	3	15.8
Cardiogenic Shock	1	5.3
Need of Vasopressor Therapy	1	5.3
Postpartum Cardiomyopathy	1	5.3
Gastrointestinal Bleeding	1	5.3
Retroperitoneal Hematoma	1	5.3
Acute Coronary Syndrome	1	5.3

The mean levels of hemoglobin, platelet, AST, ALT, LDH and total bilirubin were 10.0 ± 2.5 mg/dL, 67.9 ± 55.5 $10^3 / \text{mm}^3$, 290 ± 308 IU/L, 147.5 ± 203 IU/L, 1250 ± 862.6 IU/L and 3.2 ± 3.9 mg/dl, respectively at ICU admission (Table 4).

Table 4. Laboratory Values of the Patients at Intensive Care Unit Admission

	Minimum	Maximum	Mean \pm SD
Haemoglobin (mg/dl)	4.8	14.2	10.0 ± 2.5
Platelets ($10^3 / \text{mm}^3$)	21	244	67.9 ± 55.5
BUN (mg/dl)	5	58	19.7 ± 15.6
Creatinine (mg/dl)	0.39	3.36	1.2 ± 0.8
AST (IU/L)	20	856	290 ± 308
ALT (IU/L)	11	845	147.5 ± 203
LDH (IU/L)	274	2958	1250 ± 862.6
Total bilirubin (mg/dl)	0.5	14.1	3.2 ± 3.9
Albumin (g/dl)	0.8	3.3	2.3 ± 0.5
PT (sn)	9.3	37.2	13.6 ± 6.9
INR (%)	0.84	3.19	1.2 ± 0.6
Fibrinogen (mg/dl)	0.45	4.02	2.6 ± 1
D- dimer (ng/ml)	1741	18432	6541 ± 4952
Lactate (mmol/L)	0.5	12.5	3.2 ± 3.1

SD: Standart Deviation, BUN: blood urea nitrogen AST: aspartate aminotransferase ALT: alanine aminotransferase LDH: lactate dehydrogenase PT: prothrombin time INR: international normalized ratio

The mean LOS in MV and ICU was 4.6 ± 4.8 days (0-18 days) and 8.1 ± 4.7 days (3-18 days). Maternal and fetal mortality rate was 10.5%. Our maternal mortality was lower than the expected mortality rate of 56.9% as calculated from the mean APACHE II score.

Discussion

In our study, there were 19 patients with HELLP, the most common was class I. The mean age of patients was 30.0 ± 5.1 years and the mean gestational age was 32.2 ± 4.8 weeks. HELLP was most common in the third trimester and patients with multigravida. The most common presentations of patients at ICU admission were respiratory failure, elevated liver function tests, and hyperbilirubinemia. The need for mechanical ventilation, therapeutic plasma exchange and acute kidney injury were observed most frequently among therapies and complications. There were high LDH and increased bilirubin level due to hemolysis. Our maternal mortality was lower than the expected mortality rate as calculated from the mean APACHE II score.

Most of our patients were in HELLP class I. The Mississippi-Triple Class System classifies HELLP syndrome according to platelet value. Platelet count is $<50.000/\text{mm}^3$ in class I. If the platelet count is reduced, patients are high risk of bleeding. Thus, this indicates that the patients are serious. Our patients were critically ill patients according to the classification and similar to previous studies [10,11,12].

Patients with HELLP syndrome are usually multiparous and >35 years old. So, multigravida, multiparity and age may contribute to increased risk in HELLP syndrome [1,2,13,14,15,16]. High-risk patients with HELLP syndrome may be followed in ICUs and this may improve outcomes [1,2,10]. The mean maternal age in our study was 30 ± 5.1 years and the patients were multigravida, so the patients were high risk similar to clinical trials [1,13,14,15,16].

About 70% of HELLP syndrome happen in the third trimester of pregnancy and between 28 -37 weeks of pregnancy [2,17]. In our cohort study, 94.7% of patients with HELLP syndrome were in the third trimester and the mean gestational age was 32.2 ± 4.8 weeks similar to previous study [2,5,10,17,18]. The etiology and pathophysiology of HELLP syndrome is not fully understood. Genetic mutation (both maternal and fetal) and inflammatory process are among the causes. HELLP syndrome should be considered if a pregnant patient in the third trimester of pregnancy or immediately after delivery <7 days has symptoms. The process of the disease is unknown [1,2,3].

The most common presentations of patients at ICU admission



were respiratory failure, elevated liver function tests, and hyperbilirubinemia in our study. A clinical studies in Turkey reported pregnancy-induced hypertensive disorders, haemorrhage, respiratory failure, HELLP syndrome and DIC were major complications requiring to ICU admission [19,20]. Hemorrhage, hypertensive disorders, preeclampsia, sepsis, HELLP syndrome, peripartum cardiomyopathy, embolism of cerebral palsy and acute fatty liver of pregnancy are the most common causes of hospitalized pregnant women [19-21]. Unlike previous studies there were only patients with HELLP syndrome in our cohort. Elevated liver function test and hyperbilirubinemia are expected presentations for HELLP syndrome. We thought that respiratory failure was associated with the severity of HELLP syndrome, pulmonary edema and also tachypnea in liver dysfunction-associated metabolic acidosis.

Maternal complications are frequently observed in patients with HELLP syndrome, and some of these are serious. Maternal death occurs due to DIC, AKI, placental abruption or postpartum hemorrhage. The incidences of DIC, AKI, placental abruption and postpartum hemorrhage occurs are between 15%-62.5%, 36%-50%, 11%-25% and 12.5%-40%, respectively [1,2,12,22-24]. In our cohort study, 42.1% of patients had AKI. In a previous study, patients with Mississippi class I HELLP syndrome had higher rates of serious maternal complications than class II [25]. So, we thought that our incidence of AKI was high because most of our patients were class I HELLP syndrome and they were critically ill patients. Our incidence of DIC was 15.8%. We associated this low DIC rate with emergency cesarean delivery, rapid hemostatic management, and follow-up in the ICU with a multidisciplinary team.

ARDS is a serious complication which affects <1% of the patients with HELLP syndrome [1,2,26]. Mechanical ventilation is required in 30% of the patients with HELLP syndrome admitted in ICU [1,2]. In our cohort study, incidence of ARDS was 26.3 % and, noninvasive and invasive mechanical ventilation were required for 63.2% of our patients. These rates were higher than the previous studies [1,27]. These high rates may be associated with pulmonary edema due to renal dysfunction and diffuse edema and severity of the disorder, lifethreatening complications. Continuing pregnancy poses a risk in HELLP syndrome, so emergency cesarean delivery should be performed. Both risky pregnancy and emergency delivery may be associated with the need for intubation and mechanical ventilation. Previous research has identified emergency cesarean delivery as an independent risk factor

for all obstetric patients (ie, patients with HELLP syndrome, eclampsia, preeclampsia, and other problems) that determines the need for admission to the ICU [28].

TPE may remove immune complexes, antibodies, endogenous and exogenous toxins from plasma and replace some plasma proteins and coagulation factors. HELLP syndrome is also an inflammatory and immunological clinical condition together active coagulation cascade and microangiopathic hemolytic anemia [1,2,29,30]. There are clinical studies reporting that the use of TPE within 24-72 hours postpartum was an effective and life-saving treatment option [29,30]. Therefore, we performed TPE to 57.9% of the patients. However, our post-procedure data were incomplete due to the retrospective study.

The definitive treatment is delivery in HELLP syndrome [1,2]. Pregnancies of all patients were terminated with cesarean section in the department of gynecology and obstetrics in our study. Then, the patients were admitted to our ICU. In our center, definitive treatment as delivery was administered urgently to our patients in cooperation with a multidisciplinary approach.

Hemolysis is one of the major features of HELLP syndrome and is associated to a microangiopathic hemolytic anemia. Fragmentation of erythrocytes by hemolysis increases lactic dehydrogenase (LDH) level and decreases hemoglobin level. Thus, high LDH and unconjugated bilirubin levels may support the diagnosis of hemolysis. In our cohort study, LDH and bilirubin levels were high enough to support the diagnosis of HELLP to similar previous study [1,2,10].

The mortality rate of women with HELLP syndrome is 0%-25% [1,2,29,30] and maternal mortality was as high as 66% in early reports [27]. The maternal mortality associated with HELLP syndrome is mainly due to renal failure, coagulopathy, abruptio placentae, hepatic hemorrhage, and hypovolemic shock [1]. HELLP syndrome is associated with a perinatal mortality of 7.7%-60% [2,27]. Our maternal and fetal mortality rate were lower than in other studies although our patients had severe disorder and life-threatening complications. We attribute that our ICU was in a tertiary university hospital center and had an experienced team. Thus, our patients were diagnosed early and emergency cesarean delivery was performed. We think that our mortality rates were lower with close follow-up in the intensive care unit.

This study had some limitations. It was a retrospective study with data obtained from medical records, and it was conducted at a single center, which limits the generalizability of the results. The lack of data for risk factors, prenatal care of the patients and neonates information was another limitation.

Conclusion

HELLP syndrome is life-threatening and serious condition encountered by pregnant women. Maternal/fetal morbidity and mortality are high in HELLP syndrome. In this study, the maternal mortality was lower than the expected mortality rate as calculated from the mean APACHE II score. Delivery is considered the ultimate therapeutic approach for the HELLP syndrome. Early diagnosis, close follow-up in intensive care unit, appropriate treatment and management by multidisciplinary team may prevent complications and improve prognosis of HELLP syndrome. And our center had an experienced team in terms of emergency delivery and close intensive care follow-up. It would be appropriate to suggest that more comprehensive studies be conducted on this subject.

Declaration of conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare. The authors received no funding for this work.

References

1. Lam MT, Dierking E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2017; 7:136-41.
2. Khalid F, Mahendraker N, Tonismae T. HELLP Syndrome. 2022 Jun 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32809450.
3. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193:859.
4. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Feb; 166(2): 117-23.
5. Ağaçayak E, Bugday R and Peker N, et al. Factors Affecting ICU Stay and Length of Stay in the ICU in Patients with HELLP Syndrome in a Tertiary Referral Hospital. *International Journal of Hypertension*. Vol. 2022.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury; 2012. Available from: <https://www.kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/kdigo-2012-aki-guidelineenglish.pdf>
7. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012;307(23):2526-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
8. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247.
9. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 86: 1327–1330.
10. Yosunkaya A, Keçecioglu A, Erdem TB, Borazan H. Selçuk Tıp Üniv. Dergisi 2011; 27(1): 18-23.
11. Yucesoy G, Cakiroglu Y, Bodur H, Ozkan S, Tan T. An analysis of HELLP syndrome cases: does platelet count predict adverse maternal and fetal outcomes in women with HELLP syndrome? *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 941-5.
12. Gedik E, Yücel N, Sahin T, Koca E, Colak YZ, Tugal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: Outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertens Pregnancy*. 2017 Feb; 36(1): 21-29.
13. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol*. 2014 Mar;123(3):618-627.
14. Javier E, Fonseca M, Clandia C. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of woman with HELLP syndrome: a double blind, placebo controlled randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 1591-8.
15. Bang NO, Satia MN, Poonia S. Obstetric and neonatal outcome in pregnancies complicated by hemolysis elevated liver enzymes low platelet count syndrome at a tertiary care centre in India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016; 5: 2407-12.
16. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924-8.
17. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg*. 2010 Mar-Apr;65(2):91-7.


18. Haram K, Svendsen E and Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009, 9: 8.
19. Togonal T, Yucel N, Gedik E, Gulhas N, Toprak HI, Ersoy MO. Obstetric admissions to the intensive care unit in a tertiary referral hospital. *J Crit Care* 2010; 25: 628-633.
20. Özçelik M, Turhan S, Bermede O, Yılmaz AA, Ünal N, Bayar MK. Outcomes of Antepartum and Postpartum Obstetric Admissions to the Intensive Care Unit of A Tertiary University Hospital: An 8-Year Review. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017; 45: 303-9
21. Yi HY, Jeong SY, Kim SH, et al. Indications and characteristics of obstetric patients admitted to the intensive care unit: a 22-year review in a tertiary care center. *Obstet Gynecol Sci*. 2018 Mar;61(2):209-219.
22. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe pre eclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 253-6.
23. Selcuk NY, Odabas AR, Centikaya R, Tonbul HZ, San A. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989-1999). *Ren Fail* 2000; 22: 319-27.
24. Sadaf N, Haq G, Shukar-ud-Din S. Maternal and foetal outcome in HELLP syndrome at tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc Vol*. 63, No. 12, December 2013, 1500-03.
25. Martin JN Jr, Owens MY, Keiser SD, et al. Standardized Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hipertens Pregnancy* 2012;31(1):79-90.
26. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-91.
27. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000.
28. Selo-Ojeme DO, Omosaiye M, Battacharjee P, Kadir RA. Risk factors for obstetric admissions to the intensive care unit in a tertiary hospital: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 207-210.
29. Erkurt MA, Sarici A, Kuku I, et al. The effect of therapeutic plasma exchange on management of HELLP Syndrome: The report of 47 patients. *Transfus Apher Sci*. 2021 Oct;60(5):103248.
30. Simetka O, Klat J, Gumulec J, Dolezalkova E, Salounova D, Kacerovsky M. Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. *Transfus Apher Sci*. 2015 Feb;52(1):54-9.

To cite this article: Sahin EK, Uzunget SB. Heart rate variability is affected in young adult celiac patients, indicating autonomic dysfunction and increased cardiovascular risk. Turk J Clin Lab 2022; 4: 525-533.

■ Original Article

Heart rate variability is affected in young adult celiac patients, indicating autonomic dysfunction and increased cardiovascular risk

Genç yetişkin çölyak hastalarında bozulmuş kalp hızı değişkenliği otonomik bozukluk ve artmış kardiyovasküler risk

Kader Eliz Sahin¹ , Sezen Baglan Uzunget^{*2} 

¹Department of Cardiology, Adiyaman University Education and Research Hospital, Adiyaman, Turkey.

²Department of Cardiology, Liv Hospital Ankara, Turkey.

Abstract

Aim: Celiac Disease (CD) is a common autoimmune disease that can present at any age with varied symptoms. Cardiac involvement including vascular and arrhythmic disturbances has an important prognostic value in patients with autoimmune disorders. The aim of this study was to evaluate the effects of CD on cardiovascular autonomic functions by measuring the indices of heart rate variability (HRV).

Materials and Methods: Ninety-one CD patients and the ninety-three healthy volunteers were included in the study. We examined both time domain and frequency domain indices of HRV measured by 24-hour ambulatory electrocardiography.

Results: All of the time domain and frequency domain HRV parameters, with the exceptions of low frequency power and low frequency to high frequency ratio, were significantly lower in patients with CD compared to the control ($p < 0.01$). This difference retained for most of the HRV parameters when daytime and nighttime HRV parameters were compared separately. Correlation analysis revealed significant associations of HRV parameters with hemoglobin and ferritin levels and with duration of CD ($p < 0.01$). No correlation was found between HRV parameters and anti-tissue transglutaminase IgA and IgG levels which indicate the activity of the disease.

Conclusion: The study confirmed that patients with CD have reduced HRV, indicating the presence of objective autonomic dysfunction and increased cardiovascular risk.

Key words: autonomic dysfunction, Celiac disease, heart rate variability

Corresponding Author*: Sezen Baglan Uzunget, Liv Hospital Ankara, Kavaklıdere, Bestekar Cd No:8, 06680 Çankaya/Ankara

E-mail: sezenbaglan@hotmail.com

Orcid: 0000-0001-7608-3592

Doi: 10.18663/tjcl.1182275

Received: 03.10.2022 Accepted: 22.11.2022

Öz

Amaç: Çölyak Hastalığı, her yaşta çeşitli semptomlarla ortaya çıkabilen yaygın bir otoimmün hastalıktır. Vasküler ve aritmik bozuklukları içeren kalp tutulumu, otoimmün bozukluğu olan hastalarda önemli bir prognostik değere sahiptir. Bu çalışmanın amacı, kalp hızı değişkenliği (KHD) parametrelerini ölçerek, çölyak hastalığının kardiyovasküler otonomik fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Doksan bir çölyak hastası ve doksan üç sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. 24 saatlik ayaktan elektrokardiyografi ile ölçülen kalp hızı değişkenliğinin hem zaman alanı hem de frekans alanı endekslerini inceledik.

Bulgular: Düşük frekanslı güç ve düşük frekans-yüksek frekans oranı hariç tüm zaman alanı ve frekans alanı KHD parametreleri, kontrole kıyasla çölyak hastalarında önemli ölçüde daha düşüktü ($p < 0.01$). Bu fark, gündüz ve gece KHD parametreleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında, KHD parametrelerinin çoğu için korunmuştur. Korelasyon analizi, KHD parametrelerinin hemoglobin ve ferritin seviyeleri ve hastalık süresi ile önemli ilişkilerini ortaya çıkardı ($p < 0.01$). KHD parametreleri ile hastalığın aktivitesine işaret eden anti-doku transglutaminaz IgA ve IgG seviyeleri arasında korelasyon bulunmadı.

Sonuç: Çalışma, çölyaklı hastaların KHD'Yİ azalttığını doğruladı, bu bulgu objektif otonomik disfonksiyon ve artmış kardiyovasküler riskin varlığına işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: otonom disfonksiyon, çölyak hastalığı, kalp hızı değişkenliği

Introduction

Celiac disease (CD) is an autoimmune inflammatory disorder estimated to affect about 1 in 100 people worldwide. CD can develop at any age in genetically vulnerable people after consumption of gluten containing grains and manifests mainly with developmental, gastrointestinal and neurological complications 1. There are also increasing number of studies that have revealed cardiovascular system involvement in patients with CD. Diminished aortic elastic properties, impaired diastolic and systolic functions, increased risk of myo-pericarditis and heart rhythm disturbances, increased risk of stroke and ischemic heart disease have been reported in CD 2-4. Untreated adults with CD are shown to be at increased risk of premature atherosclerosis, as suggested to be associated with the presence of chronic inflammation caused by hypersensitivity to gluten and subsequently unfavorable biochemical results 3. Inflammation yields to changes in visceral perception and may induce hyper reaction and local and/or central sensitizations 5. Increased visceral sensory inflow may provoke autonomic nervous system (ANS) dysfunction and affects the heart 6. The cardiovascular part of ANS is responsible for the regulation of heart rate, blood pressure, and maintaining homeostasis. An impairment in ANS function is known to have a strong influence over heart and can lead to severely debilitating or even fatal cardiovascular conditions.

Heart rate variability (HRV) is one of the most feasible and widely used tools that indicate disturbances in the ANS and considered as a surrogate factor of the complex interactions between the brain and the cardiovascular system. 24-hour HRV measurement is accepted as a preferential method of

assessing the cardiovascular risk, and its decreased values have been associated with in-hospital death, major complications after acute myocardial infarction, ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with heart failure 7,8. Moreover, decreased HRV has been reported to be predictive for mortality from all causes in general population 9.

After extensive search, we noticed that the data comparing cardiac autonomic involvement, in part HRV parameters, with CD patients and healthy subjects were quite limited and conflicting. We aimed in this study to evaluate HRV parameters obtained from 24-hour ECG Holter monitoring, as indicators of autonomic imbalance and predictors of increased cardiovascular risk in patients with CD. We also considered the potential correlations between clinical features of CD and HRV parameters.

Material and Methods

A total of one hundred and fifty-five ambulatory patients followed with diagnosis of CD were consecutively included at initial qualification of this cross-sectional study. CD was diagnosed based on a combination of clinical findings (positive serology for the following antibodies; anti-tissue transglutaminase IgA (tTG-IgA), anti-tissue transglutaminase IgG (tTG-IgG), anti-endomysium IgG and anti-gliadin IgA)) and intestinal biopsy results (presence of small intestinal villus atrophy on specimens). Exclusion criteria were set as follows: diabetes mellitus, hypertension, valvular heart disease, coronary artery disease, any known cardiac arrhythmia, left ventricular ejection fraction $<50\%$, pericarditis, chronic kidney disease (GFR < 60 ml/min/1.72 m²), chronic liver disease and alcohol

intake, thyroid dysfunction, acute or chronic infection, chronic lung disease, insufficient Holter records and use of medications like neuropsychiatric drugs, analgesics and beta blockers.

After evaluation of exclusion criteria, 91 CD patients (52 females/39 males, mean age 28.8 ± 6.79) were enrolled in the study. The control group involved gender and age matched 93 healthy volunteers who did not meet any of the exclusion criteria. A protocol consisting of a detailed medical history, physical examination, basic laboratory tests, 12-lead ECG, transthoracic echocardiography, and 24-hour ambulatory ECG was implemented for all participants. None of the participants had obvious symptoms of autonomic failure such as palpitations, blurred vision, abnormal sweating, nausea, light-headedness, dizziness, syncope, presyncope and balance problems. The patients were not receiving any medical treatment other than a strict gluten-free diet.

All study subjects provided signed informed consent after being informed about the study, Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of our university with the decision number 2017/8-27.

Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight in kilograms by the square of the height in meters. Brachial blood pressure measurements were taken twice using an automated device (Omron 705 IT electronic blood pressure monitor), and the average was calculated. Measurements were performed while the participant was sitting in recumbent position after at least 10 min rest. A comprehensive echocardiographic evaluation was performed for all participants using a Philips EPIQ 7 device (Philips Healthcare, Andover, MA, USA) following recommended protocols and criteria approved by European Association of Cardiovascular Imaging. The Simpson's method was used to calculate the left ventricular ejection fraction. Diastolic function was evaluated by using e' velocities and E/e' ratio. After 8 hours fasting period, blood samples were drawn from a vein in the forearm and were centrifuged at 3000 rpm for 15 min to separate sera. Complete blood count (CBC), thyroid stimulating hormone (TSH), fasting blood glucose, serum electrolytes, urea, creatinine, and lipid panel were measured. Autoantibody levels were checked to assess disease activity in CD patients.

Ambulatory Electrocardiography

Continuous ECG recordings of twenty-four hours were obtained using 3-channel digital recorders (DMS76a, Stateline, Nevada, USA). All patients had a similar daily routine. Recordings were analyzed by an experienced cardiologist who was totally blind to study population, using a standard software package (Cardioscan 11.0, DMS, NV, USA). Before analyses, data were manually reviewed and artefact beats were deleted. Ectopic beats were linearly inserted in the time series. Patients with a high rate (>5%) of ectopic beats or artifacts were discarded as exclusion criteria. 24-h average heart rate (HR) was recorded

during 24-h electrocardiographic monitoring. Participants in both groups were instructed to have adequate rest and at least 8 hours of uninterrupted sleep the night before and on the day of the test. The period from 06:00 am to 10:00 pm was considered daytime and from 10:00 pm to 06:00 am as nighttime. Time and frequency domain indices of HRV were evaluated for 24 h and also for day and night periods separately.

Frequency domain analysis of HRV included total power (TP), high frequency (HF) component (0.15–0.40 Hz), low frequency (LF) component (0.04–0.15 Hz), and very low frequency (VLF) component (0–0.04 Hz), which were produced by Welch's Fast Fourier transform method. Normalized LF (LF norm) is the ratio between absolute value of the LF and difference between TP and VLF and normalized HF (HF norm) is the ratio between absolute value of the HF and difference between TP and VLF.

