



Ahi Evran Medical Journal

Ahi Evran Tıp Dergisi

Year/Yıl:2023 Volume/Cilt: 7 Issue/Sayı:1

Editor in Chief

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

Biostatistics Editor

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

Language Editor

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

Layout Editor

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

Journal Secretariat

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

International Editors

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

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

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

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

Original Article / Bilimsel Araştırma Makaleleri

Splinting and Percutaneous Pinning Treatments of Non-Bony Mallet Finger: A Retrospective Clinical Trial

Kemiksiz Çekiç Parmağın Splintleme ve Perkütan Pinleme Tedavileri: Retrospektif Klinik Çalışma...1-5

Selami KARADENİZ, Alparslan YURTBAY

Antitumor Activity of NMS-P937 Specific Small-Molecule Polo-Like Kinase 1 Inhibitor, in PC3 Human Prostate Cancer, Hela Cervical Cancer, and SKOV-3 Ovarian Cancer Cell Lines

PC3 İnsan Prostat Kanseri, Hela Servikal Kanseri ve SKOV-3 Over Kanseri Hücre Hatlarında, Spesifik Küçük Moleküllü Polo Benzeri Kinaz 1 İnhibitörü NMS-P937'nin Antitümör Aktivitesi...6-12

Nazan YURTCU, Aysin GÖKHAN

Retrospective Evaluation of Optic Nerve Sheath Diameters of Patients Diagnosed with Brain Death

Beyin Ölümü Tanısı Almış Hastaların Optik Sinir Kılıf Çaplarının Retrospektif Olarak İncelenmesi...13-18

Oğuz GÜNDOĞDU, Onur AVCI

Contribution of Balneotherapy in Fibromyalgia Patients Receiving Conventional Physical Therapy

Konvansiyonel Fizik Tedavi Alan Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Katkısı...19-25

Engin TAŞTABAN, Ömer Faruk ŞENDUR

Sitomegalovirus, Rubella ve Toksoplasma Gondii'nin Gebelerdeki Seropozitifliği ve IgG Avidite Testleri

Seropositivity of Cytomegalovirus, Rubella and Toxoplasma Gondii in Pregnant Women and IgG Avidity Tests...26-31

Cemal ÇİÇEK, Altan AKINEDEN, Selçuk TÜRKEKEL

Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Patients with Extrahepatic Cholestasis: A Retrospective Cohort Study

Ekstrahepatik Kolestazlı Hastalarda Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografinin Tanısal Doğruluğu: Retrospektif Bir Kohort Çalışması...32-40

Beyza YÜKSEL, Nihat OKÇU

Importance of Tracking COVID-19 Data from Official Sources for Short-Term Forecasting of Cases and Deaths

Vaka ve Ölüm Sayılarının Kısa Dönem Tahmini için Resmi Kaynaklardan COVID-19 Veri Takibinin Önemi...41-48

Naci MURAT

Reflection of Childhood Home Accidents on the Press News During the Pandemic

Pandemi Sürecinde Çocukluk Çağı Ev Kazalarının Basın Haberlerine Yansımaları...49-55

Seda DEMİRCİ, Asya Banu BABAÖĞLU

Effect of Pregnancy on Bone Age

Geçirilmiş Gebeliğin Kemik Yaşına Etkisi...56-61

Kenan KAYA, Toygün Anıl ÖZESEN

Evaluation of Patients with Spontaneous Spinal Epidural Abscess

Spontan Spinal Epidural Apse Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi...62-68

Elif AKPINAR

Cyclophosphamide Exerts an Anti-Metastatic Effect by Reducing the Expression of MMP-2 and -9 in Saos-2 Osteosarcoma Cells

Siklofosfamid, Saos-2 Osteosarkom Hücrelerinde MMP-2 ve -9'un Ekspresyonunu Azaltarak Anti-Metastatik Etki Gösterir...69-74

Gülistan Sanem SARIBAŞ

Do the Patient Expectations Affect Their Satisfaction and Functional Outcomes?: A Systematic Review