Time domain measures used for the analysis included the standard deviation of the normal-to-normal (NN) interval (SDNN) in seconds, the standard deviation of the average NN interval (SDANN) calculated over 5-min periods, the mean of the 5-min standard deviations of the NN intervals (SDNNI), the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (RMSSD) in milliseconds (ms), the number of adjacent NN intervals that differ from each other by more than 50 ms (NN50) as numbers and ratio of the number of interval differences of successive NN intervals of more than 50 ms to the total number of NN intervals (pNN50) as percentages. The integral of the density of the RR interval histogram divided by its height (Triangular Index) and triangular Interpolation of the NN Interval Histogram (TINN) were included as well. All analyses were performed according to the recommendations defined by the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 10.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS software (version 21.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normality of the data distribution was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous data are presented as mean \pm SD or median and interquartile ranges based on normality of variables. Differences among the groups were compared by independent samples t-test or Mann-Whitney U test according to normality of variables. Categorical variables were summarized as percentages and compared using chi-square test. Correlations between baseline biomarkers and HRV parameters were assessed with Spearman's and Pearson's correlation coefficients. Statistical significance of the findings was interpreted based on p values, and $p < 0.05$ was set as the level of statistical significance.

Results

Basic characteristics and laboratory findings of the study groups are presented in Table 1. Patients with CD were characterized by lower height, weight and BMI values compared to the control group. The mean known duration of the disease was 10±3.2 years in CD group. Serum lipid parameters, hemoglobin and serum ferritin levels were significantly lower in CD group compared to the control group. There were no statistically significant differences in majority of the echocardiographic parameters between the two groups (Table 2). Only significant difference among echocardiographic parameters was observed in ϵ lateral and ϵ mean parameters, however no diastolic dysfunction was observed in either group.

Table 1. Comparison of demographic data and laboratory findings of patients

	CD (+) (n=91)	Control (n=93)	P value
Age (years)	28.8 ± 6.7	29.2 ± 6.4	0.715 ^a
Female (n, %)	52 (57.1%)	48 (51.6%)	0.451 ^b
Height (cm)	167 ± 6.5	170 ± 6.4	0.001 ^a
Weight (kg)	64 ± 8.4	70 ± 8.4	<0.001 ^a
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 1.9	24.1 ± 1.7	<0.001 ^a
Smoker (n, %)	18 (19.8%)	22 (23.7%)	0.524 ^b
SBP (mm Hg)	114 ± 9.8	116 ± 11.0	0.374 ^a
DBP (mm Hg)	71 ± 6.7	74 ± 7.0	0.017 ^a
tTG-IgG (IU/mL)	414(1.15-3140)	-	
tTG-IgA (IU/mL)	100.0 (0.40-325.0)	-	
Duration of CD (years)	10 ± 3.2	-	
Total cholesterol (mg/dL)	150 ± 32.0	171 ± 25.5	<0.001 ^a
Triglyceride (mg/dL)	97 ± 36.8	124 ± 50.7	<0.001 ^a
HDL (mg/dL)	41 ± 11.4	50 ± 11.9	<0.001 ^a
LDL (mg/dL)	89 ± 23.4	96 ± 23.0	0.049 ^a
Fasting glucose (mg/dL)	89 ± 9.2	95 ± 8.9	<0.001 ^a
Creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.13	0.8 ± 0.11	<0.001 ^a
Sodium	139.31 ± 3.16	139.60 ± 3.25	0.534 ^a
Potassium	4.23 ± 0.39	4.25 ± 0.42	0.657 ^a
Calcium	9.35 ± 0.49	9.44 ± 0.44	0.187 ^a
WBC (×10 ⁹ /L)	7.7 ± 2.2	7.3 ± 1.7	0.153 ^a
Hemoglobin (g/L)	12.8 ± 2.42	14.5 ± 1.54	<0.001 ^a
TSH (mU/L)	1.7 ± 1.1786	1.7 ± 0.948	0.655 ^a
Ferritin (ng/mL)	83 (1.8 - 130.7)	35.0 (3.4 - 261.7)	<0.001 ^c
CRP (mg/L)	0.2 (0.10 - 3.00)	0.2 (0.10 - 1.30)	0.584 ^c

BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; DBP: diastolic blood pressure; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; SBP: systolic blood pressure; TSH: thyroid stimulating hormone, tTG-IgA: anti tissue transglutaminase A, tTG-IgG: anti tissue transglutaminase G, WBC; white blood cell
^a; Mean ± SD in cases where the data were distributed normally, analyzed by student's t test.
^b; analyzed by qi-square test.
^c; Median (minimum-maximum) values were presented in cases where the data were not normally distributed, analyzed by Mann-Whitney U test.

Table 2. Comparison of echocardiographic measures of patients

	CD (+) (n=91)	Control (n=93)	P value
LA (mm)	31 ± 2.5	31 ± 2.4	0.226 ^a
LVEDD (mm)	43 ± 1.9	44 ± 2.4	0.163 ^a
LVESD (mm)	30 ± 1.9	30 ± 1.8	0.455 ^a
LVEF (%)	61.1 ± 4.0	61.9 ± 4.1	0.212 ^a
IVSd (mm)	8 ± 0.9	8 ± 0.8	0.656 ^a
PWd (mm)	8 ± 0.9	8 ± 0.8	0.276 ^a
E peak velocity (cm/s)	84 ± 13.2	85 ± 14.0	0.420 ^a
A peak velocity (cm/s)	60 (40 - 140)	60 (40 - 140)	0.778 ^c
E/A (ratio)	1.3 ± 0.30	1.3 ± 0.29	0.284 ^a
ϵ septal velocity (cm/s)	10.7 ± 2.1	10.9 ± 1.5	0.543 ^a
ϵ lateral velocity (cm/s)	13.9 ± 2.3	15.0 ± 2.0	<0.001 ^a
ϵ mean velocity (cm/s)	12.3 ± 1.8	13.0 ± 1.5	0.008 ^a
E/ ϵ mean	6.6 (4.0 - 12.0)	6.6 (4.5-10.0)	0.291 ^c
Diastolic dysfunction (n,%)	1 (1.10%)	2 (2.15%)	0.573 ^b
EDT (ms)	198 ± 27.08	198 ± 30.08	0.929 ^a
IVRT (ms)	84 ± 11.3	87 ± 9.8	0.069 ^a

A: late trans mitral flow velocity; E: early trans mitral flow velocity; ϵ : mitral annular early diastolic velocity; EDT: E wave deceleration time; IVSd: interventricular septum thickness; IVRT: isovolumetric relaxation time; LA: left atrium diameter; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; PWd: posterior wall thickness
^a; Mean ± SD in cases where the data were distributed normally, analyzed by student's t test.
^b; analyzed by qi-square test.
^c; Median (minimum-maximum) values were presented in cases where the data were not normally distributed, analyzed by Mann-Whitney U test.

HRV parameters calculated for 24 h period were compared in Table 3. We found significantly lower values in all of the time domain HRV parameters of the patients with CD compared to the control. Also, TRI index, total power, VLF and HF parameters were significantly lower in CD patients compared to the control group. LF was also lower and LF/HF ratio was higher in CD patients, but these differences did not meet statistical significance.

A separate analysis for daytime and for night resting hours are shown in Table 4. In daytime activity, all frequency domain parameters and time domain parameters except AvgNN, pNN50, TINN were significantly lower in CD patients compared to the healthy control group. In the nighttime, in CD group, all of the time domain, and frequency domain parameters except LF/HF and LF norm ratio were statistically significantly lower compared to the control.

We also evaluated the circadian variations of HRV parameters (Table 5). In the control group with exceptions of SDNN, LF/HF ratio and LF norm values, time and frequency domain parameters were significantly lower in daytime activity compared to night resting hours. In CD group, AvgNN, SDSD, pNN50, Welch TP, VLF, HF and HF norm were significantly lower in daytime activity,

however, daytime decrease was not significant for RMSSD, NN51, Triangular index, TINN and LF parameters. Additionally, SDNN, LF/HF ratio and LF norm values statistically significantly lower in daytime in CD when compared to control.

Table 3. Comparison of HRV parameters in time and frequency domains between the CD(+) and the control group in a 24-hour period

	CD (+) (n=91)	Control (n=93)	P value
HR mean (min ⁻¹)	80 ± 9.35	76 ± 8.09	0.002 ^a
HR minimum (min ⁻¹)	52 ± 5.42	48 ± 5.35	<0.001 ^a
HR maximum (min ⁻¹)	143 ± 19.01	145 ± 16.00	0.486 ^a
Time domain parameters			
SDNN (ms)	135.1 ± 25.22	163.4 ± 28.75	<0.001 ^a
SDANN (ms)	120.7 ± 25.67	133.1 ± 31.50	0.004 ^a
RMSSD (ms)	44.4 ± 11.54	53.1 ± 12.79	<0.001 ^a
SDNNI (ms)	64.6 ± 10.11	76.0 ± 11.99	<0.001 ^a
SDSD (ms)	44.4 ± 11.54	53.1 ± 12.79	<0.001 ^a
NN50 (ms)	10713 ± 6185.01	18794 ± 7275.20	<0.001 ^a
pNN50 (%)	14.8 ± 6.0	19.0 ± 7.9	<0.001 ^a
Frequency domain parameters			
TRI index	19.8 ± 5.3	22.4 ± 6.5	0.003 ^a
Welch TP (ms ²)	4350 ± 1059.50	5273 ± 1663.27	<0.001 ^c
VLF (ms ²)	2462 ± 839.27	3134 ± 1183.41	<0.001 ^a
LF (ms ²)	1185 ± 221.47	1268 ± 455.08	0.116 ^a
HF (ms ²)	702 ± 263.28	870 ± 426.73	0.002 ^c
LF/HF ratio	1.8 ± 0.56	1.6 ± 0.8	0.126 ^c

HF: high frequency power; HR: heart rate; LF: low frequency power; NN50: number of adjacent normal-to-normal (NN) intervals that differ from each other by more than 50 ms; pNN50: ratio of the NN50 to the total number of NN intervals; RMSSD: square root of the mean of the squared differences between adjacent NN intervals; SDANN: standard deviation of the average 5 min NN intervals; SDNN: standard deviation of NN intervals; SDNNI: mean of the 5 minute NN interval standard deviations; TRI index: triangular index; VLF: very low frequency power; TP: Welch total power

a; Mean ± SD in cases where the data were distributed normally, analyzed by student's t test.

c; Median (minimum-maximum) values were presented in cases where the data were not normally distributed, analyzed by Mann-Whitney U test.

Correlation analyses revealed presence of statistically significant ($p < 0.01$) correlations; between hemoglobin level and HR mean ($R = -0.431$), HR min ($R = -0.360$), SDNNI ($R = 0.369$), Welch TP ($R = 0.422$), VLF ($R = 0.376$), LF ($R = 0.324$); between ferritin level and HR mean ($R = -0.410$), HR min ($R = -0.358$), SDANN ($R = 0.322$), SDNNI ($R = 0.436$), Welch TP ($R = 0.419$), VLF ($R = 0.408$); and between duration of CD and HR mean ($R = 0.428$), HR min ($R = 0.393$), Welch TP ($R = -0.373$) and VLF ($R = -0.3318$). We found no correlation between tTG-IgA and tTG-IgG levels and any of the HRV parameters.

Discussion

We investigated HRV parameters among 91 CD patients and 93 healthy controls and found that almost all of the time

domain and frequency domain HRV parameters, with the exceptions of LF and LF/HF ratio, were significantly lower in patients with CD compared to the control. This difference sustained for most of the HRV parameters when daytime and nighttime HRV parameters were compared separately. Correlation analysis disclosed significant associations of HRV parameters with hemoglobin, ferritin levels and with duration of CD. Nevertheless, no correlation was observed between HRV parameters and anti-tissue transglutaminase IgA and IgG levels. Numbness, burning or tingling sensations, paresthesia, sweating, palpitations, lightheadedness, gastroparesis, incomplete bladder emptying, and orthostatic hypotension are well defined symptoms and findings in CD patients all of which are indicators of autonomic imbalance 11. Gluten sensitivity, in charge of the manifestations observed in CD, has been linked to a substantial number of multifocal motor neuropathies, small fiber sensory polyneuropathies and idiopathic axonal neuropathies 12. Considering this, the vagus, the body's longest and most complex cranial nerve, and the maestro responsible for immune defense mechanisms as well as regulating brain gut axis and heart rate, must have had its fair share of gluten-related damage. In this study we found significantly lower values in all of the time domain and most of the frequency domain HRV parameters of the patients with CD compared to the control. Although the ANS related symptoms in CD have been previously described, our results are important in terms of defining the autonomic involvement of the heart by using HRV parameters with prognostic and objective value.

Only a few publications based on small patient groups have referred to ANS impairment in patients with CD. Most of these studies used cardiovascular autonomic tests which measure blood pressure or heart rate response to stimuli such as valsalva maneuver, handgrip, isometric exercise, acoustic stress and/or deep breathing, rather than using spectral HRV analysis. Giorgetti et al. compared results of cardiovascular autonomic tests in 8 untreated CD patients with 13 healthy control subjects, and they revealed that the parasympathetic component was relatively predominant but their results were not statistically significant and did not change after 6 and 12 months of gluten-free diet 3. Penny et al reported a higher prevalence of (4%) serology and biopsy-proven CD in patients with Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome, a dysautonomic condition 13. Usai et al reported autonomic neuropathy in 19% and different degrees of autonomic dysfunction in 45 % of 27 untreated CD patients with upper digestive functional disorders. We suppose that they might have underestimated the real prevalence of dysautonomia in CD patients since the study was composed of a small number of subjects 14.

Table 4. Comparison of HRV parameters between the CD(+) and the control groups during daytime and nighttime periods

	CD (n=91)	Control (n=93)	P value
Time domain parameters of daytime			
AvgNN (ms)	718 ± 87.96	740 ± 88.72	0.090 ^a
SDNN (ms)	51.5 ± 18.81	60.7 ± 25.38	0.006 ^a
RMSSD (ms)	34.2 (16.79 - 72.72)	37.9 (16.33 - 82.09)	0.003 ^c
SDSD (ms)	34.2 (15.80 - 72.82)	38.0 (15.31 - 82.18)	0.003 ^c
NN51 (ms)	4630 (608 - 13937)	7265(635 - 15045)	<0.001 ^c
pNN50 (%)	12.1 (5.44 - 29.47)	14.1 (1.46 - 41.48)	0.153 ^c
TRI index	8.9 ± 1.80	10.9 ± 2.05	<0.001 ^a
TINN(ms)	295.7 ± 54.82	311.9 ± 58.51	0.055 ^a
Frequency domain parameters of daytime			
TP (ms ²)	3524 (1508.53 - 7432.60)	4721 (1257.89 - 075.74)	<0.001 ^c
VLF (ms ²)	2192 (931.30 - 4548.72)	2554 (894.67-6237.62)	<0.001 ^c
LF (ms ²)	993 ± 325.17	1383 ± 423.85	<0.001 ^a
HF (ms ²)	466 (157.96 - 1702.59)	677 (161.18-2023.51)	<0.001 ^c
LF/HF ratio	2.0 (0.78 - 3.97)	1.7(0.53 - 4.91)	0.037 ^c
LF norm (%)	72.5 ± 7.90	70.0 ± 8.13	0.034 ^a
HF norm (%)	27.5 ± 7.90	30.0 ± 8.13	0.034 ^a
Time domain parameters of nighttime			
AvgNN (ms)	870 ± 94.10	915 ± 90.18	0.001 ^a
SDNN (ms)	60.3 ± 10.94	67.3 ±13.78	<0.001 ^a
RMSSD (ms)	37.2 (19.93 - 63.78)	55.0 (5.39 - 112.50)	<0.001 ^c
SDSD (ms)	40.3 (22.96 - 66.87)	55.1(17.30 - 112.66)	<0.001 ^c
NN51 (ms)	5230 (641 - 15176)	9841(562 - 19246)	<0.001 ^c
pNN50 (%)	19.6 (6.00 - 41.72)	29.8(1.13 - 54.48)	<0.001 ^c
TRI index	9.0 ± 1.68	11.7 ± 2.24	<0.001 ^a
TINN(ms)	296.8 ± 40.47	348.0 ± 61.43	<0.001 ^a
Frequency domain parameters of nighttime			
TP (ms ²)	4367 (1717.90 - 8226.91)	6963 (1601.58 - 13302.29)	<0.001 ^c
VLF (ms ²)	2561 (524.40 - 6676.64)	3596 (1035.04 - 8072.57)	<0.001 ^c
LF (ms ²)	1028 ± 333.01	1719 ± 681.76	<0.001 ^a
HF (ms ²)	642 (252.15 - 1739.02)	1239 (342.54 - 4120.68)	<0.001 ^c
LF/HF ratio	1.6(0.42 - 4.78)	1.3(0.49 - 4.29)	0.067 ^c
LF norm (%)	62.8 ± 10.82	57.2 ± 11.13	0.001 ^a
HF norm (%)	37.2 ± 10.82	42.8 ± 11.13	0.001 ^a

HF: high frequency power; HR: heart rate; LF: low frequency power; NN50: number of adjacent normal-to-normal (NN) intervals that differ from each other by more than 50 ms; pNN50: ratio of the NN50 to the total number of NN intervals; RMSSD: square root of the mean of the squared differences between adjacent NN intervals; SDANN: standard deviation of the average 5 min NN intervals; SDNN: standard deviation of NN intervals; SDNNi; mean of the 5 minute NN interval standard deviations; TINN: triangular interpolation of the NN interval histogram; TRI index : triangular index; VLF: very low frequency power; TP: Welch total power

a; Mean ± SD in cases where the data were distributed normally, analyzed by student's t test.

c; Median (minimum-maximum) values were presented in cases where the data were not normally distributed, analyzed by Mann-Whitney U test.

Przybylska-Felus et al. recently showed that both LF and HF parameters, obtained from 30 min ECG recordings, were lower in a CD cohort of 25 patients than in controls. They identified disturbed autonomic balance in 14 (56%) of CD patients 15. However, Kuusela reported that the correlation between resting values obtained from short-term measurements and indices obtained from 24-hour observations was unsatisfactory 16. 24-hour monitoring of HRV provides more valid measurements of VLF, total power, and LF/HF-

domain indices compared to ultra-short-term and short-term monitoring. Furthermore, from frequency-domain indices, only 24-hour HRV measurements achieve prognostic power for morbidity and mortality. Again, 24-hour SDNN values have prognostic power such as predicting future heart attack risk while short term SDNN values do not 17. SDNN is affected by both sympathetic nervous system (SNS) and parasympathetic nervous system (PNS) activity and is highly correlated with VLF, LF and total frequency power. Lower SDNN values have been

Table 5. Comparison of HRV parameters between daytime and nighttime periods

	DAYTIME	NIGHTTIME	P value
CELIAC (+)			
AvgNN (ms)	718 ± 87.96	870 ± 94.10	<0.001 ^a
SDNN (ms)	51.5 ± 18.81	60.7 ± 25.38	<0.001 ^a
RMSSD (ms)	34.2 (16.79 - 72.72)	37.2 (19.93 - 63.78)	0.080 ^c
SDSD (ms)	34.2 (15.80 - 72.82)	40.3(22.96 - 66.87)	<0.001 ^c
NN51 (ms)	4630 (608 - 13937)	5230(641 - 15176)	0.157 ^c
pNN50 (%)	12.1 (5.44 - 29.47)	19.6(6.00 - 41.72)	<0.001 ^c
TRI index	8.9 ± 1.80	9.0 ± 1.6	0.642 ^a
TINN(ms)	295.7 ± 54.82	296.8 ± 40.47	0.882 ^a
Welch TP (ms ²)	3524 (1508.53 - 7432.60)	4367 1717.90 - 8226.91)	0.002 ^c
VLF (ms ²)	2192 (931.30 - 4548.72)	2561 (524.40 - 6676.64)	0.009 ^c
LF (ms ²)	993 ± 325.17	1028 ± 333.01	0.484 ^a
HF (ms ²)	466 (157.96 - 1702.59)	642 (252.15 - 1739.02)	<0.001 ^c
LF/HF ratio	2.0 (0.78 - 3.97)	1.6 (0.42 - 4.78)	<0.001 ^c
LF norm (%)	72.5 ± 7.90	62.8 ± 10.82	<0.001 ^a
HF norm (%)	27.5 ± 7.90	37.2 ± 10.82	<0.001 ^a
CONTROL			
AvgNN (ms)	740 ± 88.72	915 ± 90.18	<0.001 ^a
SDNN (ms)	60.3 ± 10.94	67.3 ± 13.78	<0.001 ^a
RMSSD (ms)	37.9 (16.33 - 82.09)	55.0 (5.39 - 112.50)	<0.001 ^c
SDSD (ms)	38.0 (15.31 - 82.18)	55.1 (17.30 - 112.66)	<0.001 ^c
NN51 (ms)	7265 (635 - 15045)	9841 (562 - 19246)	0.012 ^c
pNN50 (%)	14.1(1.46 - 41.48)	29.8 (1.13 - 54.48)	<0.001 ^c
TRI index	10.9 ± 2.05	11.7 ± 2.24	0.012 ^a
TINN (ms)	311.8 ± 58.15	348.0 ± 61.4	<0.001 ^a
Welch TP (ms ²)	4721 (1257.89 - 075.74)	6963 (1601.58 - 13302.29)	<0.001 ^c
VLF (ms ²)	2554 (894.67 - 6237.62)	3596 (1035.04 - 8072.579)	<0.001 ^c
LF (ms ²)	1383 ± 423.85	1719 ± 681.76	<0.001 ^a
HF (ms ²)	677 (161.18 - 2023.51)	1239 (342.54 - 4120.68)	<0.001 ^c
LF/HF ratio	1.7 (0.53 - 4.91)	1.3 (0.49 - 4.29)	0.002 ^c
LF norm (%)	70.0 ± 8.13	57.2 ± 11.13	<0.001 ^a
HF norm (%)	30.0 ± 8.13	42.8 ± 11.13	<0.001 ^a

HF: high frequency power; HR: heart rate; LF: low frequency power; NN50: number of adjacent normal-to-normal (NN) intervals that differ from each other by more than 50 ms; pNN50: ratio of the NN50 to the total number of NN intervals; RMSSD: square root of the mean of the squared differences between adjacent NN intervals; SDANN: standard deviation of the average 5 min NN intervals; SDNN: standard deviation of NN intervals; SDNNi; mean of the 5 minute NN interval standard deviations; TINN: triangular interpolation of the NN interval histogram; TRI index: triangular index; VLF: very low frequency power; Welch TP: Welch total power

a; Mean ± SD in cases where the data were distributed normally, analyzed by student's t test.

c; Median (minimum-maximum) values were presented in cases where the data were not normally distributed, analyzed by Mann-Whitney U test.

associated with more frequent and complex arrhythmias, as well as a higher risk of developing arterial hypertension and progression to atherosclerotic lesions 18,19. The pNN50 is closely correlated with vagal activity, still the RMSSD is the primary time-domain measure used to estimate the PNS mediated changes reflected in HRV 17. The low levels we observed in all these HRV parameters support the presence of impaired vagal activity as well as impaired SNS activity in CD.

Among the frequency parameters of HRV; LF and HF bands are usually assumed to correspond to cardiac sympathetic

and parasympathetic activities, respectively 20. However, considering the complex nonlinear interactions between the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system, this would be a very simplistic approach 21. There is accumulating evidence that demonstrates cardiac 22. The other frequency parameter, VLF rhythm is generated by heart's intrinsic nervous system (PNS) and the frequency and amplitude of its oscillations are modulated by the 23. VLF power has been found to be more strongly associated with all-cause mortality than LF or HF power. Low VLF power also

has been shown to be associated with high inflammation and arrhythmogenic cardiac death.

In our results; compared to the control, significantly lower values of total, VLF, LF and HF powers, in day and night recordings, and significantly higher LF/HF ratio in daytime measurements also support that both the sympathetic and the parasympathetic components of the cardiac autonomous nervous system are affected in CD patients. These findings are important to demonstrate that CD patients have prognostic consequences concerning ANS control of heart rate.

We performed correlation analyses to investigate the factors associated with the decrease in HRV in CD patients. Immunological injuries come to the fore to explain pathophysiology of gluten neuropathy alongside nutritional deficiencies and toxic injuries. However, our correlation analyses revealed no association between any of the HRV parameters with the blood levels of either tTG-IgA, the most sensitive and specific blood test which shows activity of CD or tTG-IgG which is an alternative test in people who have IgA deficiency. In our cohort, mean duration of CD diagnosis was 10 ± 3.27 years and correlation analyses revealed significant positive correlations between CD duration with HRV parameters. In other words, our results showed that the relationship between ANS deterioration and CD duration was greater than that with current activity of the disease. While there are publications showing that a gluten-free diet retrieves symptoms and adverse features, there are also reports asserting that it has no benefit and that longer-term inflammation result in irreversible changes 24. Luostarinen et al. showed that the axonal neuropathy might be present subclinical in CD, without evidence of malabsorption and often persisted even with good adherence to a gluten free diet 25. They also reported an increased occurrence of axonal neuropathy even in well treated CD patients. Their findings are consistent with our results showing that prolonged duration of CD may have negative effects on heart rate variability, without an evidence of clinical disease activity.

The difference between CRP levels in CD and control groups was not significant in this study, which can be attributed to the sample size as well as to the difficulty in ruling out subtle inflammatory state in the control group at all. Electrolyte disturbances are common in CD and their relation to decreased HRV is controversial 26, we observed no significant difference in between the electrolyte levels of the two groups.

We found significantly lower hemoglobin and serum ferritin levels in CD patients compared to the control and also demonstrated mild to moderate correlations between HRV parameters and hemoglobin and ferritin levels. Relation between anemia and decreased HRV was reported previously.

Gehi et al. showed that a decrease in hemoglobin level of 1 g/dl in patients with stable coronary heart disease was associated with an increased probability of having low HRV, independent of possible confounding factors 27. Yokusoglu et al. previously described altered ANS activity in iron deficiency anemia and suggested that there would be a relation between anemia and the increased sympathetic activity that is triggered by the hypoxia perceived through carotid bodies 28. Thus, treatment of iron deficiency anemia is of extra importance in CD.

As for the diurnal variation, since vagal activity is dominant during sleep of a healthy person, HRV is expected to be higher typically during nighttime. According to our findings, although nighttime increases in the control group were statistically more significant, most of the time domain and frequency domain parameters were higher during the nighttime in both CD and control groups thus not allowing to assert presence of a diurnal deterioration in the autonomic activity of CD patients.

This study has some limitations, especially the relatively small sample size. However, despite the small sample size, our results are noteworthy as it is one of the studies with the highest number of subjects among studies evaluating autonomic function in CD patients. Another limitation is that the present study only investigated HRV parameters from 24-hour ambulatory ECG, which can be affected by daily physical activity, and did not examine autonomic function tests evaluating sudomotor and baroreflex functions. In addition, most of the patients in the study were diagnosed at adult age and had relatively short known disease durations.

Conclusion

We have demonstrated significant difference between CD and control groups, in 24-hour time domain and frequency domain parameters that are prognostic for cardiovascular events. Autonomic control of the heart rate is significantly affected by the involvement of the gut brain axis in CD, therewithal, iron deficiency anemia and hypolipidemia might also have contributed to some extent. Since increased duration of disease correlates with impairment in ANS control of heart rate, we suggest that early diagnosis and onset of treatment of CD with special attention on iron deficiency and anemia is of great importance to prevent irreversible autonomic neurological damage and thus cardiovascular adverse outcomes.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding sources

None

Ethical approval

Approval for the study was obtained from the local ethics committee (Decision number: 2017/8-27)

Acknowledgments

We owe MD, Assoc Prof. IO a dept of gratitude and we would like to thank him for referring and providing us guidance for patients with celiac disease.

References




1. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(2):116-122.
2. Mormile R. Celiac disease and atherosclerosis: An immunologic puzzle to be solved? *Immunol Lett*. 2016;180:75-76.
3. De Marchi S, Chiarioni G, Prior M, Arosio E. Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):162-169.
4. Ciaccio EJ, Lewis SK, Biviano AB, et al. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J Cardiol*. 2017;9(8):652-666.
5. Buéno L, Fioramonti J, Garcia-Villar R. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;278(5):G670-676.
6. Giorgetti GM, Tursi A, Iani C, et al. Assessment of autonomic function in untreated adult coeliac disease. *World J Gastroenterol*. 2004;10(18):2715-2718.
7. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 1998;98(15):1510-1516.
8. Huikuri HV, Stein PK. Clinical application of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Front Physiol*. 2012;3:41.
9. Sessa F, Anna V, Messina G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(2):166-177.
10. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065.
11. Chin RL, Latov N. Peripheral Neuropathy and Celiac Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2005 Jan;7(1):43-48.
12. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Nov;77(11):1262-6.
13. Penny HA, Aziz I, Ferrar M, et al. Coeliac Disease is More Common in Subjects with Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Compared to Healthy Controls. *Gut*. 2016;65:165-166.
14. Usai P, Usai Satta P, Lai M, et al. Bassotti G. Autonomic dysfunction and upper digestive functional disorders in untreated adult coeliac disease. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(12):1009-1015.
15. Przybylska-Felus M, Furgala A, Zwolinska-Wcislo M, et al. Disturbances of autonomic nervous system activity and diminished response to stress in patients with celiac disease. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(6):833-841.
16. Kuusela T. Methodological aspects of heart rate variability analysis. In: Kamath MV, Watanabe MA, Upton ARM, editors. *Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis*. Boca Raton, FL: CRC Press. 2013; 9-42.
17. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*. 2014;5:1040.
18. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke*. 2004;35(9):2094-2098.
19. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities*. *Circulation*. 2000;102(11):1239-1244.
20. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84(2):482-92.
21. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol*. 2013;4:26.
22. Taylor JA, Myers CW, Halliwill JR, et al. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(6):H2804-2814.
23. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017 Sep 28;5:258.
24. Mayassi T, Ladell K, Gudjonson H, et al. Chronic Inflammation Permanently Reshapes Tissue-Resident Immunity in Celiac Disease. *Cell*. 2019;176(5):967-981.
25. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(4):490-494.
26. Wen TL, Chung-Kwe W, Yang IF, Yang TF. Relationship between electrolytes and heart rate variability parameters in end-stage renal failure patients before and after hemodialysis. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007;7 (Suppl 1):142-4.
27. Gehi A, Ix J, Shlipak M, et al. Relation of anemia to low heart rate variability in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul study). *Am J Cardiol*. 2005;95(12):1474-1477.
28. Yokusoglu M, Nevruz O, Baysan O, et al. The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia. *Tohoku J Exp Med*. 2007;212(4):397-402.

To cite this article: Alkurt EG, Turhan S, Şahin F, Tutan B. Papiller Tiroid Kanserli Hastalarda Preoperatif Santral Lenf Nodu Metastazının Öngörücüsü Olarak Glikoz-Lenfosit Oranı Turk J Clin Lab 2022; 4: 534-539.

■ Orijinal Makale

Papiller Tiroid Kanserli Hastalarda Preoperatif Santral Lenf Nodu Metastazının Öngörücüsü Olarak Glikoz-Lenfosit Oranı

Glucose-Lymphocyte Ratio (GLR) as a Predictor of Preoperative Central Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancer

Ertuğrul Gazi Alkurt¹ , Semin Turhan² , Fatih Şahin¹ , Berksun Tutan¹ 

¹ Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

² Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çorum, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Papillertiroid kanserinde santral lenf nodlarının metastazının cerrahi öncesi saptanması zordur. Papiller tiroid kanserinin tedavisinde santral lenf nodu diseksiyonunun rolü belirsizliğini koruyor. Bu çalışma, papiller tiroid kanserli hastalarda preoperatif santral lenf nodu metastazı oluşumunu öngörmek için hazır preoperatif klinik özelliklere dayalı bir nomogram oluşturmayı amaçladı

Gereç ve Yöntemler: 2013-2022 tarihleri arasında bilateral total tiroidektomi yapılmış papillertiroid karsinomu tanılı hastalar tarandı ve 314 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, operasyon süresi, TSH, T3, T4 düzeyleri, glukoz/lenfosit oranları (GLR), patoloji raporlarındaki lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu ve boyun metastazı durumu retrospektif olarak taranarak not edildi. Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS 26.0 kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi. Parametrelerin prediktif değerleri için ROC analizi yapılarak hesaplandı.

Bulgular: Lenfovasküler invazyonda GLR değeri hesaplandığında invazyon olmayan grupta $61,21 \pm 39,77$ invazyon olan grupta ise $103,2 \pm 48$ bulundu, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,001$). Boyun metastazında GLR değeri non-metastatik grupta $66,12 \pm 43,6$, metastatik olan grupta ise anlamlı yüksek olacak şekilde $77,3 \pm 35,32$ bulundu ($p < 0,041$). Lenfovasküler invazyon ayırımı için en uygun GLR cut-off değeri %73,2 sensitivite, %82,4 spesifite ve %95,3 negatif prediktif değer ile 74,773 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Boyun metastazı ayırımı için en uygun GLR cut-off değeri %75 sensitivite, %63,8 spesifite ve %97,9 negatif prediktif değer ile 62,382 olarak bulunmuştur ($p = 0,003$).

Sonuçlar: Papiller tiroid kanserli hastalarda, yüksek preoperatif glukoz/lenfosit oranı, lenfovasküler invazyon ve santral lenf nodu metastazının bağımsız bir öngördürücüsüdür. Bu şekilde oluşturulan nomogram, bu hastalarda preoperatif merkezi lenf nodu metastazını daha iyi tahmin edebilir.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid kanseri, Glikoz, Lenfosit, Oran

Sorumlu Yazar*: Ertuğrul Gazi Alkurt, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Çepni, İnönü St. No:176, 19040 Merkez/Çorum, TÜRKİYE

E-posta: egalkurt@hotmail.com

ORCID:0000-0002-3044-5428

Doi: 10.18663/tjcl.1148122

Geliş Tarihi: 01.08.2022 Kabul Tarihi: 05.08.2022

Abstract

Aim: Preoperative detection of metastasis of central lymph nodes in papillary thyroid cancer is difficult. The role of routine or preventive central lymph node dissection in the treatment of papillary thyroid cancer remains unclear. This study aimed to create a nomogram based on ready-made preoperative clinical features to predict preoperative central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer.

Material and Methods: Patients diagnosed with papillary thyroid carcinoma who underwent bilateral total thyroidectomy between 2013-2022 were screened and included in the study. 314 patients were included in the study. Demographic data of the patients, TSH, T3, T4 levels, glucose/ lymphocyte ratios (GLR), lymphovascular invasion, capsule invasion, and neck metastasis in the pathology reports were retrospectively scanned and noted. All statistical analyzes were evaluated using IBM SPSS26.0. $p < 0.05$ values were considered significant. The predictive values of the parameters were calculated by performing an ROC analysis.

Results: GLR value was calculated in lymphovascular invasion, it was found 61.21 ± 39.77 in the non-invasion group and 103.2 ± 48 in the invasion group. A statistically significant difference was observed between the two groups ($p < 0.001$). In neck metastases, the GLR value was 66.12 ± 43.6 in the non-metastatic group and 77.3 ± 35.32 (70.58) in the metastatic group, which was significantly higher ($p < 0.041$). Lymphovascular invasion the optimal GLR cut-off value for differentiation was found to be 74,773, with 73.2% sensitivity, 82.4% specificity, and 95.3% negative predictive value ($p < 0.001$). Neck metastasis The optimal GLR cut-off value for differentiation was found to be 62,382 with 75% sensitivity, 63.8% specificity, and 97.9% negative predictive value ($p = 0.003$).

Conclusion: In patients with papillary thyroid cancer, a high preoperative glucose/lymphocyte ratio was an independent predictor of lymphovascular invasion and central lymph node metastasis. The nomogram thus generated can better predict preoperative central lymph node metastasis in these patients.

Keywords: Papillary thyroid cancer, Glucose, Lymphocyte, Ratio

Giriş

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin kanserdir ve insidansı son yıllarda dünya çapında keskin bir şekilde artmıştır [1]. Bu artıştan tiroid kanserlerinin tüm alt tiplerinin %80'ini oluşturan papillertiroid kanser (PTC) sorumludur [2]. PTC insidans artışına rağmen mortalitenin stabil kalması, artan tarama ve görüntüleme yöntemlerinden kaynaklanıyor olabilir [3].

PTC hastalarının %20-90'ında lenf nodu metastazı(LNM) görülür ve LNM, bölgesel nüks ile ilişkilidir [4-5]. PTC'de santral lenf nodlarının metastazının saptanması cerrahi öncesi zordur. Cerrahi rezeksiyon en etkili tedavidir ancak profilaktik santral lenf nodudisseksiyonunun (CLND) PTC'daki rolü tartışmalıdır [6-7]. CLND'li hastalarda postoperatifhipokalsemi oranları daha yüksektir [6,8]. Bu nedenle, düşük riskli hastaları CLND'den dışlamanın etkili bir yolunun belirlenmesi gereklidir.

Glikoz metabolizması ve sistemik inflamasyon, birçok malign tümörün agresifliği ve prognozu ile ilişkilidir. Beyaz kan hücreleri, lenfositler, nötrofiller, trombosit sayısı ve monositler gibi hematolojik belirteçlerin kan parametreleri ucuzdur ve çeşitli kanserlerin prognozlarını değerlendirmek için kolayca elde edilebilirler. Hematolojik göstergeler üzerine birçok

çalışma yayınlanmıştır. Bazı çalışmalarda glukoz-lenfosit oranının pankreas ve safra kesesi kanserleri için güvenilir bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir [9-10].

Bu çalışmanın amacı, kolay erişilebilir ve ucuz hematolojik göstergeler kullanarak papillertiroid kanserli hastalarda preoperatif santral lenf nodu metastazı oluşumunu tahmin etmek ve preoperatif klinik özelliklere dayalı bir nomogram oluşturulmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Grubu

Araştırmamız Hitit Üniversitesi Lokal Etik Kurulu tarafından 2022-60 sayılı kararla onaylandıktan sonra geriye dönük ve kesitsel olarak yapılmıştır. Veriler hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları incelenerek toplandı. Çalışma Helsinki İlkeler deklarasyonuna uyularak gerçekleştirildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu ameliyat öncesi imzalatıldı.

2013-2022 tarihleri arasında Genel Cerrahi A.B.D. tarafından bilateral total tiroidektomi veya bilateral total tiroidektomi ve lenf nodu disseksiyonu yapılmış papiller tiroid karsinomu tanımlı hastalar tarandı ve 314 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri aşağıdaki gibiydi:

- 1) Eksik kliniko-patolojik özellikler.
- 2) Patolojisi PTC dışı tiroid kanserleri.
- 3) Hematolojik ve onkolojik hastalığı olanlar
- 4) 18-yaş altı hastalar
- 5) Enfeksiyon veya diğer inflamasyon öyküsü olan hastalar

Labaratuvar Sonuçlarının Değerlendirmesi

Hastaların yaşı, cinsiyeti, operasyon süresi, yatış zamanındaki serum glukoz, lenfosit, TSH, T3, T4 düzeyleri, patoloji raporlarındaki lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu ve boyun metastazı durumu geriye dönük olarak arşiv sisteminden taranarak elde edilmiştir. Glikoz lenfosit oranı (GLR) yatışta alınmış değerlerden hesaplanarak çalışmaya eklendi. GLR hesaplama formülü şu şekildeydi: $GLR = \text{glikoz sayısı} / \text{lenfosit sayısı}$.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows programı kullanıldı (versiyon 26; IBM Corp. Armonk, N.Y., ABD). Kategorik değişkenler için, sayılar ve yüzdelere kullanılarak tanımlayıcı istatistikler sağlandı sayısal değişkenler parantez içinde ortalama, standart sapma ve medyan ile rapor edildi. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler, veri dağılımına uygun olarak Pearson veya Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. İki bağımsız grup için araştırma grupları tarafından sayısal ölçümlerin karşılaştırılması, veri dağılımına uygun olarak yalnızca yaş için iki örneklili t testi ile değerlendirildi.

Ameliyat süreleri, TSH, sT3, sT4, glukoz, lenfosit düzeyleri Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler olan cinsiyet ve boyun diseksiyonu araştırma gruplarına göre oran karşılaştırmaları Ki-kare ve Fisher kesin testleri ile bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olan değişkenlerin ayırt ediciliğini belirtmek için ROC eğrisi kullanıldı ve belirteçler için cut-off değerleri, altındaki alan ve Youden indeksi kullanılarak bulundu. Bu cut-off değerleri için duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk değerleri hesaplandı. Odds oranı değerleri cut-off'lara göre hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi açısından $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 314 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 64 tanesi (20,38%) erkek, 250 tanesi (79,62%) kadındı. Ortalamayaş $48,94 \pm 13,15$ (49) yıl olarak bulundu. Operasyon süresi ortalaması $116,92 \pm 35,31$ (115) olarak değerlendirildi.

Hastaların serum glukoz ortalaması $115,24 \pm 44,45$ (100) bulundu, serum lenfosit düzeyleri $2 \pm 0,69$ (1,9) $10^9/dL$ olarak hesaplandı. Tiroid fonksiyon testlerine bakıldığında TSH ortalaması $4,47 \pm 14,4$ (1,34), T3 ortalaması $2,48 \pm 1,12$ (2,65), T4 ortalaması $1,36 \pm 1,1$ (1,24) seviyelerindeydi.

Tüm grubun hesaplanan GLR ortalaması $66,69 \pm 43,24$ (55,42) olarak bulundu. Hastaların 41'inde (13,06%) lenfovasküler invazyon (LVI), 60'ında (19,11%) kapsül invazyonu, ve 16'sında (5,10%) boyun lenf nodu metastazı izlendi (Tablo-1).

Lenfovasküler İnvazyon

Hastalar lenfovasküler invazyon varlığına göre iki gruba ayrıldığında cinsiyet ve yaş dağılımlarında iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (sırasıyla $p=0,573$ ve $p=0,836$). Operasyon süreleri açısından değerlendirildiklerinde invazyon olmayan grubun ortalama operasyon süresi $114,61 \pm 30,64$ (112) dk iken LV invazyon varlığında vakaların ortalaması istatistiki anlamlı farklılık olacak şekilde artarak $132,32 \pm 55,58$ (120) dk sürmekteydi ($p=0,048$).

Gruplardaki hastaların serum değerleri incelendiğinde invazyon görülmeyen grubun serum glukoz ortalaması $110,63 \pm 40,31$ (99), LVI olan grubun ortalaması $145,95 \pm 57,44$ (129) olarak bulundu, anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,001$). İki grubun lenfosit değerleri ortalamaları LVI invazyon olmayan hastalarda $2,08 \pm 0,7$ (1,97) LVI olan hastalarda ise anlamlı düşüş gösterecek şekilde $1,48 \pm 0,29$ (1,54) olarak bulundu ($p < 0,001$). Tiroid fonksiyon testleri açısından değerlendirme yapıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık gözlemlenemedi (TSH, T3 ve T4 sırasıyla $p=0,259$, $p=0,724$, $p=0,219$). İki grubun da GLR değeri hesaplandığında invazyon olmayan grupta $61,21 \pm 39,77$ (51,68) invazyon olan grupta ise $103,2 \pm 48$ (96,99) bulundu, iki grup arasında istatistiki anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,001$) (Tablo-1).

Kapsül İnvazyonu

Hastalar kapsül invazyonu varlığına göre iki gruba ayrıldığında LVI'daki gibi cinsiyet ve yaş dağılımlarında iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla $p=0,132$ ve $p=0,410$). Operasyon süreleri açısından değerlendirildiklerinde kapsül invazyonu olmayan grubun ortalama operasyon süresi ile kapsül invazyonu olan grubun ortalaması arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,521$).

Kapsül invazyonu olan ve olmayan gruplardaki hastaların serum glukoz ve lenfosit değerleri incelendiğinde iki grubun ortalamalarının birbirinden ve tüm grup ortalamasından istatistiki anlamlılık gösterecek şekilde farklı olmadığı gözlemlendi (sırasıyla $p=0,230$, $p=0,241$). Tiroid fonksiyon testleri değerlendirmesinde de iki grup arasında anlamlı farklılık gözlemlenemedi (TSH, T3 ve T4 sırasıyla $p=0,832$, $p=0,594$, $p=0,181$). Kapsül invazyonu olan ve olmayan grupların GLR değeri ortalamaları arasında da istatistiki anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,218$) (Tablo 1).