Hasta Beklentileri Memnuniyet ve Fonksiyonel Sonuçlarını Etkiler Mi?: Sistemik Derleme...75-82

Arzu TAT ÇATAL, Fatma CEBECİ

Investigation of COVID-19 Serology in a Tertiary Care Center

Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Hastalarda COVID-19 Serolojisinin İncelenmesi...83-88

Pelin ONARER, Tuğçe ÜNALAN ALTINTOP, Fikriye MİLLETLİ SEZGİN

Evaluation of Using Prenatalcare Services in Outpatients Applying to Gynecology and Obstetric Polyclinic

Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Başvuran Gebelerde Doğum Öncesi Bakım Hizmeti Alma Durumlarının Değerlendirilmesi...89-95

Merve GÜRSOY DEMİR, Can ÖNER, Hüseyin ÇETİN, Engin Ersin ŞİMŞEK

Efficacy of Tenodermodesis Method in Chronic Mallet Finger Surgery

Kronik Çekiç Parmak Cerrahisinde Tenodermodez Yönteminin Etkinliği...96-100

Emre YURDAKUL, Mehmet YETİŞ

Homocysteine Levels in Patients with Hemorrhagic Stroke

Hemorajik İnmeli Hastalarda Homosistein Düzeyleri...101-105

Aysu YETİŞ, Asuman CELİKBİLEK, Aysel KAYA TEKESİN, Orhan YAGİZ

Evaluation of Serum Scube-1 Levels and Affecting Factors in Smokers

Sigara İçenlerde Serum Scube-1 Düzeyleri ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi...106-113

Sibel TUNÇ KARAMAN, Okcan BASAT

The Status of Antioxidants and Oxidative Damage in Patients with COVID-19

COVID-19 Hastalarında Antioksidanların ve Oksidatif Hasarın Durumu...114-123

İrfan BİNİCİ, Hamit Hakan ALP, Zübeyir HUYUT, Esra GÜRBÜZ, Hülya GÜNBATAR, Şükrü AKMEŞE, Mustafa Kasım KARAHOCAGİL, Halil İbrahim AKBAY

Case Raport / Vaka Sunumları

Tenosynovial Giant Cell Tumor of the Ankle: A Case Report with an Unusual Location

Ayak Bileğinde Gelişen Tenosinovyal Dev Hücreli Tümör: Nadir Yerleşimli Olgu Sunumu...124-127

Hatice KAPLANOĞLU, Veysel KAPLANOĞLU, Aynur TURAN, Rasime Pelin KAVAK, Tuba AKDAĞ

Splinting and Percutaneous Pinning Treatments of Non-Bony Mallet Finger:

A Retrospective Clinical Trial

Kemiksiz Çekiç Parmağın Splintleme ve Perkütan Pinleme Tedavileri:

Retrospektif Klinik Çalışma

Selami KARADENİZ¹  Alparslan YURTBAY² 

ÖZ

Amaç: Çekiç parmak ortopedi pratiğinde sıkça karşılaşılan tendon yaralanmasıdır. Bu çalışmada kemiksiz çekiç parmak tanısı alan hastalarda uyguladığımız Kirschner teli (K-teli) ile perkütan pinleme ve splint uygulamasının klinik sonuçları retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmaya 2011-2020 tarihleri arasında yaralanmanın ilk 7 gün içerisinde distal interfalangeal eklem bozukluğu olan 81 hasta dahil edildi. Ekstansiyon splinti 42 hastaya K-teli ile perkütan pinleme ise 39 hastaya uygulandı. Klinik değerlendirme Crawford değerlendirme kriterlerine göre yapıldı.