Boyun Metastazı

Hastalar boyun metastazı varlığına göre iki gruba ayrıldığında yine önceki gruplarda olduğu gibi cinsiyet ve yaş dağılımlarında

Tablo 1. Çalışmadaki Hastaların demografik verileri, lenfovasküler, lenfovasküler, kapsül invazyonu ve boyun metastazı durumları

Veriler	Tüm Hastalar (n=314)	Lenfovasküler invazyon		P değeri	Kapsül invazyonu		P değeri	Boyun Metastazı		P değeri
		İnvazyon yok	İnvazyon var		İnvazyon yok	İnvazyon var		Metastaz yok	Metastaz var	
Cinsiyet	Erkek	57 (20,88%)	7 (17,07%)	0,573	56 (22,05%)	8 (13,33%)	0,132	59 (19,80%)	5 (31,25%)	0,268
	Kadın	216 (79,12%)	34 (82,93%)		198 (77,95%)	52 (86,67%)		239 (80,20%)	11 (68,75%)	
Yaş, yıl	48,94±13,15 (49)	49±13,13 (49)	48,54±13,41 (47)	0,836	49,24±13,3 (49)	47,68±12,49 (48)	0,410	49,06±13,25 (49)	46,75±11,28 (44,5)	0,494
Ameliyat süresi, dakika	116,92±35,31 (115)	114,61±30,64 (112)	132,32±55,58 (120)	0,048	114,9±28,82 (116)	125,48±54,4 (115)	0,521	115,14±32,24 (115)	150,19±64,74 (120)	0,029
Glikoz	115,24±44,45 (100)	110,63±40,31 (99)	145,95±57,44 (129)	<0,001	114,24±44,58 (100)	119,5±44,02 (105)	0,230	114,81±45,01 (100)	123,25±32,27 (116,5)	0,083
LY	2±0,69 (1,9)	2,08±0,7 (1,97)	1,48±0,29 (1,54)	<0,001	2,01±0,68 (1,92)	1,97±0,72 (1,8)	0,441	2,02±0,69 (1,92)	1,78±0,54 (1,65)	0,132
TSH	4,47±14,4 (1,34)	4,13±12,64 (1,32)	6,74±23,02 (1,55)	0,259	5,1±15,93 (1,33)	1,82±1,59 (1,34)	0,832	4,6±14,77 (1,33)	2,03±1,9 (1,64)	0,687
T3	2,48±1,12 (2,65)	2,47±1,13 (2,59)	2,49±1,08 (2,93)	0,724	2,47±1,17 (2,57)	2,5±0,89 (2,87)	0,594	2,48±1,12 (2,61)	2,49±1,05 (2,96)	0,729
T4	1,36±1,1 (1,24)	1,38±1,17 (1,24)	1,23±0,37 (1,19)	0,219	1,39±1,21 (1,24)	1,23±0,28 (1,19)	0,181	1,37±1,13 (1,24)	1,11±0,29 (1,12)	0,024
GLR	66,69±43,24 (55,42)	61,21±39,77 (51,68)	103,2±48 (96,99)	<0,001	66,07±44,76 (55,22)	69,31±36,33 (58,13)	0,218	66,12±43,6 (54,52)	77,3±35,32 (70,58)	0,041
Lenfovasküler invazyon	41 (13,06%)									
Kapsül invazyonu	60 (19,11%)									
Boyun Metastazı	16 (5,10%)									

LY: Lenfosit sayısı; TSH: Tiroid Stimüle edici hormon; GLR: Glikoz/Lenfosit oranı

Tablo 2. Tanısal verilerin kesme değerleri

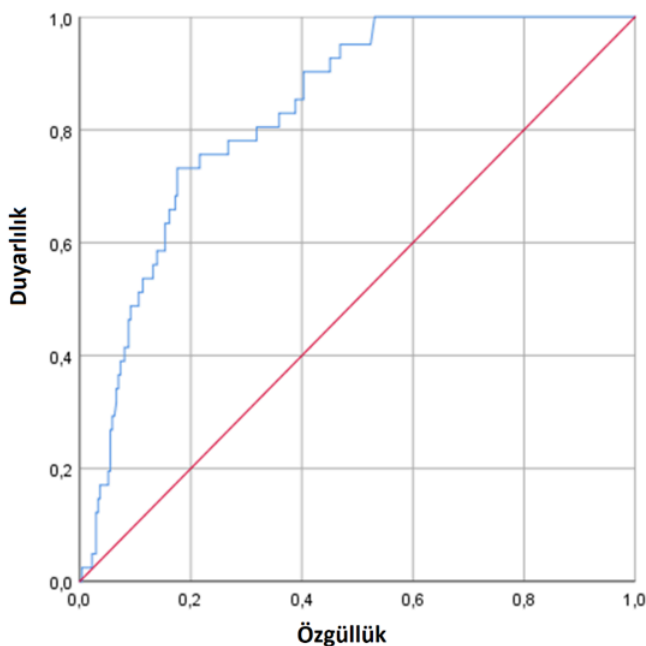
Veriler	Kesme Değeri	Tanı Değerleri			ROC Eğrisi			Odds değeri				
		Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV	Yüzde	Alan (SE)	%95 CI	P değeri	Odds değeri	%95 CI	P değeri
LVI için GLR	74,773	73,2%	82,4%	38,5%	95,3%	81,2%	0,832 (0,028)	0,777-0,887	<0,001	12,784	5,911-27,278	<0,001
Metastaz için GLR	62,382	75,0%	63,8%	10,0%	97,9%	64,3%	0,652 (0,070)	0,514-0,790	0,040	5,278	1,661-16,768	0,003

GLR: Glikoz/Lenfosit oranı; LVI: Lenfovasküler invazyon

iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla $p=0,268$ ve $p=0,494$). Operasyon süreleri açısından değerlendirildiklerinde beklendiği üzere invazyon olmayan grubun ortalama operasyon süresi anlamlı olarak $115,14\pm 32,24$ (115) ile daha kısa iken boyun lenf nodu metastazı olan hastaların ortalaması $150,19\pm 64,74$ (120) dk ile daha uzundu ($p=0,029$).

Boyun metastazı olan ve olmayan gruplardaki hastaların serum glukoz değeri incelendiğinde sırasıyla $123,25\pm 32,27$ (116,5) ve $114,81\pm 45,01$ (100) olarak gözlemlendi, boyun metastazı olan grubun glukoz ortalaması daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenemedi ($p=0,083$). Serum lenfosit ortalamaları arasında birbirine yakın olmasına rağmen anlamlı farklılık mevcut değildi ($p=0,132$). TSH ve T3 değerlendirmesinde de iki grup arasında anlamlı farklılık gözlemlenemedi (sırasıyla $p=0,687$, $p=0,729$). Ancak T4 düzeyleri incelemesinde metastaz olmayan grubun $1,37\pm 1,13$ (1,24) ortalaması metastatik grubun $1,11\pm 0,29$ (1,12) ortalamasından anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,024$). İki grubun da GLR değeri hesaplandığında non-metastatik grupta $66,12\pm 43,6$ (54,52) metastatik olan grupta ise anlamlı yüksek olacak şekilde $77,3\pm 35,32$ (70,58) bulundu ($p<0,041$) (Tablo-1).

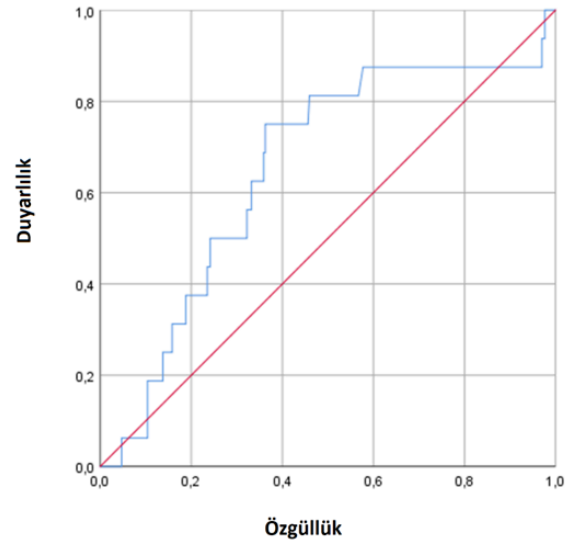
Lenfovasküler invazyon olan ve olmayan grupların birbirinden ayrılabilmesi için en uygun GLR değeri ROC eğrisi altında kalan alan ve Youden indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. LV invazyon ayrımı için en uygun GLR cut-off değeri %73,2 sensitivite, %82,4 spesifite ve %95,3 negatif prediktif değer ile 74,773 olarak bulunmuştur (OR 12,784, CI%95 5,911-27,278, $p<0,001$) (Şekil 1).



Şekil 1. LV invazyon ayrımı için roc eğrisi

Boyun metastazı varlığını değerlendirmek için en uygun GLR değeri de aynı şekilde ROC eğrisi altında kalan alan ve Youden

indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Boyun metastazı ayrımı için en uygun GLR cut-off değeri %75 sensitivite, %63,8 spesifite ve %97,9 negatif prediktif değer ile 62,382 olarak bulunmuştur (OR 5,278, CI%95 1,661-16,768, $p=0,003$) (Şekil 2).



Şekil 2. Boyun metastazı varlığını ayrımı için roc eğrisi Tartışma

Günümüzde cerrahlar, PTC hastaları için radikal tiroid kanseri cerrahisinde santral boyun bölgesindeki lenf düğümlerinin önleyici diseksiyonunu rutin olarak yapmaktadırlar [7] ancak önleyici CLND, postoperatif hipokalsemi riskinin ve diğer risklerin artmasına neden olabilir [6,8]. Etkili klinik uygulama için ameliyattan önce koruyucu CLND'ye ihtiyaç duymayan hastaların nasıl doğru bir şekilde belirleneceği ele alınmalıdır. İnflamasyon ile kanser arasındaki olası bağlantıyı ilk olarak Rudolf Virchow önerdi [11]. Dahasonrayapılan çalışmalarda, enflamasyonun, özellikle hücre proliferasyonu, anjiyogenez, invazyon ve uzak metastaz olmak üzere, tümörün tüm yönleriyle ilgili olduğu bulundu [12-14]. Lenfositler, humoral immünite ve hücrel anti-tümör immün yanıtta anahtar immün hücrelerdir [15].

F-KB 31 gibi çalışmalara göre hiperglisemi hücre içi glikozda artışa neden olur. Ancak NF-KB'nin tiroid neoplazisine neden olan proliferatif ve anti-apoptotik sinyal yollarını kontrol etme yeteneği nedeniyle tiroid kanserinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [16]. Han JM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma glukozu seviyeleri artan tiroid kanseri riski ile bağlantılı bulundu [17]. Ulmer H ve arkadaşları da plazma glukoz seviyesi ile tiroid kanser arasında benzer sonuçlara ulaştı [18].

Glukoz-lenfosit oranının (GLR) birçok kanserin prognozu belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Zhong ve arkadaşları pankreas kanseri hastalarında GLR'nin prognozu ve ortalama genel sağkalımı belirlemede etkili olduğunu gösterdi [9].

Navarro ve arkadaşları safra kesesi kanserlerinde GLR'nin prognostik bir belirteç olduğunu öne sürdü [10]. Ancak GLR'nin PTC'deki rolüne ilişkin bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile ilk kez PTC hastalarında preoperatif GLR'nin lenf nodu metastazı insidansını öngörebileceğini gösterdik.

Ancak çalışmamızın da bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışma retrospektif bir tasarıma sahiptir ve bazı seçim yanlılıkları olabilir. Örnek boyutu yeterince büyük değildi ve modelimizi daha fazla doğrulamak için daha fazla örnek gerekebilir. Gelecekte, bu hastaların yararına klinik karar vermede sağlam bir teorik temeli kolaylaştırmak için CLNM ve lenf nodu metastazını daha iyi tahmin etmek için daha hassas göstergeler olacağını umuyoruz.

Sonuçlar

Sonuç olarak, GLR'nin PTC bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu. Önerilen nomogramımız, iyi duyarlılık ve özgüllüğün faydalarını gösteren ameliyat öncesi CLNM'yi tahmin etmek için kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2019; 69(1): 7-34.
2. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in the cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *Jama*, 2017; 17(13): 1338-48.
3. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*; 2006; 295(18): 2164-67.
4. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1990; 19(3): 545-76.
5. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; 90(10): 5723-29.
6. Wang TS, Sosa JA. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer—recent advances and future directions. *Nature Reviews Endocrinology* 2018; 14(11): 670-83.
7. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Annals of surgery* 2007; 246(3): 375.
8. Calò PG, Medas F, Conzo G et al. Intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery: Is the two-staged thyroidectomy justified? *International Journal of Surgery* 2017; 41: 13-20.
9. Zhong A, Cheng CS, Kai J, Lu R, Guo, L. Clinical significance of glucose to lymphocyte ratio (GLR) as a prognostic marker for patients with pancreatic cancer. *Frontiers in Oncology* 2020; 10: 520330.
10. Navarro J, Kang I, Hwang HK, Yoon DS, Lee WJ, Kang CM. Glucose to lymphocyte ratio as a prognostic marker in patients with resected pT2 gallbladder cancer. *Journal of Surgical Research*, 2019; 240: 17-29.
11. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-45.
12. Jayatilake KM, Hulett MD. Heparanase and the hallmarks of cancer. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 453.
13. Kwon J, Bakhoun SF. The Cytosolic DNA-Sensing cGAS-STING Pathway in Cancer. *Cancer Discov.* 2020; 10(1): 26-39.
14. Mantovani A. Cancer: inflammation by remote control. *Nature.* 2005; 435: 752-753.
15. Goeppert B, Frauenschuh L, Zucknick M et al. Prognostic impact of tumour-infiltrating immune cells on biliary tract cancer. *British journal of cancer* 2013; 109(10): 2665-74.
16. Pacifico F, Leonardi A. Role of NF- κ B in thyroid cancer. *Molecular and cellular endocrinology* 2010; 321(1): 29-35.
17. Han JM, Kim TY, Jeon MJ et al. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(6): 879-86.
18. Ulmer H, Borena W, Rapp K et al. Serum triglyceride concentrations and cancer risk in a large cohort study in Austria. *British Journal of Cancer* 2009; 101(7): 1202-06.

To cite this article: Mola S, Deniz G, Yasar E, Kurtbeyoglu S, Yildirim A, Celikten EA. Our Carotid Endarterectomy Experiences with Regional Anesthesia. Turk J Clin Lab 2022; 4: 540-544.

■ Original Article

Our Carotid Endarterectomy Experiences with Regional Anesthesia

Rejyonel Anestezi Altında Karotis Endarterektomi Tecrübemiz

Serkan MOLA*¹ , Gokay DENİZ¹ , Emre YASAR² , Seda KURTBEYOGLU³ , Alp YILDIRIM¹ ,
Ece Ayla CELIKTEN¹ 

¹Department of Cardiovascular Surgery, Ankara City Hospital, Turkey

²Department of Cardiovascular Surgery, Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training Research Hospital, Turkey

³Department of Anesthesiology, Ankara City Hospital, Turkey

ABSTRACT

Aim: Carotid endarterectomy is a standard revascularization option for carotid atherosclerosis. Regional anesthesia for carotid endarterectomy has become a preferred anesthesia technique in lots of centers. In this study, we present our carotid endarterectomy experiences with regional anesthesia.

Material and Methods: From 2019 to 2022, 271 patients who underwent carotid endarterectomy with regional anesthesia in two centers were included. Retrospectively, patient data, demographical characteristics, comorbidities, and radiological imaging features were enrolled by searching the hospital database. The primary endpoint was to describe the outcomes.

Results: Of the 271 participants, 202 were male, and 69 were female. The mean age was 65.3±10.2. General anesthesia was maintained for two patients due to inadequate patient collaboration. The average operation time was 52±8.9 minutes. The mean X-clamp time was 14±2.5 minutes, and the patient stayed in the intensive care unit for an average of 14±2 hours. The most common postoperative complication was bleeding (n=8). No cranial nerve damage was observed. There was no procedural death. Patients were discharged within an average of 5 days.

Conclusion: Regional anesthesia can be safely performed for carotid endarterectomy. Considering patient preference and compliance, regional anesthesia is the first option for carotid endarterectomy operations in our routine.

Keywords: carotid artery stenosis, carotid endarterectomy, regional anesthesia

Correspondence Author*: Serkan Mola, Ankara City Hospital, Universities, Bilkent Blvd. 1, 06800 Cankaya/Ankara

e-mail: srkn.mola@gmail.com

Orcid: 0000-0002-5526-5298

Doi: 10.18663/tjcl.1191932

Received: 20.10.2022 Accepted: 23.11.2022

Öz

Amaç: Karotis endarterektomi, karotis aterosklerozu için standart bir revaskülarizasyon seçeneğidir. Karotis endarterektomi için bölgesel anestezi birçok merkezde tercih edilen bir anestezi tekniği haline gelmiştir.

Bu çalışmada, bölgesel anestezi ile karotis endarterektomi deneyimlerimizi sunuyoruz.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2019-2022 yılları arasında iki merkezde rejyonel anestezi ile karotis endarterektomi uygulanan 271 hasta dahil edildi. Retrospektif olarak hasta verileri, demografik özellikler, komorbiditeler ve radyolojik görüntüleme özellikleri hastane veri tabanında taranarak kaydedildi. Birincil son nokta, sonuçları tanımlamaktır.

Bulgular: 271 katılımcının 202'si erkek, 69'u kadındı. Yaş ortalaması $65,3 \pm 10,2$ idi. Yetersiz hasta kooperasyonu nedeniyle iki hastaya genel anestezi uygulandı. Ortalama operasyon süresi $52 \pm 8,9$ dakika idi. Ortalama X-klemp süresi $14 \pm 2,5$ dakika olan hasta ortalama 14 ± 2 saat yoğun bakımda kaldı. Ameliyat sonrası en sık görülen komplikasyon kanamaydı ($n=8$). Kraniyal sinir hasarı gözlenmedi. Prosedürel bir ölüm olmadı. Hastalar ortalama 5 gün içinde taburcu edildi.

Sonuç: Karotis endarterektomi için rejyonel anestezi güvenle uygulanabilir. Hasta tercihi ve uyumu göz önüne alındığında rutinimizde karotis endarterektomi operasyonlarında rejyonel anestezi ilk seçeneğimizdir.

Anahtar Kelimeler: karotis arter stenozu, karotis endarterektomi, rejyonel anestezi

Introduction

In Europe, with a population of 715 million, 1.4 million people suffer a stroke yearly, and carotid artery atherosclerosis is one of the most important causes. The prevalence of extracranial carotid stenosis secondary to atherosclerosis in patients over 65 y/o ranges from 6% to 15%. Therefore, carotid endarterectomy (CEA) is the gold standard for the treatment(1, 2). The CEA procedure consists of painful steps, such as skin and subcutaneous tissue incisions and carotid artery exposure.

However, there are some difficulties in the neurological follow-up of the patient during general endotracheal anesthesia (GEA). These difficulties can be significantly overcome by preferring regional anesthesia (RA). Despite its negative aspects, such as requiring patient cooperation and some difficulties in pain control, RA is an excellent alternative to GEA due to its advantages, such as shortening the hospital stay and low risk of hemodynamic instability (3). However, the issue of which anesthesia method should be chosen in CEAs is still controversial.

In this retrospective study, we aimed to present the results of our CEA operations under RA.

Material and Methods

Between 2019-2022, 271 patients underwent CEA operations under RA in Ankara City Hospital and Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Education and Research Hospital. Local ethics committee approval and written

informed consent from all patients were obtained. In addition, patient's demographic characteristics, radiological imaging, and perioperative data were obtained retrospectively from the hospital database.

The indications for the operation were by the ESVS 2017 guideline, and the indications were based on duplex ultrasonography and computerized tomographic angiography measurements. Risk factors include diabetes mellitus, hypertension, smoking, hyperlipidemia, preoperative Cerebrovascular accident (CVA) history, coronary artery disease, peripheral artery disease, and preoperative drugs such as acetylsalicylic acid, clopidogrel, statin, and anticoagulant were obtained from demographic data. Radiological findings were evaluated. Operative parameters such as operation time, x-clamp time, shunt, and patch usage were recorded.

Premedication (Midazolam, 0.03 mg/kg) was administered to the patients at a dose that would not interfere with their preoperative neurological evaluations. During the operation, all patients underwent complete monitoring (electrocardiography, pulse oximetry, invasive radial arterial pressure monitoring).

While RA was applied to 269 patients, GEA was used in only two patients due to insufficient cooperation with RA. Our RA technique was a superficial cervical block. Minimal sedation (with dexmedetomidine, remifentanyl, and propofol) was administered to all patients at a dose that did not interfere with the neurological examination. In some patients, we applied local anesthesia during the skin incision.

Our surgical technique was endarterectomy and patch plasty or eversion CEA with the anterior approach. Neurological examination was performed at all stages of the operation, and near-infrared spectroscopy (NIRS) follow-up was performed.

In the postoperative period, the length of stay in the intensive care unit and hospital and complications were recorded.

SPSS v20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for data analysis. Data were given as mean±SD and percentage.

Results

Postoperative demographic data and medical treatment are given in Table 1. 202 (74.5%) of the patients were male. The mean age was 65.3±8.5.

	Percent
Male to female ratio	74.5
Mean age	65.3
Acetylsalicylic acid	92
Clopidogrel	65
Statin	72
Oral anticoagulant	21

Regional anesthesia was used in 269 of a total of 271 surgical procedures. Two patients were switched from RA to general anesthesia due to their inability to adapt to surgical positions and difficulties in patient cooperation. There were no neurological events in these patients.

Risk factors are given in Table 2. The most common of these was hypertension (84.2%). Seventeen surgeons performed the eversion endarterectomies, but 80.9% of all interventions belonged to two surgeons. The carotid shunt was used in 32 patients (11.9%) due to insufficient collateral flow. Of these, 37.5% had complete occlusion in one of the carotid arteries. Fourteen patients (43.7%) had severe bilateral carotid stenosis. A shunt was placed immediately in patients who were found to have ischemia in neurological examination and NIRS after carotid sciatica. Twelve patients lost consciousness, ten had confusion, five had dysarthria, and five had contra-lateral motor movement loss.

	Percent
Hypertension	84.2
Coronary artery disease	67.4
Diabetes mellitus type 2	57
Active smokers	23.1
Hyperlipidemia	68.2
Preoperative Cerebrovascular Accident History	5.1
Peripheral Artery Disease	38.4

Twenty-five of the thirty-two patients who received perioperative NIRS showed a 20% decrease in NIRS. The mean carotid X-clamp time was 18 ±3 minutes. The operative time (12.5 ± 3 minutes) was significantly shorter in patients with primary repair compared to other techniques (p < 0.001).

In carotid artery intervention, 123 (46.2%) primary repair, 111 (41%) patch plasty with Dacron patch, 22 (8%) patch plasty with an autogenous vein graft, 10 (3.4%) eversion CEA and 5 (1%), four bovine carotid artery graft was used. Eight (2.9%) patients underwent revision due to bleeding.

In the postoperative period, minor neurological events (dysarthria, facial palsy, and motor loss in the tongue) were observed in 10 (3.7%) patients. Transient ischemic attack (TIA) was seen in 9 (3.3%) patients. CVA was observed in 6 (2.2%) patients postoperatively in the first thirty days (Table 3).

Complications	Cases	
	No.	Percent
Vocal cord paralysis	4	1.4
Hematoma requiring reoperation	8	2.9
12th nerve palsy	6	2.2
Transient ischemic attack	9	3.3
Stroke	6	2.2

11 (4.6%) patients had a fatal or non-fatal myocardial infarction (MI). The average length of stay in the intensive care unit was 14 hours, and the average hospital stay was five days. In-hospital mortality occurred in 10 (3.7%) patients. The first thirty-day mortality rate was 5.2%. Concurrent cardiac surgery was performed with CEA in 25.6% of the patients. These patients first performed CEA with RA and open-heart surgery with GEA.

Discussion

Carotid artery stenosis due to atherosclerosis is responsible for 20% of strokes, an important cause of mortality and morbidity. This condition is most commonly caused by cerebral embolism, which consists of ulcerated plaques in the carotid artery. Therefore, early treatment of severe carotid artery stenosis is important. The NASCET study demonstrated the superiority of surgical treatment over medical therapy in patients with symptomatic carotid artery stenosis (4). Again, similar results were obtained in the ECST study, and surgical treatment was recommended for appropriate patients (5). However, surgical intervention has some complications, especially during the perioperative stroke. Continuous perioperative neurologic monitoring can limit these complications. RA enables real-time



cerebral monitoring and is a good alternative to CEA. Also, some advantages of RA are low shunt placement rates and a safe method for X-clamp intolerance (3). Although GEA is the most preferred type of anesthesia in CEA operations today, RA is widely used in our clinic due to these advantages. There are many studies in the literature on surgical treatment strategies.