Bulgular: Ortaçağ takip süresi splint grubunda 17 ay iken, K-teli grubunda 16 ay idi ($p=0.632$). Her iki grupta gözlenen komplikasyonlar ($p=0.107$) arasında anlamlı bir fark yoktu. Her bir gruptaki ekstansiyon kaybı derecesindeki azalma ise istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Tedavi öncesi ve sonrası ekstansiyon kayıpları arasında splint ve K-teli grubunda (sırasıyla; $p=0.522$ ve $p=0.085$) anlamlı bir fark bulunmadı. Tedavi bitiminde fleksiyon derecesi splint grubunda daha fazlaydı ve aralarındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Gruplar arasında Crawford değerlendirme kriteri dağılımına göre anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.859$).

Sonuç: Sonuç olarak çekiç parmak tedavisinde konservatif ve cerrahi yaklaşım sonuçları başarılı ve benzerdir. Hastalara her iki tedavi seçeneği de sunulabilir.

Anahtar Kelimeler: cawford kriterleri; eğimli tokmak; kirschner telleri; uzatma splintleme

ABSTRACT

Purpose: Mallet finger is a common tendon injury in orthopedic practice. In this study, the clinical results of Kirschner wire (K-wire) and percutaneous pinning and splint application in patients diagnosed with non-bony mallet finger were retrospectively compared.

Materials and Methods: The study included 81 patients with distal interphalangeal joint disorder within the first seven days of injury between 2011 and 2020. An extension splint was applied to 42 patients, and percutaneous pinning with K-wire was applied to 39 patients. Clinical evaluation was performed according to Crawford's mallet finger criteria.

Results: The median duration of follow-up was 17 months in the splint group and 16 months in the K-wire group ($p=0.632$). There was no significant difference between these groups regarding the complications observed ($p=0.107$). The decrease in extension was significant in both groups ($p<0.001$ and $p<0.001$). There was no significant difference between the groups regarding the pre- and post-treatment extension losses ($p=0.522$ and $p=0.085$, respectively). At the end of the treatment, the degree of flexion was higher in the splint group, and the difference between the groups was significant ($p<0.001$). There was no significant difference between the groups regarding the assessment based on Crawford criteria ($p=0.859$).

Conclusion: In conclusion, both conservative and surgical approaches for the treatment of mallet finger are successful, and the results are similar. Both treatment options may be offered to the patients.

Keywords: cawford's criteria; extension splinting; kirschner wires; tendinous mallet

Received: 06.11.2021; Accepted: 19.04.2022

¹ Amasya University, School of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Amasya, Türkiye.

² Ondokuzmayıs University, School of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Samsun, Türkiye.

Corresponding Author: Selami Karadeniz, Amasya University, School of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Amasya, Türkiye.
e-mail: drskaradeniz@hotmail.com

How to cite: Karadeniz S, Yurtbay A. Splinting and percutaneous pinning treatments of non-bony mallet finger: a retrospective clinical trial. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):1-5. DOI: 10.46332/aemj.1019915

INTRODUCTION

Mallet finger is one of the most encountered extensor tendon injuries. It occurs with the rupture or avulsion of the extensor tendon at the level of insertion on the distal phalanx. Although it is often observed due to sports injuries, it can also occur during daily routines.¹ If a mallet finger is not treated, it can cause swan neck deformity. Patients can be treated with conservative or surgical approaches, but the current effective treatment option is contentious.² The basic principle of treatment is to fix the distal interphalangeal joint (DIPJ) in extension.³

In the conservative treatment, a full-time extension splint is applied. Treatment results are successful in patients who adhere to the treatment with the splint. However, complications such as maceration of the skin or deterioration of skin integrity may be observed in some patients due to improper use of the extension splint.⁴ In the surgical treatment, the current approach is the percutaneous pinning of the DIPJ in extension with an intramedullary K-wire. Post-surgical complications such as pin site infection, loosening of the pin, and pin migration from the finger may occur after surgery.

We hypothesized that the clinical results would be better in the patient group who underwent percutaneous pinning. Our study aimed to retrospectively compare the clinical results of percutaneous pinning with K-wire and splinting in patients diagnosed with non-bony mallet finger.