Similarly, the effect of anesthesia technique on the success of surgical treatment was also investigated. Whether general endotracheal and RA are superior to each other is the main subject of the studies(3). GEA is a comfortable technique for patients and surgeons. It can be preferred, especially in patients with high anxiety and in patients who cannot tolerate surgery and cannot cooperate. However, the most significant disadvantage of this anesthesia technique is the difficulty in monitoring the neurological status of the patients. However, the neurological examination is possible in awake patients. In addition, RA affects hemodynamic stability and is less costly (6). In addition, RA prevents complications associated with unnecessary shunt use and shortens hospital stays(7). GEA is a comfortable technique for patients and surgeons. It can be preferred, especially in patients with high anxiety and in patients who cannot tolerate surgery and cannot cooperate. However, the most significant disadvantage of this anesthesia technique is the difficulty in monitoring the neurological status of the patients. However, the neurological examination is possible in awake patients. In addition, RA affects hemodynamic stability and is less costly(6). In addition, RA prevents complications associated with unnecessary shunt use and shortens hospital stays(7).

On the contrary, the need for shunt and cerebral monitoring in GEA are disadvantages of this technique in CEA operations. The arguments that reasonable ventilation control, which can be considered an advantage, provides a safe airway, increases surgical comfort, and offer better cerebral protection are still debated (8). A comprehensive meta-analysis highlights that the risk of stroke, TIA, cardiac, pulmonary, and vascular complications, and 30-day mortality are higher in general anesthesia than in RA (9). Many factors have been suggested regarding the use of shunts in CEA operations. Electroencephalography (EEG) recordings showed that cerebral perfusion decreased by more than 70% in contralateral occlusions and carotid stenosis, and shunt use was recommended in these cases (10). In CEA surgeries performed under RA, being awake is the best method of monitoring the adequacy of brain perfusion (8). Therefore, RA is a technique

that reduces unnecessary shunt use in CEA operations. A total of 32 shunts were used in our cases, and the use of the shunt was decided according to the perioperative neurological status. This resulted in a substantial reduction in strokes associated with shunts. Therefore, we think using RA techniques in our patient cohort reduces unnecessary shunt use.

Studies indicate that perioperative stroke or death risk is low in CEAs performed with RA (11, 12). However, other studies comparing general endotracheal and RA methods suggest no statistical difference. In these studies, the perioperative stroke risk in CEAs was reported to be 1.5-3% (13, 14). Our study found the 30-day CVA rate to be 2.5%.

Studies show that postoperative hypertension is reduced in patients who receive RA instead of general anesthesia (15). For example, hypertension was diagnosed in 84.2% of the patients in our cohort, and we observed that MI and mortality were reduced with RA thanks to blood pressure regulation in the intraoperative and postoperative periods.

The most crucial non-neurological complication in the postoperative period in CEA is MI. It is also the most common cause of postoperative death(16). Studies have reported that 30-80% of CEA patients have coronary artery disease. In our cohort, this rate was 67.4%. The incidence of less MI in CEAs performed with RA is consistent with our results (17). While MI was reported between 7-12% in patients who underwent CEA under GEA, it was 4.6% in our cases (18).

With RA, the postoperative recovery is faster, and the duration of intensive care and hospital stay is shorter(18). Therefore, in case of good patient cooperation with an experienced team, RA will be preferable to increase patient comfort and reduce the length of stay in hospital and intensive care units.

In our study, the average length of stay in the intensive care unit was less than one day, and the average hospital stay was five days. Although this period is shorter with GEA than with CEA, similar results have also been reported (7).

Conclusion

In conclusion, RA in CEA is a safe technique with acceptable complication rates. In addition, RA allows a healthier perioperative neurological follow-up. Although it contributes to shorter intensive care and hospital stays, a detailed preoperative evaluation and adequate patient enlightenment are essential for good patient cooperation.

References

1. Velz J, Esposito G, Wegener S, Kulcsar Z, Luft A, Regli L. [Diagnostic and Therapeutic Management of Carotid Artery Disease]. *Praxis (Bern 1994)*. 2020;109(9):705-23.
2. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):3-81.
3. Yilmaz F. Anesthesia Management for Carotid Endarterectomy: Review Article. *e-Journal of Cardiovascular Medicine*. 2019;7:50-9.
4. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial C, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-53.
5. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235-43.
6. Gomes M, Soares MO, Dumville JC, Lewis SC, Torgerson DJ, Bodenham AR, et al. Cost-effectiveness analysis of general anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA Trial). *Br J Surg*. 2010;97(8):1218-25.
7. Kim JW, Huh U, Song S, Sung SM, Hong JM, Cho A. Outcomes of Carotid Endarterectomy according to the Anesthetic Method: General versus Regional Anesthesia. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;52(6):392-9.
8. Zipfel J, Bantle SJ, Magunia H, Schlensak C, Neunhoeffler F, Schuhmann MU, et al. Non-Invasive Cerebral Autoregulation Monitoring During Awake Carotid Endarterectomy Identifies Clinically Significant Brain Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;60(5):647-54.
9. Harky A, Chan JSK, Kot TKM, Sanli D, Rahimli R, Belamaric Z, et al. General Anesthesia Versus Local Anesthesia in Carotid Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(1):219-34.
10. Tan TW, Garcia-Toca M, Marcaccio EJ, Jr., Carney WI, Jr., Machan JT, Slaiby JM. Predictors of shunt during carotid endarterectomy with routine electroencephalography monitoring. *J Vasc Surg*. 2009;49(6):1374-8.
11. Corson JD, Chang BB, Shah DM, Leather RP, DeLeo BM, Karmody AM. The influence of anesthetic choice on carotid endarterectomy outcome. *Arch Surg*. 1987;122(7):807-12.
12. Bergeron P, Benichou H, Rudondy P, Jausseran JM, Ferdani M, Courbier R. Stroke prevention during carotid surgery in high risk patients (value of transcranial Doppler and local anesthesia). *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1991;32(6):713-9.
13. Rerkasem A, Orrapin S, Howard DP, Nantakool S, Rerkasem K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10:CD000126.
14. Grieff AN, Dombrowskiy V, Beckerman W, Ventarola D, Truong H, Huntress L, et al. Anesthesia Type is Associated with Decreased Cranial Nerve Injury in Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg*. 2021;70:318-25.
15. Scuderi PE, Prough DS, Davis CH, Jr., Balestrieri FJ, McWhorter JM, Howard G. The effects of regional and general anesthesia on blood pressure control after carotid endarterectomy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1989;1(1):41-5.
16. Gabelman CG, Gann DS, Ashworth CJ, Jr., Carney WI, Jr. One hundred consecutive carotid reconstructions: local versus general anesthesia. *Am J Surg*. 1983;145(4):477-82.
17. Mendonca CT, Fortunato JA, Jr., Carvalho CA, Weingartner J, Filho OR, Rezende FF, et al. Carotid endarterectomy in awake patients: safety, tolerability and results. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(4):574-80.
18. Peitzman AB, Webster MW, Loubeau JM, Grundy BL, Bahnson HT. Carotid endarterectomy under regional (conductive) anesthesia. *Ann Surg*. 1982;196(1):59-64.

To cite this article: Gursoy E. Miyokardit hastalarının genel özellikleri ve 10 yıllık mortalite sonuçları: Retrospektif gözlemsel çalışma. Turk J Clin Lab 2022; 4: 545-550.

■ Orijinal Makale

Miyokardit hastalarının genel özellikleri ve 10 yıllık mortalite sonuçları: Retrospektif gözlemsel çalışma

General characteristics and long-term follow-up results of patients with myocarditis: A retrospective observational study

Erol Gürsoy* 

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Miyokardit, sistolik fonksiyonları etkileyebilen inflamatuvar bir miyokart hastalığıdır. Miyokardit geçiren hastaların uzun dönem takibine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Genç yaş miyokardit hastalarının genel özelliklerini, kardiyak manyetik rezonans (KMR) özelliklerini ve uzun dönem takip sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve yöntemler: Miyokardit geçiren genç hastalar geriye dönük dosya taraması ile tespit edildi. Miyokardit geçiren hastaların başvuru, takip ve görüntüleme sonuçları incelendi. Birincil sonuç ölüm olarak belirlendi.

Bulgular: 2009-2013 yılları arasında hastanemize miyokardit tanısı ile toplam 78 hasta başvurdu. Hastaların çoğu, erkekti(%94,87), ortalama yaş 27,43'tü. Medyan takip süresi 118 aydı ve genel mortalite %1,28(1 hasta) idi. 10 hastada ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50'nin altında miyokardit teşhisi koyuldu. 3 hasta fulminan miyokardit ile başvurdu. Çoğu hasta başvuru anında elektrokardiyografik değişiklikler sergiledi, en yaygın olanı ST elevasyonu (%52,5) idi. 78 hastanın tamamına KMR uygulandı ve geç kontrastlanma izlenerek miyokardit ile uyumlu bulgular saptandı. KMR bulgularında MREF %54,82 olarak saptandı. Tutulum tipinde en sık mixed tipte tutulum izlendi. Midmiyokardiyal tutulumun subepikardiyal tutulumla kıyasla daha fazla olduğu gözlemlendi (sırasıyla %38,5 ve %15,4).

Sonuçlar: Genç yaş miyokarditli hastaların sağkalım ve iyileşme açısından genel olarak prognozu iyidir.

Anahtar kelimeler: Miyokardit, Fulminan Miyokardit, Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Sorumlu Yazar*: Erol Gürsoy, Dr. Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-posta: drerolgursoy@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9661-7878

Doi: 10.18663/tjcl.1142767

Geliş Tarihi: 09.07.2022 Kabul Tarihi: 22.11.2022

ABSTRACT

Aim: Myocarditis is an inflammatory myocardial disease that can affect systolic functions. There are limited data on long-term follow-up of patients with myocarditis. To evaluate the general characteristics, cardiac magnetic resonance (CMR) characteristics and long-term follow-up results of young patients with myocarditis.

Material and methods: Young patients with myocarditis were identified by retrospective file scanning. Application, follow-up and imaging results of patients with myocarditis were reviewed. Myocarditis was diagnosed in 10 patients with an ejection fraction (EF) below 50%. The primary outcome was determined as death.

Results: A total of 78 patients were admitted to our hospital with the diagnosis of myocarditis between 2009 and 2013. Most of the patients were male (94.87%), mean age was 27.43 years. Median follow-up was 118 months and overall mortality was 1.28% (1 patient). 3 patients presented with fulminant myocarditis. A high proportion of patients exhibited electrocardiographic changes at presentation, the most common being ST elevation (52.5%). CMR was performed in all 78 patients, and findings consistent with myocarditis were detected, with late contrast enhancement. In CMR findings, MREF was 54.82%. In the type of involvement, the most common type of involvement was mixed type. Midmyocardial involvement was observed to be higher than subepicardial involvement (38.5% and 15.4%, respectively).

Conclusions: The prognosis of young patients with myocarditis is generally good in terms of survival and recovery.

Keywords: Myocarditis, Fulminant Myocarditis, Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Giriş

Miyokardit, sistolik fonksiyonları etkileyebilen ve ventriküler aritmiler nedeniyle hayatı tehdit edebilecek risk oluşturan inflamatuvar bir miyokart hastalığıdır. Sporcularda önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir ve dilate kardiyomiyopatiye yol açabilir [1, 2]. Miyokarditin klinik prezentasyon spektrumu geniştir. Zayıf belirti ve semptomlarla seyredabilen subakut prezentasyondan, hızla ilerleyen bir seyir ve hemodinamik bozulma ile seyreden fulminan miyokardite varacak klinikte gözlenebilir. [3]. Akut/subakut miyokarditli hastaların prognozu, klinik semptomlara ve duvar hareket kusurunun yaygınlığına göre değişir [4, 5]. Fulminan miyokardit, genellikle teşhis edilmesi zor olan ve nadir görülen bir formudur. Miyokarditin bu farklı formuna ilişkin veriler, bu hastaların kısa ve uzun vadeli prognozları ile ilgili farklılıklar içeren nispeten küçük vaka serilerine dayanmaktadır [6]. Miyokarditli hastaların uzun süreli takibine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.

Miyokardiyal fibrozis tanısında endomiyokardiyal biyopsi halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Miyokardın yamalı tutulumu yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Son yıllarda KMR görüntüleme, yüksek uzamsal çözünürlüğü ve tüm kardiyak yapıların (miyokart, kapaklar, perikard, büyük damarlar) kapsamlı görselleştirilmesine ve doku karakterizasyonuna izin veren çok düzlemli yeteneği nedeniyle özel bir tanı aracı olarak ortaya çıkmıştır [7-9]. Ayrıca, gadolinyum kullanımı ile kontrastlı görüntüleme, KMR'nin tanısız verimini artırmıştır [10].

Bu çalışmada, miyokardit geçiren hastaların 10 yıllık takip sonuçlarını araştırmak amaçlandı. Ayrıca miyokardit hastalarının klinik prezentasyon, laboratuvar, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve KMR özelliklerini tanımlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

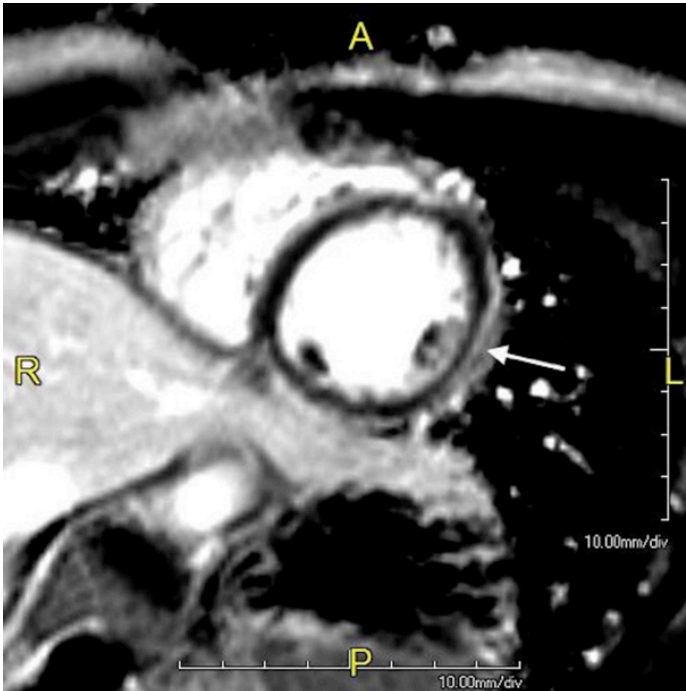
Çalışma popülasyonu

Göğüs ağrısı nedeniyle ileri değerlendirme için enstitümüze sevk edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Ayrıntılı klinik değerlendirme, 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG), 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografi ve koroner anjiyografi dahil olmak üzere hastaların verileri tıbbi çizelgelerde gösterildi. Miyokardit tanısı klinik şüphe ve bulgularla konuldu. Miyokart duvarının orta miyokardiyal ve/veya epikardiyal alt tabakasında yer alan KMR'de geç kontrastlanma olan hastalar bu çalışmaya dahil edildi (Şekil 1A ve 1B). Dışlama kriterleri şu şekildeydi: Koroner arterlerin dağılımına karşılık gelen değişen derecelerde transmural genişleme ile subendokardiyumu içeren iskemik tip geç kontrastlanma, iskemik veya iskemik olmayan dilate kardiyomiyopati, atriyal fibrilasyon, yetersiz veya eksik EKG verileri, hipertrofik kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopati, şüpheli infiltratif kalp hastalığı veya diğer spesifik kardiyomiyopatiler, kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı, KMR kontrendikasyonu (klostrofobi, kalp kapakçık protezleri, kalp pili, ICD ve metalik klipsler) ve tahmini glomerüler filtrasyon ile kronik böbrek yetmezliği < 30 mL/dk hızı. Toplam 153 KMR görüntüsü analiz edildi.

Yukarıdaki kriterleri karşılayan 75 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 78 hasta alındı. Enstitümüz yerel etik kurulu çalışma protokolünü onayladı.



Şekil 1A: KMR, midmiyokardiyal geç gadolinyum kontrast tutulumu



Şekil 1B: KMR, subepikardiyal geç gadolinyum kontrast tutulumu

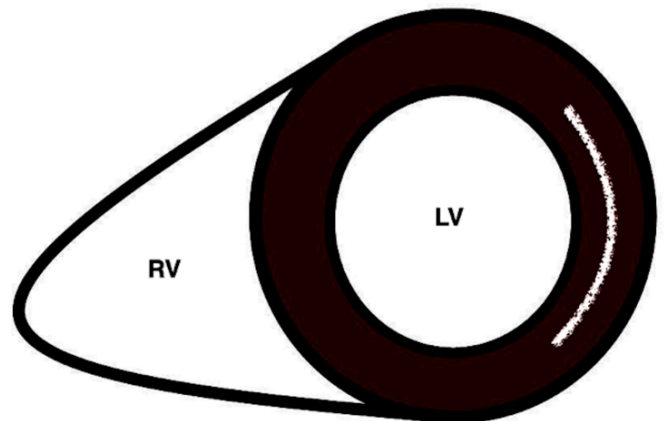
KMR protokolü ve görüntü analizi

KMR görüntüleme, 6 kanallı "body-array coil" alıcılı kullanılarak 1.5T tarayıcılı (Symphony; Siemens, Erlangen, Almanya) cihaz

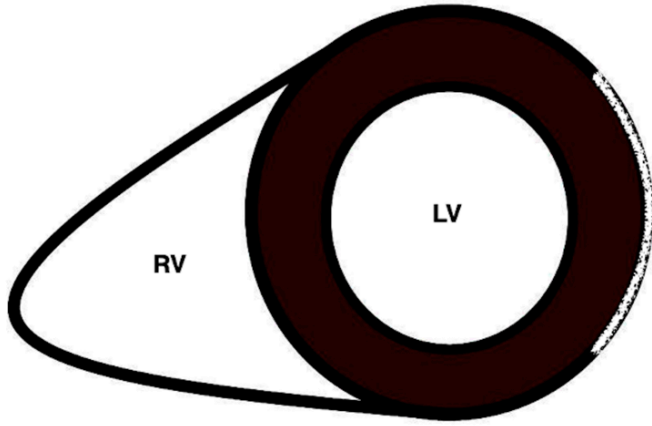
ile yapıldı. Nefes tutma sine KMR görüntüleri, retrospektif elektrokardiyografi (EKG) aracılı "steady-state free-precession" (SSFP) "true fast" imajları kullanılarak alındı.

Sine KMR görüntüleri vertikal, horizontal- uzun aks ve kısa aks olarak tüm sol ventrikülü kapsayacak şekilde alındı. Tipik görüntüleme parametreleri olarak TR/TE 3.05/1.3 ms, flip 80 derece açı, 192 x 192 matriks and 240-340 mm görüş alanı kullanıldı. Kesit kalınlığı 8 mm and kesitler arası uzaklık %20 (2 mm) olarak belirlendi. 0.1 mmol/kg 0.5M gadolinyum kontrast ajan enjeksiyonundan 8-10 dk sonra "Late Gadolinium Enhancement" (LGE) imajları alındı. LGE imajları sine imajları ile aynı pencerelerde "phase sensitive inversion-recovery" (PSIR) sekansı kullanılarak alındı. Tipik imaj parametreleri olarak TR/TE 28/4.8 ms, flip 25 derece, 256 x 256 matriks, and 240-340 mm görüş alanı kullanıldı. Kesit kalınlığı 8 mm and kesitler arası uzaklık %20 (2 mm) olarak seçildi. İnversiyon süresi (TI) scout görüntülerinde (200 – 330 ms) normal miyokardın sinyal yoğunluğunu sıfırlayacak şekilde optimize edildi.

KMR görüntüleri, deneyimli bir kardiyovasküler radyolog tarafından değerlendirildi. LGE varlığı görsel olarak değerlendirildi ve LGE tutulumu mid-miyokardiyal ve/veya subepikardiyal olarak belirlendi (Şekil 2A ve 2B). Sol ventriküldeki LGE tutulumunun miktarını tahmin etmek için standart 17 segmentli modele dayalı görsel puanlama yöntemi kullanıldı. Bu yöntemin hem iskemik hem de iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde LGE miktarını tahmin etmede hızlı ve doğru olduğu çalışmalarda gösterilmiştir[11-13]. LGE tutulum miktarı, ilgili her segmentin puanlarının toplamı olarak ifade edildi. Sol ventrikül fonksiyonel parametreleri (EF, EDV, ESV) standart yazılım (ARGUS, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) ile hesaplandı.



Şekil 2A: KMR, midmiyokardiyal geç gadolinyum kontrast tutulumu



Şekil 2B: KMR, subepikardiyal geç gadolinyum kontrast tutulumu

İstatistiksel analiz

Veriler Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılımlar için test edildi. Normal dağılıma dahil sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ve kategorik değişkenler yüzde olarak tanımlandı. Tüm hesaplamalar ve istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Chicago, Illinois, ABD) sürüm 20 kullanıldı."

Sonuçlar

Mayıs 2009 ile Aralık 2014 tarihleri arasında perimiyokardit veya miyokardit tanısıyla hastaneden taburcu edilen 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların çoğunluğu erkekti (%94,87) (Tablo 1). Ortalama yaş 27,43 idi ($27,43 \pm 6,11$). 2 (%2,56) hastanın önceden miyokardit öyküsü vardı ve 41'i (%52,56) halen veya daha önce sigara içiyordu. Hastaların çoğunda ateş (%55,1) vardı ve başvuru anında neredeyse üçte ikisinde (%65,4) plöritik göğüs ağrısı vardı. Hastaların yarısı (%52,5) akut koroner sendromu andıran bir klinik tablo ile başvurdu. 41 hasta (%52,56) yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonundan ve 19 hasta (%24,35) yakın zamanda akut gastroenterit atağından muzdaripti. Hastaların çoğu New York Kalp Derneği (NYHA) Fonksiyonel Sınıf I'de başvurdu. 10 hastada EF %50'nin altında miyokardit tespit edildi. Çoğu hasta başvuru anında elektrokardiyografik değişiklikler sergiledi, en yaygın olanı ST elevasyonu (%52,5) idi (Tablo 2). Hastaların çoğunda (%87,17) başvuru anında normal LV sistolik işlevi vardı ve %5,12'sinde ciddi LV işlev bozukluğu vardı. 30 hastada bölgesel duvar hareket anormalliği (RWMA) (%38,46), %6,41'inde perikardiyal efüzyon vardı. 65 hastaya (%83,33) invaziv koroner anjiyografi ve 13 hastaya (%16,66) koroner BT anjiyografi yapıldı. Laboratuvar bulgularında, inflamatuvar belirteçlerde ve kardiyak biyomarkerlerde belirgin yükseklik saptandı.