MATERIALS and METHODS

Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee approved this retrospective study (07.02.2019-2019/115). All patients in this study gave informed consent. Patients with a distal interphalangeal joint disorder were evaluated within the first seven days of injury between 2011 and 2020. Patients who had a rupture and fracture, started treatment late, had deformity or nail disorder in the relevant finger before the injury, or had open injuries were excluded from the study. The study included 81 patients diagnosed with mallet finger and found to have isolated tendon injury (Doyle type I) with direct X-ray detection. All patients were informed about treatment options. The decision to treat was made together with the patient.

Gender, age, affected finger, dominant hand, time of injury, injury mechanism, and occupation were under record.

Microperforated stack splint (Figure 1) was applied as an extension splint to 42 patients (20 women and 19 men; mean [range] age 50.6 [23-78] years). The injuries were in the second finger in 10 cases, the third in 13 cases, the fourth in 13 cases, and the fifth in 6 cases. The patients were told to use the splint full-time for six weeks. In splinting, the DIPJ was fixed in complete extension. Free movement was allowed at the proximal interphalangeal joint. The patients were informed about possible skin problems. Provided the finger was in full extension, they were asked to remove the splint for 30-60 minutes daily and check their skin. The patients were called for a follow-up control every week, and the course of the treatment was assessed. Full-time splint treatment was terminated at the end of the six weeks, and the patients were told to continue using the splint at night for two weeks. A radiographic examination was requested for diagnosis only at the beginning of the treatment. Imaging was not required at the follow-up controls and at the end of the treatment.



Figure 1. Microperforated stack splint applied to the 4th digit.

Percutaneous pinning with K-wire (Figure 2) was applied to 39 patients (19 women and 20 men; mean [range] age was 44.1 [22-70] years). The injuries were in the second finger in 7 cases, the third in 13 cases, the fourth in 12 cases, and the fifth in 7 cases. The DIPJ was taken to a full extension during the surgical treatment and fixed with an intramedullary K-wire under digital block after proper cleaning was done in the operating room conditions. The K-wire was advanced up to the proximal metaphysis of the middle phalanx, and care was taken not to cross the proximal interphalangeal joint. The position of the wire was confirmed with a scope, and the operation was terminated. The patient was given an appropriate medical treatment,

discharged on the same day, and called for follow-up controls every two weeks. At the end of the sixth week, the wire was removed in the outpatient clinic, and patients used a night splint for the following two weeks. X-rays were not requested in the follow-up controls of the patients. A skin examination was conducted. Complications during the treatment period were recorded. The evaluation of the patients was done according to Crawford's criteria.⁵



Figure 2. Percutaneous pinning of the distal interphalangeal joint in the third finger with K-wire in extension.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were reported as mean±standard deviation for variables with normal distribution, and median, minimum, and maximum for variables without normal distribution. Categorical variables were presented as numbers and percentages. The normal distribution of numerical data was checked with Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. In comparing two independent groups for numerical data, the independent samples *t*-test was used for those with normal distribution, and the Mann-Whitney U test was used for those without normal distribution. In comparing categorical variables, Pearson Chi-square was used in 2x2 tables with expected values of 5 and above in cells. Otherwise, Fisher's exact test was used. Fisher Freeman Halton test was used in RxC tables with expected values of less than 5 in cells to compare groups for categorical variables. Statistical analyzes were performed with Jamovi software (Version 2.0.0, Jamovi project 2020, downloaded from <https://www.jamovi.org>) and JASP (Version 0.14.1.0, retrieved from <https://jasp-stats.org>). P-values under 0.05 were accepted as statistically significant.

RESULTS

A total of 81 patients, 42 in the splint group and 39 in the K-wire group, were included in the study. The splint and K-wire groups were similar in terms of age, gender, dominant side, affected hand, and the finger with the deformity (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients.