Tablo 1: Miyokardit hastalarının genel özellikleri

aParametre	Sonuç
Bazal özellikleri	
Yaş	27.43 \pm 6.11
Cinsiyet, erkek n (%)	74 (%94.87)
Koroner arter hastalığı	2 (%2.56)
Hipertansiyon	7 (%9)
Diyabetes mellitus	6 (%7.7)
Periferik arter hastalığı	0 (%0)
Malignite	0 (%0)
Kronik böbrek yetersizliği	0 (%0)
Otoimmün hastalık	2 (%2.56)
Hiperlipidemi	15 (%19.2)
Sigara n (%)	34 (%43)
Sigara – bırakmış n (%)	7 (%9)
Klinik prezentasyon	
NHYA I	73 (%93.5)
NHYA II	3 (%3.9)
NHYA III	1 (%1.3)
NHYA IV	1 (%1.3)
Atriyal fibrilasyon	1 (%1.3)
Ventriküler fibrilasyon	0 (%0)
Ateş n (%)	43 (%55.1)
Sepsis n (%)	0 (%0)
Plöritik göğüs ağrısı n (%)	51 (%65.4)
Laboratuvar	
Sonuç (Referans)	
Hb (g/dL)	15.24 \pm 1.30 (12.0-17.3 g/dL)
Hematocrit, (%)	45.07 \pm 3.78 (% 36-52)
WBC (103 / uL)	9.33 \pm 4.24 (4.0-10.0 - 103 / uL)
Trombositler (103 / uL)	241.84 \pm 52.71 (150-450 - 103 / uL)
HsCRP	44.10 \pm 48.83
ESR	22.80 \pm 29.30
Kreatin (mg / dL)	0.93 \pm 0.09 (0.8-1.3 mg/dL)
ALT (U/L)	31.80 \pm 29.11 (<41 U/L)
AST (U/L)	50.61 \pm 61.26 (<41 U/L)
Troponin T	44.84 \pm 100.26 (0-14)
CK	577.93 \pm 1414.69
CK-MB	47.13 \pm 64.25
LDH	331.10 \pm 173.13
NHYA: New York Kalp Derneği Sınıflaması, Hb: Hemogloblin, WBC: Beyaz kan hücresi, HsCRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ESR: Sedimentasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CK: Kreatin Kinaz, CKMB: Kreatin fosfokinaz 2, LDH: Laktat dehidrogenaz	

78 hastanın tamamına KMR uygulandı ve geç kontrastlanma izlenerek miyokardit ile uyumlu bulgular saptandı. KMR bulgularını Tablo 2'de görebilirsiniz. KMR bulgularında MREF %54,82 olarak saptandı. Tutulum tipinde en sık mixed tipte tutulum izlendi. Midmiyokardiyal tutulumun subepikardiyal tutulumla kıyasla daha fazla olduğu gözlemlendi (sırasıyla %38,5 ve %15,4)(Şekil 1A,1B,2A,2B). LGE extend skor 5,28 olarak tespit edildi.

Tablo 2: EKG, Ekokardiyografi ve KMR özellikleri

Parametre	Sonuç
Elektrokardiyogram	
ST elevasyonu n (%)	41 (52.5%)
Non-spesifik EKG değişiklikleri n (%)	16 (20.5%)
PR depresyonu n (%)	10 (%12.8)
AF n (%)	1 (%1.3)
VT n (%)	0 (%0)
İletim kusuru n (%)	7 (%9)
T negatifliği n (%)	9 (%11.5)
Ekokardiyogram	
Sol ventrikül sistolik fonksiyonları SVEF:	58.55 ± 8.50
1. Ay kontrol SVEF	60.90 ± 5.35
Korunmuş SVEF ≥ %50	68
Orta aralıkta SVEF = %41-49	7
Düşük SVEF ≤ %40	3
Sağ ventrikül disfonksiyonu	0
Perikardiyal efüzyon n (%)	5 (%6.41)
Bölgesel duvar hareket kusuru n (%)	30 (%38.46)
Manyetik rezonans görüntüleme	
Geç gadolinium tutulum tipi, n (%)	
Subepikardiyal	12 (15.4)
Midmiyokardiyal	30 (38.5)
Mixed	36 (46.2)
LGE extent skor	5.28 ± 2.78
MR_EF	54.82 ± 7.59
LV EDV (ml)	135.60 ± 31.80
LV ESV (ml)	61.30 ± 21.14

AF: Atrial fibrilasyon, VT: Ventriküler taşikardi, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LGE: Geç gadolinium tutulumu, MREF: Manyetik rezonans görüntüleme ejeksiyon fraksiyonu, LV EDV: Sol ventrikül end-diyastolik volüm, LV ESV: Sol ventrikül end-sistolik volüm

Tartışma

Çalışmamız, 5 yıllık bir süre içinde kurumumuza başvuran miyokardit veya perimiyokarditli 78 hastanın klinik sunumunu ve sonuçlarını detaylandırdı. Ana bulgularımız, hastaların çoğunun fulminan olmayan miyokardit klinik prezentasyonu olan genç erkekler olduğunu gösterdi. Bizim kohortumuzda düşük bir ölüm oranı vardı. Başvuru sırasında LV sistolik fonksiyonunda önemli ölçüde azalma olanların çoğu, zamanla LV sistolik fonksiyonunu iyileşti. Fulminan miyokardit ile başvuran hasta alt grubu daha şiddetli bir hastalık seyrine sahipti.

Miyokarditin klinik belirtileri ve klinik seyri, hafif semptomlardan akut kalp yetmezliğine kadar çok çeşitli olabilir. Hasta özelliklerinin incelenmesi, çoğunluğun yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş genç erkekler olduğunu gösterdi. Cinsiyet insidansı arasındaki farklılıklar birçok potansiyel faktöre bağlı olabilir. Bunlar, hormonal farklılıkları ve östrojenin potansiyel koruyucu

etkisini ve kadınlarda potansiyel bir yetersiz tanıyı içerir[14]. Bu yetersiz tanı, sağlık hizmeti kullanımındaki cinsiyet eşitsizliklerinden veya atipik klinik prezentasyonlardan kaynaklanabilir. Bunlar, akut koroner sendromlar gibi diğer klinik sendromlardaki cinsiyet farklılıklarını değerlendiren çalışmalarda tanımlanan faktörlerdir[15]. İlginç bir şekilde, en yaygın komorbidite sigara içmek ve kohortun %52,56'sı aktif veya önceden sigara içiyordu. Miyokarditli hastalarda sigara içimi ile KMR'de artan geç gadolinium artışı arasındaki ilişki yakın zamanda tanımlanmıştır[16]. Altta yatan bir hipoksik duman kardiyomiyopatisinin potansiyel olarak sigara içenleri viral miyokardite karşı daha savunmasız hale getirebileceği varsayılmaktadır[16, 17]. Bizim kohortumuzda, hastaların çoğunluğu, sunum sırasında normal global LV sistolik fonksiyonu sergiledi ve sadece %12,8'i orta veya şiddetli LV disfonksiyonu ile başvurdu. Orta veya şiddetli LV sistolik işlevinde bozulma olan hastaların sistolik fonksiyonları düzeldi ve normal işlevine döndü ya da yalnızca hafif düzeyde bozulma yaşadı, konu ilgili çalışmalarla bulgularımız benzerdi[3, 18, 19]. Miyokarditin endişe verici bir komplikasyonu, hastaların dörtte birine kadar çıkabilen dilate kardiyomiyopatinin gelişmesidir[3]. Kohortumuzda, sadece 1 (%1,28) hastada daha sonra dilate kardiyomiyopati gelişti. Bir bütün olarak kohortta genel mortalite %1,28 (1 hasta) olarak tespit edildi.

Çalışmamızın gücü, 10 yıla varan uzun bir takip süresine sahip, tamamı KMR ile miyokardit tanısı koyulan hastalardan oluşmasıdır. Çalışmamızın çeşitli sınırlamaları vardı. Tek merkezli ve retrospektifti. Kohortumuz 2009 yılına kadar uzanıyor. O zamanlar, görüntüleme ve endomiyokardiyal biyopsiler nadiren yapılıyordu, bu nedenle erken verilerin çoğu klinik olarak miyokardit şüphesi olan hastalara dayanmaktadır. Olaylar, hastaların elektronik tıbbi kayıtları ve poliklinik ziyaretlerinin özetleri aracılığıyla belirlendi. Mortalite açısından veriler eksiksizdi. Bazı hastalar kurumumuzda takibe dönmedi. Miyokardit şüphesi olan olgularda KMR önemli bir tanısal role sahip[3], kohortumuzdaki hastaların tamamına KMR testi uygulandı. Bizim kohortumuzda endomiyokardiyal biyopsi uygulanmadı. Endomiyokardiyal biyopsiler, yanlış negatif örnekleme potansiyeli olan invaziv bir prosedür olduğu için, kardiyomiyopati veya akut miyokardit şüphesi olan hastaları değerlendirmek için merkezimizde standart prosedür değildir. Endomiyokardiyal biyopsi bulguları ile hasta sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıramadık.

Miyokardit korkulanın aksine uzun vadede mortalitesi düşük inflamatuvar bir hastalıktır. Genç yaş miyokarditli hastaların sağkalım ve iyileşme açısından genel olarak prognozu iyidir.

Kaynaklar





1. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovascular research*. 2001;50(2):290-300.
2. Cooper Jr LT. Myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(15):1526-38.
3. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*. 2013;34(33):2636-48.
4. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(18):1604-15.
5. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118(6):639-48.
6. Sharma AN, Stultz JR, Bellamkonda N, Amsterdam EA. Fulminant myocarditis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *The American Journal of Cardiology*. 2019;124(12):1954-60.
7. Isbell DC, Kramer CM. Cardiovascular magnetic resonance: structure, function, perfusion, and viability. *Journal of nuclear cardiology*. 2005;12(3):324-36.
8. Kallianos K, Moraes GL, Ordovas KG. Prognostic role of MR imaging in nonischemic myocardial disease. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2015;23(1):89-94.
9. Kathiria NN, Higgins CB, Ordovas KG. Advances in MR imaging assessment of adults with congenital heart disease. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2015;23(1):35-40.
10. Ordovas KG, Higgins CB. Delayed contrast enhancement on MR images of myocardium: past, present, future. *Radiology*. 2011;261(2):358-74.
11. Doesch C, Huck S, Böhm CK, Michaely H, Fluechter S, Haghi D, et al. Visual estimation of the extent of myocardial hyperenhancement on late gadolinium-enhanced CMR in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Magnetic resonance imaging*. 2010;28(6):812-9.
12. Mewton N, Revel D, Bonnefoy E, Ovize M, Croisille P. Comparison of visual scoring and quantitative planimetry methods for estimation of global infarct size on delayed enhanced cardiac MRI and validation with myocardial enzymes. *European journal of radiology*. 2011;78(1):87-92.
13. Comte A, Lalande A, Walker PM, et al. Visual estimation of the global myocardial extent of hyperenhancement on delayed contrast-enhanced MRI. *European radiology*. 2004;14(12):2182-7.
14. Koenig A, Buskiewicz I, Huber SA. Age-associated changes in estrogen receptor ratios correlate with increased female susceptibility to coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1585.
15. Kawamoto KR, Davis MB, Duvernoy CS. Acute coronary syndromes: differences in men and women. *Current atherosclerosis reports*. 2016;18(12):1-10.
16. Detorakis E, Illing R, Lasithiotaki I, Foukarakis E, Raissaki M. Role of smoking in the evolution of cardiovascular magnetic resonance and laboratory findings of acute myocarditis. *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association*. 2020;21(1):22.
17. Leone A, Biadi O, Balbarini A. Smoking and cardiovascular system: cellular features of the damage. *Current pharmaceutical design*. 2008;14(18):1771-7.
18. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(9):779-92.
19. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine*. 1999;78(4):270-83.

To cite this article: Sahutoglu Bal N, Tas Tuna A, Bal A, Palabiyik O, Budak O, Cakiroglu H, Irmak Gozukara I. The effects of different doses of amantadine on lung tissue in lower extremity ischemia reperfusion injury in rats Turk J Clin Lab 2022; 4: 551-557.

■ Original Article

The effects of different doses of amantadine on lung tissue in lower extremity ischemia reperfusion injury in rats

Sıçanlarda alt ekstremite iskemi reperfüzyon hasarında farklı amantadin dozlarının akciğer dokusu üzerine etkileri

Nevcihan Sahutoglu Bal¹ , Ayca Tas Tuna*² , Ali Bal³ , Onur Palabiyik² , Ozcan Budak⁴ , Huseyin Cakiroglu⁵ , Sezen Irmak Gozukara⁶ 

¹Yildirim Beyazit University Yenimahalle Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

²Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Sakarya, Turkey

³Ankara City Hospital, Department of Surgical Oncology, Ankara, Turkey

⁴Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Sakarya, Turkey

⁵Sakarya University, Faculty of Medicine Experimental Medicine Research and Application Center, Sakarya, Turkey

⁶Sakarya University Training and Research Hospital, Department of Biochemistry, Sakarya, Turkey

Abstract

Aim: Ischemia/reperfusion (I/R) injury is a common complication after abdominal aortic surgery. N-Methyl D-Aspartate (NMDA) antagonists protect many organs against to I/R injury. Therefore, in this study, we aimed to investigate the effects of 135 mg/kg and 90 mg/kg of amantadine, on lung tissue after lower extremity I/R injury in rats.

Material and Methods: Thirty six wistar rats were randomly divided into 6 groups each containing six rats as follows; Sham group (Group S), Amantadine 90 group (Group A-90), Amantadine 135 group (Group A-135), Ischemia/Reperfusion group (Group I/R), Ischemia/Reperfusion + Amantadine 90 group (Group I/R-A 90), Ischemia/Reperfusion + Amantadine 135 group (Group I/R-A 135). At the end of procedure, all rats were sacrificed, and their lung tissues were obtained. Lung tissues were examined biochemical and histopathologically.

Results: The lung tissue catalase, superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels were similar between the groups. Lung tissue neutrophil/lymphocyte infiltration score levels were higher in Group I/R than Group S, Group A-90 and Group A-135. Alveolar wall thickening score levels were higher in Group I/R than Group S, Group A-90, Group A-135 and Group I/R-A 135.

Conclusion: Although we could not find a statistically significant difference between lung tissue biochemical values, we observed that lung tissue was histopathologically affected by I/R damage and the damage was less with amantadine use. In the reduction of I/R damage, 135 mg/kg administration of amantadine was more beneficial than 90 mg/kg.

Keywords: amantadine; ischemia reperfusion injury; lower extremity, lung tissue

Corresponding Author*: Ayca Tas Tuna, M.D, Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Sakarya, Turkey
E-mail: aycatas@yahoo.com

Orcid: 0000-0001-6764-2647

Doi: 10.18663/tjcl.1181097

Received: 27.09.2022 accepted: 13.12.2022

Öz

Amaç: İskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarı abdominal aort cerrahisi sonrası sık görülen bir komplikasyondur. N-Metil D-Aspartat (NMDA) antagonistleri birçok organı İ/R hasarına karşı korur. Bu nedenle bu çalışmada, sıçanlarda alt ekstremitte İ/R hasarı sonrası 135 mg/kg ve 90 mg/kg amantadinin akciğer dokusu üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Otuz altı wistar sıçan rastgele her biri altı sıçan içeren 6 gruba ayrıldı; Sham grubu (Grup S), Amantadin 90 grubu (Grup A-90), Amantadin 135 grubu (Grup A-135), İskemi/Reperfüzyon grubu (Grup İ/R), İskemi/Reperfüzyon + Amantadin 90 grubu (Grup İ/R-A 90), İskemi/Reperfüzyon + Amantadin 135 grubu (Grup İ/R-A 135). İşlem sonunda tüm ratlar sakrifiye edilerek akciğer dokuları alındı. Akciğer dokuları biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında akciğer dokusu katalaz, süperoksit dismutaz aktiviteleri ve malondialdehit seviyeleri benzerdi. Akciğer dokusu nötrofil/lenfosit infiltrasyon skoru Grup İ/R'de Grup S, Grup A-90 ve Grup A-135'e göre daha yüksekti. Alveolar duvar kalınlaşma skoru Grup İ/R'de Grup S, Grup A-90, Grup A-135 ve Grup İ/R-A 135'e göre daha yüksekti.

Sonuçlar: Akciğer dokusu biyokimyasal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamasak da akciğer dokusunun histopatolojik olarak İ/R hasarından etkilendiğini ve amantadin kullanımı ile hasarın daha az olduğunu gözlemledik. İ/R hasarının azaltılmasında 135 mg/kg amantadin uygulaması 90 mg/kg'dan daha faydalı olmuştur.

Anahtar Kelimeler: amantadin; iskemik reperfüzyon hasarı; alt ekstremitte, akciğer dokusu

Introduction

Lower extremity ischemia/reperfusion (I/R) injury occurs during temporary cross-clamping of the abdominal aorta in aortic surgery and in unilateral or bilateral acute femoral artery occlusions [1]. In distant organ damage after I/R, the lungs are the target organ, and the determination of the role of free radicals and antioxidant enzymes in the pathogenesis of the damage has brought forward the antioxidant treatment trials [2].

N-Methyl D-Aspartate receptor antagonists (NMDA) have been shown to have protective effects against I/R damage in various tissues (brain, kidney, myocardium, skeletal muscle) [3]. In our previous study, which is the first research on the effects of a NMDA receptor antagonist amantadine on lung tissue in lower extremity I/R injury, we observed that amantadine administered at a dose of 45 mg/kg was protective [4]. In this study, we aimed to investigate the effect of amantadine 135 mg/kg and 90 mg/kg doses on lung tissue after lower extremity I/R injury in rats in order to investigate whether the protective effect is dose-dependent.

Material and Methods

Animals

This experimental study was conducted at Sakarya University Animal Experiments Laboratory in 2019. The study protocol was approved by the Animal Research Committee of Sakarya University, Sakarya, Turkey. All animals were maintained in

accordance with the recommendations of the National Institutes of Health Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals (Ethical committee date and number: 06.02.2019 / 05).

A total of 36 adult male Wistar Albino rats (weighing 250 to 330 g) were used. The rats were kept at 20-21 °C in cycles of 12 hours daylight and 12 hours dark environment and had free access to food until two hours before the initiation of the study.

Experimental design

The rats were randomly divided into six equal groups each containing six rats: Sham group (Group S, n=6), the amantadine-90 group (Group A-90, n=6), the amantadine-135 group (Group A-135, n=6), the ischemia/reperfusion group (Group I/R, n=6), and the ischemia/reperfusion-amantadine-90 group (Group I/R-A-90, n=6), ischemia/reperfusion amantadine-135 group (Group I/R-A-135, n=6).

Anesthesia was provided by intraperitoneally (i.p.) administration of 100 mg/kg ketamine (Ketalar® 1 ml:50 mg, Pfizer, Istanbul, Turkey) and 15 mg/kg xylazine (Xylazinbio® 2%, Bioveta, Czech Republic). Surgical site antisepsis was provided with 10% povidone iodine solution. A heating blanket was used to prevent heat loss and hypothermia and a rectal thermometer was used for temperature monitoring. After providing unresponsiveness to painful stimuli as an adequate anesthesia criterion, cannulation was performed from the tail vein with a 24 Gauge (G) intravenous cannula (IV FlonAr-Es, Izmir, Turkey) to

provide hydration. During the maintenance of anesthesia, i.p. ketamine injection was applied to the rats at regular intervals.

Sham Group (Group S): Only midline laparotomy was performed without any additional surgical intervention.

Amantadine-90 group (Group A-90): Fifteen minutes after the administration of 90 mg/kg amantadine i.p., midline laparotomy was performed without any additional surgical intervention.

Amantadine-135 group (Group A-135): Fifteen minutes after the administration of 135 mg/kg amantadine i.p., midline laparotomy was performed without any additional surgical intervention.

Ischemia/Reperfusion group (Group I/R): Midline laparotomy was performed. Infrarenal aorta was clamped for 120 minutes. After removing the clamp, reperfusion was established for 120 minutes.

Ischemia/Reperfusion-Amantadine-90 group (Group I/R-A-90): Fifteen minutes after the administration of 90 mg/kg amantadine i.p., midline laparotomy was performed. Infrarenal aorta was clamped for 120 minutes. After removing the clamp, reperfusion was established for 120 minutes.

Ischemia/Reperfusion Amantadine-135 group (Group I/R-A-135): Fifteen minutes after the administration of 135 mg/kg amantadine i.p., midline laparotomy was performed. Infrarenal aorta was clamped for 120 minutes. After removing the clamp, reperfusion was established for 120 minutes.

Ischemia and reperfusion times of lower limb were performed according to the literature [5]. At the end of the reperfusion period, all rats were sacrificed by exsanguination from the abdominal aorta. Serum samples were drawn for biochemical assays, and the lung tissues were removed for histopathological evaluation.

Biochemical Evaluation

The lung tissues were collected and stored at -80°C . The lung samples were separated into small pieces by removing fat and connective tissues on ice. The samples were weighed and placed in glass tubes containing a cold phosphate buffer (pH 7.4, 50 mmol/L) with a final concentration of 100 mg tissue/mL. A homogenization process was performed on ice homogenizer (ISOLAB, Laborgerate GmbH, Germany), and an ISOLAB homogenization device was used. The obtained homogenate was separated from the debris and other particles by centrifugation at 10,000 g, 4°C , for 10 min. All parameters were studied from the supernatants obtained after centrifugation.

The lung tissue catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) enzyme activities were measured by enzyme-linked

immunosorbent assay (ELISA; Elabscience Biotechnology Co. Ltd., Wuhan, China). The coefficient of measurement within the kit was $<10\%$. Measurements were made on the automated ELISA analyzer (Triturus, Grifols, Spain), following the manufacturer's protocols. The results were multiplied by the dilution factor, and the results were calculated. Malondialdehyde (MDA) levels were determined to examine the lipid peroxidation status. The MDA levels were also measured and calculated by the same methods.

Histopathological evaluation

For histopathological examination, lung tissue samples were kept at $+4^{\circ}\text{C}$ in 10% formaldehyde solution. Tissues were stained with hematoxylin-eosin (H-E) and examined under light microscopy and findings were scored using a scoring system [6]. Lung injury was graded into four categories as follows: Grade 0, no diagnostic change; Grade 1, mild neutrophil leukocyte infiltrations and mild to moderate interstitial congestion; Grade 2, moderate neutrophil leukocyte infiltrations, perivascular edema formation, and partial destruction of pulmonary architecture; and Grade 3, dense neutrophil leukocyte infiltration and complete destruction of the pulmonary architecture.

Statistical analysis

SPSS 23.0 (IBM, Armonk, New York, USA) packet program was used for statistical analysis. Results were presented as mean + Sd where appropriate. The Kruskal Wallis test was used for intergroup data comparisons. The Bonferroni-corrected Mann-Whitney U test was used to examine which group differs from the other. P value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The lung tissue CAT, SOD activities and MDA levels were found to be similar between the groups ($p=0.063$, 0.400 and 0.209; respectively). Lung tissue CAT and SOD activities was higher in Group I/R, Group I/R-A-90 and I/R-A-135 than Group S. MDA levels was the highest in Group I/R. MDA levels in Group I/R-A-90 and group I/R-A-135 were lower than that of Group I/R and Group S ($p>0.05$) (Table 1).

Lung tissue alveolar wall thickening scores and neutrophil/lymphocyte infiltration scores were statistically significantly higher in Group I/R than Group S, Group A-90 and Group A-135 ($p=0.002$, 0.002, 0.002, respectively), and were lower in Group I/R-A 90 and Group I/R-A-135 than that of Group I/R ($p>0.05$) (Table 2).

Table 1. Oxidative status parametres of lung tissue

	Group S (n=6)	Group A-90 (n=6)	Group A-135 (n=6)	Group I/R (n=6)	Group I/R-A 90 (n=6)	Group I/R-A 135 (n=6)	P value
SOD (pg/mg)	1.8±0.37 (1.4-2.3)	1.24±0.9 (0.3-2.7)	2.14±0.98 (1.4-4)	1.91±0.97 (0.7-2.9)	2.25±0.72 (1.5-3.5)	1.97±0.61 (1.4-3)	0.400
CAT (pg/mg)	18.85±4.63 (14.6-25.4)	16.06±8.78 (1.3-27.5)	23.84±3.44 (21.6-30.3)	19.2±5.6 (10.7-25.4)	25.05±4.99 (18.3-32.8)	24.23±3.73 (17.3-18.3)	0.063
MDA (ng/mg)	0.77±0.11 (0.6-0.9)	0.62±0.13 (0.5-0.8)	0.66±0.27 (0.2-0.9)	0.86±0.19 (0.6-1.1)	0.76±0.25 (0.3-0.9)	0.7±0.17 (0.5-0.9)	0.209

CAT,Catalase; SOD, Superoxide dismutase; MDA,Malondialdehyde
Data are expressed as mean ± SD (min-max)
Kruskal Wallis Test.

Table 2. Alveolar wall thickening and Neutrophil/Lymphocyte infiltration scores

	Group Sham (n=6)	Group A-90 (n=6)	Group A-135 (n=6)	Group I/R (n=6)	Group I/R-A 90 (n=6)	Group I/R-A 135 (n=6)	P value
Alveolar wall thickening	0.17±0.41* (0-1)	0.33±0.52* (0-1)	0.33±0.52* (0-1)	2.67±0.52 (2-3)	1.33±0.52 (1-2)	0.67±0.52 (0-1)	<0,001
Neutrophil/ Lymphocyte infiltration scores	0.17±0.41* (0-1)	0.33±0.52* (0-1)	0.50±0.55* (0-1)	2.33±0.52 (2-3)	1.50±0.55 (1-2)	1.17±0.41 (1-2)	<0,001

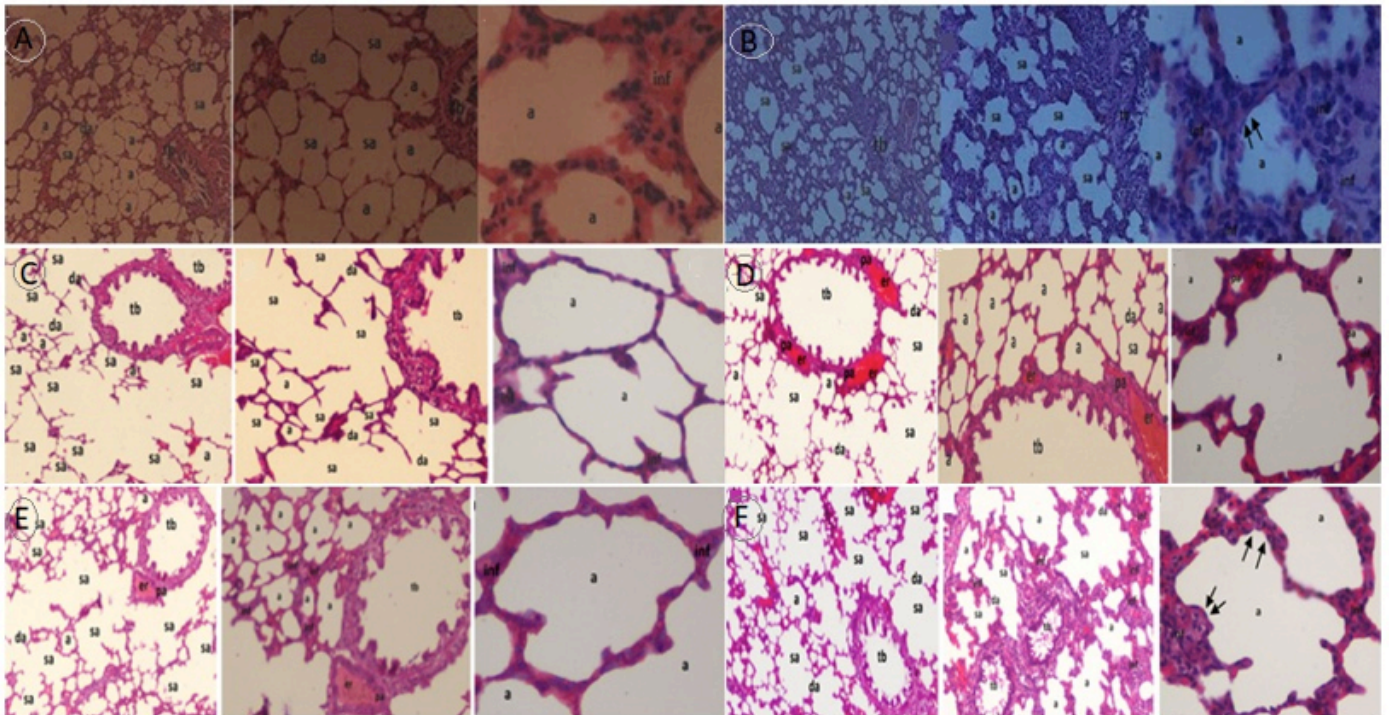
Data are expressed as mean ± SD (min-max)
Mann-Whitney U Test. *: p<0.05 versus Group I/R

The histopathological examination of the lung tissue preparations obtained from the groups are shown in Figure 1. All lung tissue components were observed in normal structure in Group S (Figure 1A). However, intense lymphocyte infiltration was observed in Group I/R and clustered lymphocyte assemblages were more prominent. Degeneration and deterioration of the wall structure of the respiratory bronchioles were evident. It was observed that the ruptures in the epithelium were accompanied by a small amount of cell debris in the respiratory bronchiole lumen. There was marked deterioration in the alveolar lumen. Thickening of the vessel wall was noted (Figure 1B).

Intense lymphocyte infiltration areas were observed very rarely in Group A-90 and Group A-135. The lumen of the terminal bronchioles and alveoli did not contain fragmented cell aggregation. Thickening of alveolar walls was observed in rare regions and alveolar walls were observed to be thinner than Group I/R (Figure 1C,D).

In Group I/R-A 90, regions with intense lymphocyte infiltration were less than in Group I/R, and an increase in smooth muscle surrounding the bronchial tree was observed in these regions. The thickening of the vessels was observed thinner than Group I/R (Figure 1E).

Significant regeneration was noted in Group I/R-A 135 compared to Group I/R and Group I/R-A 90. There was a significant decrease in lymphocyte infiltration compared to these two groups. Terminal bronchioles were found to be close to normal histological appearance. Cellular aggregation was not observed in the bronchiole and alveolar lumen. While the smooth muscle structures of the vessel wall were observed in a normal histological structure, thinning of the vessel wall was more prominent compared to Group I/R and Group I/R-A 90 (Figure 1F).



a, Alveoli; tb, Terminal bronchiole; sa, Saccusalveolaris; da, Ductusalveolaris; inf, Inflammation; pa, Pulmonaryarterywall; er, Erythrocyte; ↓↓, Alveolarseptumthickening

Figure 1. Lung tissue preparations, hematoxylin-eosin (X40; X100; X400): **A-** Normal lung tissue parenchyma in Group S **B-** In Group I/R, dense lymphocyte infiltration was seen and clustered lymphocyte assemblages were evident; **C-** In Group A-90, thickening of the alveolar walls was observed in rare regions; **D-** In Group A-135, thickening of the alveolar walls was observed in rare regions; **E-** In Group I/R-A 90, regions with intense lymphocyte infiltration were less, and an increase in smooth muscle surrounding the bronchial tree was observed in these regions; **F-** In Group I/R-A 135, significant regeneration and decrease in lymphocyte infiltration were noted when compared to Group I/R and Group I/R-A 90.

Discussion

In the current study that we investigated the effects of the doses of 90 and 135 mg/kg of amantadine on lung tissue in lower extremity I/R injury; when considering the lung tissue CAT, SOD activities and MDA levels, amantadine has a protective effect against I/R injury, similar to other NMDA antagonist agents. Although we could not find a statistically significant difference between the biochemical values of the lung tissue, we observed that the lung tissue was histopathologically affected by I/R damage and this damage could be corrected using amantadine. This situation was more pronounced in subjects given 135 mg/kg amantadine than in subjects given 90 mg/kg amantadine.

N-Metil D-Aspartat receptor; is a member of the glutamate receptor family, originally identified in the central nervous system, that functions as a membrane calcium channel [7]. It has been reported that NMDA antagonists have protective effects against I/R damage in various organs and tissues. These agents increase antioxidant activity and decrease the oxidant

effect. In the literature, it has been determined that NMDA antagonists such as MK-801, memantine, and ketamine have protective effects on I/R damage [8].

Amantadine, a NMDA receptor antagonist, was approved in the United States in 1966 as a protective agent against Asian Influenza [9]. In a study conducted in rats with traumatic brain injury, the use of amantadine at doses of 45 and 135 mg/kg/day was shown to be effective in the treatment of depression-like symptoms [10]. Orhan et al. reported that 45 mg/kg amantadine had a protective effect on lung in lower extremity I/R injury [4]. However, we planned this study because there is no another study in the literature that showed the protective effect of higher doses of amantadine on I/R injury.

After acute extremity ischemia, re-bloodification of the extremity and normal circulation, tissue damage and systemic complications may occur. After I/R, both local damage occurs in the ischemic area and damage can occur in distant organs outside the ischemic area. In distant organ damage, the lung is the target organ and is of great clinical importance [11].

Therefore, in this study, we investigated the effects of I/R on lung tissue and the protective effects of different doses of amantadine on lung tissue.

Many antioxidant substances have been tried to prevent the effect of reactive oxygen species (ROS) [12,13]. These antioxidant substances have a protective effect against distant tissue-organ damage after I/R, either by increasing pulmonary microvascular permeability and preventing neutrophil accumulation or by activating the antioxidant system [13]. ROS scavengers are agents that react with reactive oxygen moieties and convert them into harmless substances. These agents can be listed as SOD, CAT and glutathione peroxidase [12].

Catalase works in combination with SOD in the degradation of hydrogen peroxide [12]. In many of the experimental studies, the authors showed that CAT activity decreased in tissue and serum samples in I/R injury and increased by antioxidant application [14]. On the contrary, some authors showed that CAT and SOD activities increased in tissue and serum samples in I/R injury and a decrease was achieved with antioxidant application. It has been argued that this increase in CAT and SOD activities in I/R injury is a response to suppression of oxidative stress [15]. In our study, the CAT and SOD activities after I/R were higher than the control values. We thought that this response was potentiated by the further increase in CAT and SOD levels after administration of amantadine.

Free radicals formed in I/R initiate lipid peroxidation by attacking lipids in membranes due to their high reactivity. An idea about the degree of lung damage can be obtained by measuring the reaction of lipid peroxidation product MDA, which accumulates during I/R injury in the lungs, with thiobarbituric acid reagents spectrophotometrically [16]. It is known that MDA levels increase in I/R injury, and this increase decreases in antioxidant application [4,17]. In the current study, MDA levels increased after I/R and decreased with amantadine administration, in line with the literature. This reduction was more pronounced in the administration of 135 mg/kg amantadine. This decrease in MDA level suggested that amantadine may have protective effects in I/R and this effect may be more pronounced with dose increase.

Lung tissue is the target organ most affected by lower extremity I/R injury. Although the etiology is unknown, it is thought that some humoral mediators play a role in this target organ damage during reperfusion [11,18]. Damage in the lungs is

histopathologically manifested as alveolar wall thickening, infiltration of neutrophils and lymphocytes, and interstitial edema [19]. Polymorphonuclear leukocytes have a major role in lung injury caused by I/R of the lower extremities, and the reduction of these cells has a protective effect on the lungs. Experimentally, it has been reported that histopathological changes in the lung tissue can be significantly reduced with various agents [20,21]. In our study, in the histopathological examination of the lung tissue, amantadine decreased neutrophil infiltration and this was more pronounced with 135 mg/kg amantadine. We observed that there was a significant increase in alveolar wall thickness due to I/R damage and this damage was improved with amantadine. Especially when the alveolar wall thickening scores are examined; we found the changes were significantly reduced with 135 mg/kg amantadine, but this effect was not significant at 90 mg/kg. We think that high-dose amantadine is more effective in histopathological changes caused by I/R injury.

The limitation of our study is the sample size was small.

In conclusion, although we could not find a statistically significant difference between lung tissue biochemical values, we observed that lung tissue was histopathologically affected by I/R damage and the damage was less with amantadine use. In the reduction of I/R damage, 135 mg/kg administration of amantadine was more beneficial than 90 mg/kg.

References

1. Yardim-Akaydin S, Sepici A, Ozkan Y, Simşek B, Sepici V. Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35:61-4.
2. Yassin MM, Harkin DW, BarrosD'Sa AA, Halliday MI, Rowlands BJ. Lower limb ischemia-reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction. *World J Surg* 2002;26:115-21.
3. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg* 2005;101:524-534.
4. Orhan M, Taş Tuna A, Ünal Y, Arslan M, Yazar H, Sezen ŞC, Gözükarası S, Palabıyık O. The effects of amantadine on lung tissue in lower limb ischemia/reperfusion injury model in rats. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg* 2021;29:77-83.
5. Kirisci M, Oktar GL, Ozogul C, Oyar EO, Akyol SN, Demirtas CY, Arslan M. Effects of adrenomedullin and vascular endothelial growth factor on ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle in rats. *J Surg Res* 2013;185:56-63.

6. Koksel O, Yildirim C, Cinel L, Tamer L, Ozdulger A, Bastürk M, Degirmenci U, Kanik A, Cinel I. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase attenuates lung tissue damage after hind limb ischemia-reperfusion in rats. *Pharmacol Res* 2005;51:453-62.
7. de Resende MA, Pantoja AV, Barcellos BM, Reis EP, Consolo TD, Módolo RP, Domingues MA, Assad AR, Cavalcanti IL, Castiglia YM, Módolo NS. Ischemic Post conditioning and Subanesthetic S(+)-Ketamine Infusion: Effects on Renal Function and Histology in Rats. *Biomed Res Int* 2015;2015:864902.
8. Cámara-Lemarroy CR, Guzmán-de la Garza FJ, Alarcón-Galván G, Cordero-Pérez P, Fernández-Garza NE. The effects of NMDA receptor antagonists over intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Eur J Pharmacol* 2009;621:78-85.
9. Hubsher G, Haider M, Okun MS. Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology* 2012;3;78:1096-9.
10. Tan L, Ge H, Tang J, Fu C, Duanmu W, Chen Y, Hu R, Sui J, Liu X, Feng H. Amantadine preserves dopamine level and attenuates depression-like behavior induced by traumatic brain injury in rats. *Behav Brain Res* 2015;279:274-82.
11. Fantini GA, Conte MS. Pulmonary failure following lower torso ischemia: clinical evidence for a remote effect of reperfusion injury. *Am Surg* 1995;61:316-9.
12. Halliwell B. Superoxide, iron, vascular endothelium and reperfusion injury. *Free Radic Res Commun* 1989;5:315-8.
13. Joyce M, Kelly CJ, Chen G, Bouchier-Hayes DJ. Pravastatin attenuates lower torso ischaemia-reperfusion-induced lung injury by upregulating constitutive endothelial nitric oxide synthase. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:295-300.
14. Fakouri A, Asghari A, Akbari G, Mortazavi P. Effects of folic acid administration on testicular ischemia/reperfusion injury in rats. *Acta Cir Bras* 2017;32:755-766.
15. Kapan Ş, Kiriş İ, Kılbaş A, Altuntaş İ, Karahan N, Okutan H. The effect of erythropoietin on lung injury in rat aortic ischemia-reperfusion. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;17:110-116.
16. Sakamaki F, Hoffmann H, Müller C, Dienemann H, Messmer K, Schildberg FW. Reduced lipid peroxidation and ischemia-reperfusion injury after lung transplantation using low-potassium dextran solution for lung preservation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(4 Pt 1):1073-81.
17. Pehlivan M, Hazinedaroglu SM, Kayaoglu HA, Erkek AB, Keklik T, Canbolat O, Kocak S. The effect of diosmin hesperidin on intestinal ischaemia—reperfusion injury. *Acta Chir Belg* 2004;104:715-8.
18. İsbir S, Akgün S, Ak K, Zeybek Ü, Aydın M, Civelek A, Tekeli A, Çobanoğlu A. Akut alt ekstremite iskemi reperfüzyon hasarının akciğer serbest oksijen radikalleri üzerine olan etkisi. *TGKD CD* 2000; 8: 2,629-31.
19. Önem G, Saçar M, Aybek H, Kocamaz E, Adalı F, Saçkan Gökhan K, et al. Protective effects of cilostazol and levosimendan on lung injury induced by lower limb ischemia-reperfusion. *Turk Gogus Kalp Damar* 2012;20:577-583.
20. Koksel O, Ozdulger A, Tamer L, Cinel L, Ercil M, Degirmenci U, Unlu S, Kanik A. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:90-5.
21. Küçüköbe ÖB, Özzeybek D, Abdullayev R, Ustaoglu A, Tekmen I, Küme T. Effect of dexmedetomidine on acute lung injury in experimental ischemia-reperfusion model. *Braz J Anesthesiol* 2017;67:139-146.

■ Olgu Sunumu

Toraks duvarı rezeksiyonunun ilginç komplikasyonu: karaciğer herniasyonu

Interesting complication of thoracic wall resection: liver herniation

Deniz Kaygusuz*¹, Leyla Nesrin ACAR², Selim Şakir Erkmen GÜLHAN²

¹Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Öz

Transdiyafragmatik interkostal hernilerin çoğu batın travması nedeniyle görülmektedir ve cerrahi aciller arasında yer alır. Klasik olarak herniye olan organlar akciğerler ve batın içi organlardır. Kısaca karın ve göğüs duvarlarının kazanılmış veya konjenital defektleri yoluyla karın içi içeriğin dışarı çıkması olarak tanımlanırlar. Bu olgu sunumunda toraks duvarında abse nedeniyle kosta rezeksiyonu yapılan 59 yaşındaki hastada gelişen transdiyafragmatik interkostal karaciğer herniasyonu literatür eşliğinde sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: karaciğer herniasyonu, toraks duvarı rezeksiyonu, transdiyafragmatik interkostal herni

Abstract

Transdiaphragmatic intercostal hernias are mostly seen due to abdominal trauma and are among surgical emergencies. Classically herniated organs are the lungs and intra-abdominal organs. Briefly, they are defined as the protrusion of intra-abdominal contents through acquired or congenital defects of the abdomen and chest walls. In this case report, transdiaphragmatic intercostal liver herniation in a 59-year-old patient who underwent rib resection due to abscess in the thoracic wall is presented in the light of the literature.

Keywords: liver herniation, thoracic wall resection, transdiaphragmatic intercostal hernia

Sorumlu Yazar*: Deniz Kaygusuz, Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-posta: deniz_kt88@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-4180-3163

Doi: 10.18663/tjcl.1065279

Geliş Tarihi: 30.01.2022 Kabul Tarihi: 23.11.2022

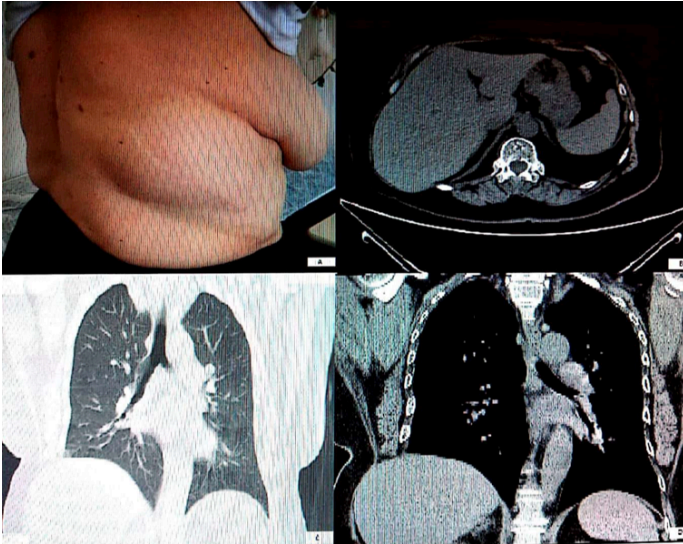
Giriş

Transdiyafragmatikinterkostalherni, künt ve penetran yaralanmalar haricinde nadir görülmektedir. Diyafragma ve/veya interkostal kasların yapısal olarak bozulması ile abdominal içeriğin herniasyonu ortaya çıkabilmektedir. Hastalar genellikle ağrılı, ele gelen kitle şikayeti ile başvururlar. Eğer bu herniler tanınmaz ise strangülasyon oluşabilmekte ve ölümcül seyredebilmektedir [1].

Bu çalışmamızda toraksduvari rezeksiyonu sonrası ender bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilecek karaciğer herniasyonuna dikkat çekmek amacıyla olgumuzu sunuyoruz.

Olgu sunumu

59 yaşında kadın hasta sağ posterolateral torakotomi insizyonunun yerinde şişlik ve ağrı şikayeti ile kliniğimize müracaat etti (Şekil 1A). Fizik muayenede insizyon hattında redükte edilebilen kitle saptandı. Hastanın öyküsünde 11 yıl önce toraks duvarında apse nedeniyle 8. ve 9. kostaparsiyel rezeksiyon operasyonu mevcuttu. Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sağ hemitoraksta orta alt zondadefektif görünüm ve bu düzeyde karaciğerin herniye olduğu görüldü (Şekil 1B,C,D). Hastaya cerrahi onarım tedavisi önerildi, ama hasta kabul etmedi. Hasta operasyonu kabul etmediğinden takip altına alınmıştır. İkinci yılında komplikasyonsuz takip devam etmektedir.



Şekil 1 A,B,C,D.

Tartışma

Transdiyafragmatikinterkostalherniler çoğunlukla künt veya penetran yaralanmalar nedeniyle görülmektedir. Spontantransdiyafragmatikinterkostalherniler ise sıklıkla anatomik olarak göğüs duvarı kaslarının zayıf olduğu kostokondral bileşkedan gelişmektedir [2].

İnterkostalherniler çoğunlukla dans etme, ağırlık kaldırma, aşırı fiziksel aktivite, kusma ve öksürük gibi ani olarak karın

içi basıncın arttığı durumlarda oluşur. Akut veya kronik dönemde oluşabilmektedirler. En sık interkostalherni nedeni kot fraktürleridir[3]. Bizim hastamızda da geçirilmiş toraks cerrahisi ve yapılan kosta rezeksiyonu sonrasında transdiyafragmatikinterkostalharaciğerherniasyonu görülmüştür.

Klinik olarak en sık hastaneye başvuru nedeni hastamızda olduğu gibi herniye olan bölgede ele gelen şişliktir. Ağrı eşlik edebilir. Postero-anterior akciğer grafisinde ilgili herni bölgesinde opasite artışı görülebilmektedir. Bağırsak gaz gölgelerinin görünmesi ile herniye eşlik eden barsak olup olmadığını düşündürebilir. Totaks BT ve ultrasonografi ile herniye olan organlar daha net değerlendirilebilmektedir. Manyetikrezonansgörüntüleme(MRG)deinterkostalhernilerde kullanılabilecek bir diğer görüntüleme yöntemidir [4].

Transdiyafragmatikinterkostalhernilerde tedavi cerrahidir. Tedavide amaç diyafragma tamiri ve kusurlu olan göğüs duvarının onarılmasıdır. Gerekli hastalarda protez de kullanılabilmektedir.

Kaynaklar

1. Unlu E, Temizoz O, Cagli B. Acquiredspontaneousintercostalabdominalhernia: casereportand a comprehensivereview of theworldliterature. AustralasRadiol. 2007;51(2):163-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1673.2006.01661.x> PMID:17419863
2. Saw EC, Yokoyama T, Lee BC, Sargent EN. Intercostalpulmonaryhernia. ArchSurg 1976; 111: 548-51. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1976.01360230048008> PMID:1267601
3. Croce EJ, Mehta VA. Intercostalpleuroperitonealhernia. J ThoracCardiovascSurg. 1979;77(6):856-7. PMID:374885
4. Cole FH Jr., Miller MP, Jones CV. Transdiaphragmaticintercostalhernia. AnnThoracSurg. 1986;41(5):565-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)63045-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(10)63045-7)

■ Erratum

Erratum: The relationship between red cell distribution width and resistant hypertension

Erratum: Kırmızı hücre dağılım genişliği ile dirençli hipertansiyon arasındaki ilişki

Onder Bilge*¹ , Ercan TASTAN¹ , Murat CAP¹ , Ferhat ISIK¹ , Yusuf Ziya SENER² , Metin OKSUL¹ 

¹ University of Health Sciences, Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Diyarbakır/TURKEY

² Beypazarı State Hospital, Cardiology Clinic, Ankara/TURKEY

Abstract

Aim: Erythrocyte distribution width (RDW) is known to be associated with cardiovascular diseases. Patients with resistant hypertension (RHT) have a higher risk of cardiovascular events. In this study, we aimed to evaluate the relationship between RDW and resistant hypertension.

Material and Methods: A total of 157 patients, 69 (43%) of them being resistant hypertension, who had 24-hour ambulatory blood pressure measurement (ABPM) were included in this study. RDW and other laboratory parameters were measured after ABPM.

Results: The average age in the study population was 57 ± 11 , and 77% (121) of the patients were female. Patients were divided into two groups as controlled and RHT. The RDW was significantly higher in the RHT group (14.8 ± 1.4) compared to the CHT group (14.1 ± 1.2); ($p=0.02$). RDW by multivariable logistic regression analysis (odds ratio [OR]: 1.684, 95% confidence interval [CI]: 1.250-2.201 $p < 0.001$), diabetes mellitus (OR: 3.459, 95% CI: 1.095-10.930 $p = 0.035$) and Body Mass Index (BMI) (OR: 1.085, 95% CI: 1.013-1.163 $p = 0.02$) was found to be an independent predictor of RHT. In the ROC analysis performed of RDW in predicting RHT, the optimal predictive value for RDW was % 14.65 with 62.5% sensitivity and 65.2% specificity. RDW's Area Under Curve (AUC) value was 0.63 (95%CI: 0.551-0.726).

Conclusion: RDW, which was found to be associated with high mortality in cardiovascular diseases, was significantly higher in the RHT patient group compared to the CHT patient group, and RDW was found to be an independent predictor of resistant hypertension.

Keywords: Red blood cell width; hypertension; resistant hypertension; controlled hypertension; ambulatory blood pressure measurement

Corresponding author*: Önder Bilge, University of Health Sciences, Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Diyarbakır/TURKEY

E-mail: onder-bilge@hotmail.com

Received: 17.02.2022 accepted: 02.03.2022

Doi: 10.18663/tjcl.1074938

Öz

Amaç: Eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Dirençli hipertansiyonu (DHT) olan hastalarda kardiyovasküler olay riski daha yüksektir. Bu çalışmada RDW ile dirençli hipertansiyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü (AKBÖ) yapılan 69 (%43) dirençli hipertansiyon olmak üzere toplam 157 hasta dahil edildi. AKBÖ'den sonra RDW ve diğer laboratuvar parametreleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışma popülasyonundaki ortalama yaş 57 ± 11 idi ve hastaların %77'si (121) kadındı. Hastalar kontrollü HT (KHT) ve DHT olarak iki gruba ayrıldı. RDW, KHT grubuna (14.1 ± 1.2) kıyasla DHT grubunda (14.8 ± 1.4) anlamlı olarak daha yüksekti; ($p=0.02$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile RDW (olasılık oranı [OR]: 1.684, %95 Güven Aralığı [GA]: 1.250-2.201 $p < 0.001$), diabetes mellitus (OR: 3.459, %95 GA: 1.095-10.930 $p = 0.035$) ve Vücut Kitle İndeksi (VKI) (OR: 1.085, %95 GA: 1.013-1.163 $p = 0.02$), RHT'nin bağımsız bir belirleyicisi olarak bulundu. RDW'nin RHT'yi öngörmede yaptığımız ROC analizinde, RDW için optimal prediktif değer %62.5 duyarlılık ve %65.2 özgüllük ile %14.65 idi. RDW'nin Eğri Altındaki Alan (AUC) değeri 0.63 (%95CI: 0.551-0.726) idi.

Sonuç: Kardiyovasküler hastalıklarda yüksek mortalite ile ilişkili bulunan RDW, DHT hasta grubunda KHT hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ve RDW dirençli hipertansiyonun bağımsız bir öngördürücüsü olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Kırmızı kan hücresi genişliği; hipertansiyon; dirençli hipertansiyon; kontrollü hipertansiyon; ayaktan kan basıncı ölçümü

Introduction

Resistant hypertension is defined as inability to control blood pressure with 3 or more drugs despite appropriate lifestyle changes and optimal medical treatment or reaching the target blood pressure with 4 or more drugs [1,2]. Although the exact prevalence of resistant hypertension (RHT) is not known, it is estimated that this rate is <10% in treated hypertensive patients [3]. Risk factors for resistant hypertension include advanced age, obesity, chronic kidney disease, black race, and diabetes mellitus [4]. Adverse cardiovascular events are more common in patients with resistant hypertension than patients with controlled hypertension [5].

The red cell distribution width (RDW) is an index that is examined in the complete blood count showing the distribution of the size of the circulating erythrocytes. The erythrocyte distribution width is used in the diagnosis of anemia, and its increase is observed in hemolysis and production disorders of erythrocytes [6]. Erythrocyte distribution height is observed not only in hematological diseases, but also as a result of chronic inflammation and ineffective erythropoiesis due to activation of the neurohumoral system [7-9].

Studies have reported that high RDW is associated with cardiovascular diseases, and the RDW level is also high in hypertensive and prehypertensive patients [10]. Although the RDW level has been evaluated in different hypertensive patient groups, there are no studies evaluating the RDW

level in patients with resistant hypertension. So, we aimed to examine the relationship between resistant hypertension and RDW in patients with essential hypertension in this study.

Material and Methods

Study population

Patients who applied to the cardiology outpatient clinic and had 24-hour ambulatory blood pressure measurement (ABP) were included in the study. Those with secondary HT, heart failure, coronary artery disease, moderate and severe valvular heart disease, peripheral artery disease, stroke, chronic renal failure, liver disease, hematological diseases, clinical evidence of infection and thyroid function tests were not included in the study group. After the abovementioned exclusion criteria, a total of 157 patients were included in the study, 69 (44%) of them being resistant HT and 88 (56%) being controlled HT according to ABPM. The study was approved by the local institutional ethics committee. Our study protocol complies with the Helsinki Declaration.

Ambulatory Blood Pressure Measurement

For 24-hour ABP, with a commercially approved, non-invasive device (Schiller BR-102 plus, Germany), 15-minute intervals during the day (from 6:00 to 22:00) and at night, (from 22:00 to 06:00) measurements were made at 30-minute intervals. The cuff was attached to the patient's passive arm. All patients were instructed to continue their daily activities during ABS, avoid excessive exercise, and remain still during the

measurement. The sleeping and waking times of the patients were recorded according to their own reports. Computer software was used during the analysis of the records. Patients whose blood pressure (BP) measurement failed 20% or more were excluded from the study. For each patient, the 24-hour ABP mean value was calculated according to the hourly averages of daytime and nighttime SBP and DBP.

Including appropriate lifestyle changes, at least one of which is a diuretic, an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), or angiotensin receptor blocker (ARB) and a long-acting calcium channel blocker are also given to target blood pressure with 3 or more drugs at the maximum tolerable dose. Failure to reach (systolic blood pressure <140 mmHg and / or diastolic blood pressure <90 mmHg) or reaching the target blood pressure value with at least 4 drugs was defined as Resistant Hypertension [1,2].

Laboratory Evaluation

Blood samples were taken from an antecubital vein by atraumatic venipuncture after 12 hours of fasting. Biochemical parameters such as serum total cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, triglycerides, glucose, and creatinine were measured in abbot ARCHITECT c8000 device. Hemoglobin (Hb), RDW and white blood cell (WBC) counts were performed on the MINDRAY BC-6800 automatic blood count device.

Statistical Analysis

Continuous variables were given as mean±standard deviations (SD or as median (interquartil range (IQR)). The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the distribution of the data. Category variables were expressed as percentages. Continuous variables were compared to the student-t test if they were distributed normally, otherwise compared to the Mann Whitney U test. Categorical variables were compared to the chi-square test or the Fisher exact test. In order to determine the effect of RDW on resistant hypertension, multivariate logistic regression analysis was performed by adjusting with age, gender, DM, BMI, total cholesterol, and creatinine A p value of < 0.05 was considered statistically

significant for all statistical analyses. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to obtain area under curve (AUC) of the RDW for predicting RH. Analysis of the data was done using SPSS-24(Statistical Package for Social Science for Windows).

Results

The average age in the study population was 57 ± 11 , and 121 (77%) of the patients were followed by female gender. The patients were divided into two groups as controlled (n = 88) and resistant hypertension (n = 69). The clinical, laboratory and demographic characteristics of the patients were compared in Table 1. The average 24-hour systolic blood pressure was 141 mmHg (140-146) in the RHT group, 122 mmHg (118-125) in the CHT group, the average 24-hour diastolic blood pressure was 89 mmHg (84-93) in the RHT group and 78 mmHg (74-81) in the CHT group The ratio of patients with RDW level, BMI value and DM was significantly higher in the RHT group compared to the CHT group (p = 0.02, p=0.05, p=0.01, respectively).

RDW by multivariable logistic regression analysis (odds ratio [OR]: 1.684, 95% confidence Interval [CI]: 1.250-2.201 p <0.001), diabetes mellitus (OR: 3.459, 95% CI: 1.095-10.930 p = 0.035) and Body Mass Index (BMI) (OR: 1.085, 95% CI: 1.013-1.163 p = 0.02) was found to be an independent predictor of resistant hypertension (Table 2). In the ROC analysis per-formed of RDW in predicting RHT, the optimal predictive value for RDW was % 14.65 with 62.5% sensitivity and 65.2% specificity. RDW's Area Under Curve (AUC) value was 0.63 (95%CI: 0.551-0.726) (Figure 1 and Table 3).

Figure 1: ROC curve analysis for RDW level to predict resistant hypertension with 65,2% sensitivity and 62,5% specificity.

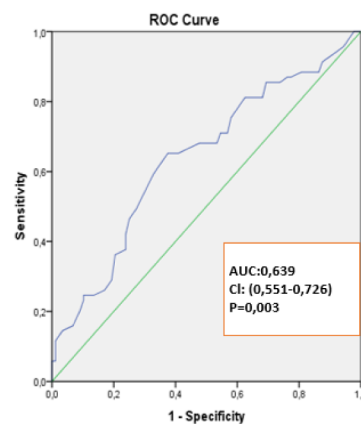


Table 1: Comparison of the clinical, laboratory and demographic data of the Controlled and Resistant Hypertension groups

	Controlled Hypertension (n = 88)	Resistant Hypertension (n = 69)	p value
Age (years)	56±10	59±12	0.122
Gender (female%)	71 (80)	50 (72)	0.224
DM (%)	5 (5)	14 (20)	0.01
Smoking (%)	12 (13)	10 (14)	0.878
ACEI/ARB (%)	82 (93)	69 (100)	<0.001
Diuretic (%)	61 (70)	69 (100)	<0.001
Ca Channel Blocker (%)	55 (62)	56 (81)	<0.001
Beta Blockers (%)	15 (17)	39 (56)	<0.001
Hemoglobin (gr/dl)	13.7±1.3	13.8±1.5	0.965
Leukocyte (10 ³)	7.9±1.4	8.3±1.3	0.114
Creatinine (mg / dl)	0.78 (0.6-0.9)	0.80 (0.64-0.98)	0.170
Total Cholesterol (mg / dl)	195±35	201±31	0.281
Triglyceride (mg / dl)	189±93	178±75	0.857
LDL (mg/dl)	107±32	114±32	0.180
HDL (mg/dl)	49±10	50±11	0.481
RDW (%)	14.1±1.2	14.8±1.4	0.02
BMI (kg/m ²)	29.6±4.8	31.3±5.7	0.05
SBP 24 hours average (mmHg)	122 (118-125)	141 (140-146)	<0.001
DBP 24 hours average (mmHg)	78 (74-81)	89 (84-93)	<0.001

Note: Normally distributed numerical parameters were given as average ± standard deviation, numerical parameters not showing normal distribution were given as median value and 25-75%. Categorical variables were expressed as numbers (percentages). ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: Angiotensin receptor blocker, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, RDW: erythrocyte distribution width, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure

Table 2. Multivariable logistic regression analysis to determine predictors of resistant hyper-tension

Variables	OR	CI 95%	P value
Gender (female)	2.170	0.864-5.452	0.099
Age (years)	1.027	0.994-1.060	0.105
Diabetes mellitus	3.459	1.095-10.930	0.035
Total cholesterol (mg / dl)	1.005	0.995-1.016	0.308
Creatine (mg / dl)	1.825	0.297-11.228	0.516
BMI (kg/m ²)	1.085	1.013-1.163	0.02
RDW	1.684	1.250-2.201	<0.001

Note: CI=confidence interval; OR=odds ratio; RDW=Red cell distribution width, BMI: Body mass index

Table 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve comparison of RDW level in predicting resistant hypertension and controlled hypertension

RISK FACTOR	AUC (95%)	Cut off	p	Sensitivity (%)	Spesifity (%)
Resistant Hypertension	0.639 (0.551-0.726)	14.65	0.003	65.2	62.5

Area Under the ROC curve (AUC), sensitivity and specificity by the optimized Cutoff points for RDW level in predicting resistant hypertension

Discussion

According to the results of our study, RDW level was found to be significantly higher in the RHT group compared to the CHT group. In multivariable logistic regression analysis, RDW level was monitored as an independent predictor of RHT.

RHT is associated with an increased risk of major adverse cardiovascular events and death. Studies have reported that cardiovascular diseases such as myocardial infarction, congestive heart failure and stroke are more common in RHT patients [11]. In prospective studies comparing RHT and HRT, it was found that the frequency of cardiovascular events was nearly twice as high [12-15]. Risk factors for RHT include advanced age, obesity, chronic kidney disease, black race, and diabetes mellitus [4]. In previous studies, MPV values, which are among the hemogram parameters, have been shown to predict adverse cardiovascular events in RHT patients [16]. In our study, the rate of diabetic patients ($p = 0.01$) and BMI ($p = 0.05$) were higher in the RHT group. Again, in multivariable regression analysis, BMI and DM resistant hypertension were found to be independent predictors.

The erythrocyte distribution width is a parameter showing the distribution of the size of erythrocytes and is analysed in routine complete blood count. During inflammation, inflammatory cytokines suppress erythrocyte maturation and increase erythrocyte heterogeneity by causing juvenile erythrocyte entry into the circulation [7-9]. Lippi et al. showed that RDW is associated with inflammatory markers hs-CRP and erythrocyte sedimentation rate [17]. It has been suggested that the possible mechanism of the relationship between RDW, which is considered an inflammatory marker, and cardiovascular diseases, is chronic inflammation [18].

Studies have shown that RDW level increases like other inflammatory markers in acute myocardial infarction, coronary artery disease, and heart failure [19-23]. The erythrocyte distribution width is a strong and independent predictor of mortality in cardiovascular diseases [24]. Oxidative stress has been shown to play an important role in the increase of RDW in patients with cardiovascular disease. Oxidative stress increases the RDW level by causing endothelial dysfunction and changes in the skeletal structure of the cell [25]. Tonelli Met al. found that high RDW levels were independently associated with cardiovascular events and mortality in patients with HT [26]. Tanindi et al. found higher RDW levels in prehypertensive and hyper-tensive patients than healthy individuals. They mentioned 2 possible mechanisms for RDW height. The first

of these was the activation of the renin angiotensin system in which angiotensin II caused increased erythropoietin and early proliferation of erythroid progenitors. The second mechanism is that the activation of the adrenergic system increases the activation of the sympathetic nervous system, and this increases the RDW level by causing an increase in erythropoietin production [10]. In a different study, it was observed that RDW was higher in the patient group with non-dipper pattern in patients with hypertension compared to the patient group with dipper pattern [27]. In our study, it was found that the RDW level was higher in the RHT group and that the RDW level in the hypertensive patient population was an independent predictor of resistant hypertension.

The high RDW value in hypertension patients can be used as an early warning system in identifying RHT patients. Early detection and treatment of RHT can reduce the risk of cardiovascular events. In our study, we determined that patients with a RDW of less than % 14.65 would have RHT with 62.5 specificity and 65.2 sensitivity

Conclusion: RDW, which was found to be associated with high mortality in cardiovascular diseases, was significantly higher in the RHT patient group compared to the CHT patient group, and RDW was found to be an independent predictor of resistant hypertension.

Declaration of conflict of interest

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article. There is no conflict of interest

References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Pressure* 2018; 27: 314-40.
2. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hyper-tension* 2018; 72: 53-90.
3. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al. Incidence and Prognosis of Resistant Hyper-tension in Hypertensive Patients. *Circulation* 2012; 125: 1635-42.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Hypertension* 2008; 51: 1403-19.
5. Hiremath S, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M et al. Hypertension Canada's 2020 Evidence Review and Guidelines for the Management of Resistant Hypertension. *Can J Cardiol* 2020; 36: 625-34.

6. Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH: Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J ClinPathol* 1983; 80: 322-6.
7. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patient simplanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005; 20: 83-90.
8. Kato H, Ishida J, Imagawa S et al. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. *FASEB j* 2005; 19: 2023-5.
9. Biaggioni I, Robertson D, Krantz S et al. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 181-6.
10. Tanindi A, Topal FE, Topal F, Celik B. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Press* 2012; 21: 177-81.
11. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635-42.
12. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens* 2014; 32: 415-22.
13. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1422-8.
14. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2340-6.
15. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2009; 169: 874-80.
16. Akın H, Bilge Ö, Yavuz B, Özkan S, Işık F. The relationship between mean platelet volume and resistant hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2022; 3: 1-5.
17. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 628-32.
18. Lappé JM, Horne BD, Shah SH et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 2094-9.
19. Fukuta H, Ohte N, Mukai S et al. Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2009; 50: 301-12.
20. Isik T, Uyarel H, Tanboga IH et al. Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2012; 23: 51-6.
21. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 40-7.
22. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 138-44.
23. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105: 312-7.
24. Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1241-5.
25. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
26. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008; 117: 163-8.
27. Ozcan F, Turak O, Durak A et al. Redcell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension. *Blood Press* 2013; 22: 80-5.



Turkish Journal of Clinics and Laboratory - Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Tip dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz

Amaç ve kapsam: "Turkish Journal of Clinics and Laboratory", hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan, DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş. ye ait bir dergidir. Hedefimiz uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayınlamaktır. Yılda dört kez çıkan bir bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar konsültanlar tarafından, öncelikle, biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org adresinden ulaşılabilir) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilir. Tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmalar, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılarını yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez.

On-line makale gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri [dergipark](http://dergipark.gov.tr/tjcl) üzerinden <http://dergipark.gov.tr/tjcl> yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir. Makalelerin "full-text" pdf formuna <http://dergipark.gov.tr/tjcl> linkinden ulaşılabilir.

Açık erişim politikası: Turkish Journal of Clinics and Laboratory açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

Yazarlara Bilgi: Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi adının kısaltması: Turk J Clin Lab

Yazışma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, [Dergipark](http://dergipark.gov.tr) ta yer alan Turkish Journal of Clinics and Laboratory linkine girip kayıt olduktan sonra gönderilmelidir.

Makale dili: Makale dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilmelidir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

Makalenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi: Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimedenden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

Değerlendirme: Dergiye gönderilen yazılar format ve plagiarizm açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılmaz.

Basıma kabul edilmesi: Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

Yayın hakları devri: <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale genel yazım kuralları: Yazılar Microsoft Word programı (7.0 ve üst versiyon) ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New roman olmalıdır. "System International" (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Özet sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının bölümleri

1. Sunum sayfası: Yazının Turkish Journal of Clinics and Laboratory'de yayınlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

2. Başlık sayfası: Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (Klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs).

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir. Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1' den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir.

Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtilmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale dosyası: (Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır)

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir.

Özet: Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda özetler, Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuçlar (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumları ve benzerlerinde özetler, kısa ve tek paragraflık olmalıdır (150 kelime), Derlemelerde 300 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)" e uygun olarak verilmelidir. (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunmaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Metin bölümleri: Orijinal makaleler; Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş, Olgu sunumu, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.



Etik kurallar: Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarında, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Turkish Journal of Clinics and Laboratory gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Teşekkür yazısı: Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus" ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 25 ve derlemelerde 60, olgu sunularında 10, editöre mektupta 5 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce köşeli parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin [4,5]. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Şekiller: Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra "Dizginin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilcek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Özpolat B, Gürpınar ÖA, Ayva EŞ, Gazyağcı S, Niyaz M. The effect of Basic Fibroblast Growth Factor and adipose tissue derived mesenchymal stem cells on wound healing, epithelization and angiogenesis in a tracheal resection and end to end anastomosis rat model. Turk Gogus Kalp Dama 2013; 21: 1010-19. Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In:Principles of Addicton Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag;1988:45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel sorumluluk beyanı: Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir:

a. Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması, analizi ya da ifade edilmesi;

b. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi

c. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: "Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmede olmadığını beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri içerir."

Sponsorluk beyanı: Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı

2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması

3. Raporun yazılması

Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır)

2. Başlık sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası)

3. Makalenin metin sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Özet/anahtar kelimeler, Summary/keywords, makale metni, kaynaklar, tablo ve şekil başlıkları, tablolar, şekiller)

4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.

5. Şekiller (En az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.