Variables	Splint group (n=42)	K-wire group (n=39)	p
Age (year) †	50.6 ± 16.3	44.1 ± 13.3	0.051**
Gender ‡			
Male	22 (52.4)	20 (51.3)	0.999*
Female	20 (47.6)	19 (48.7)	
Dominant side ‡			
Right	38 (90.5)	36 (92.3)	0.999*
Left	4 (9.5)	3 (7.7)	
Affected hand ‡			
Right	28 (66.7)	22 (56.4)	0.471*
Left	14 (33.3)	17 (43.6)	
Affected digit §			
2	10 (23.8)	7 (17.9)	
3	13 (31.0)	13 (33.3)	0.911*
4	13 (31.0)	12 (30.8)	
5	6 (14.3)	7 (17.9)	

† mean±standard deviation

‡ n (%)

*Pearson chi-square or Fisher's exact test was used.

**Independent samples t-test was used.

The median follow-up period was 17 months in the splint group and 16 months in the K-wire group (p=0.632). Although complications were seen at a higher rate in the splint group, their difference was not significant (33.3% vs. 15.4%, p=0.107) (Table 2).

Table 2. Comparison of the groups in terms of duration of treatment and complications.

Variables	Splint group (n=42)	K-wire group (n=39)	p
Follow-up duration (ay) §	17.0 [13.2–19.8]	16.0 [13.0–18.0]	0.632**
Complication ‡			
No	28 (66.7)	33 (84.6)	0.107*
Yes	14 (33.3)	6 (15.4)	

‡ n (%)

§ median [min-max]

*Pearson chi-square or Fisher's exact test was used.

**Mann-Whitney U test was used.

Before treatment, the median loss of extension was 20 degrees in the splint group and 18 degrees in the K-wire group. The median post-treatment extension loss was 4 degrees in the splint group and 2 degrees in the K-wire group. The groups were similar regarding extension loss before and after treatment (p=0.522 and p=0.0085) (Table 3). The decrease in extension loss was significant in both groups (p<0.001 and p<0.001).

Table 3. Comparison of the groups in terms of extension loss before and after the treatment.

Variables	Splint group (n=42)	K-wire group (n=39)	p [*]
Pre-treatment extension loss (°) §	20.0 [17.0–25.8]	18.0 [17.0–22.0]	0.522
Post-treatment extension loss (°) §	4.0 [0.0–8.0]	2.0 [0.0–4.0]	0.085
p ^{**}	<0.001	<0.001	

§ median [min-max]

*Mann-Whitney U test was used.

**Wilcoxon test was used.

Based on Crawford's mallet finger criteria, 16(38.1%) patients in the splint group were graded as perfect and 20(47.6%) as good. In the K-wire group, 18 patients (46.2%) were graded as perfect and 17 (43.6%) as good. Although the rate of patients graded as perfect was higher in the K-wire group, the difference between the groups was not significant regarding the results based on Crawford's criteria (p=0.859). After the treatment, the median degree of flexion was 47° in the K-wire group and 55° in the splint group; the difference between the groups was significant (p<0.001) (Table 4).

Table 4. Comparison of treatment outcomes based on Crawford's mallet finger criteria.

Variables	Splint group (n=42)	K-wire group (n=39)	P
Crawford grade ‡			
Perfect	16 (38.1)	18 (46.2)	0.859*
Good	20 (47.6)	17 (43.6)	
Fair	5 (11.9)	4 (10.3)	
Poor	1 (2.4)	0 (0.0)	
Post-treatment flexion (°) §	55.0 [50.0–60.0]	47.0 [40.0–52.0]	<0.001**

‡ n (%)

§ median [min-max]

*Fisher Freeman Halton test was used.

**Mann-Whitney U test was used.

DISCUSSION

Our study has shown that the success rate of extension splint application was as high as that of the surgical approach in treating mallet finger. Although previous studies have investigated the subject matter, the results were contentious.^{2-4,6}

The volar, dorsal, and stack-type extension splints are among the conservative treatment options; these splints can be mass-produced or custom-made thermoplastics. Micro-perforated models have also been produced to reduce the maceration on the skin due to these splints. However, the effect of the splint type used on clinical outcomes is contentious.^{4,6,7} In 2018, Vernet et al.⁴ evaluated the clinical results of 50 patients who had dorsal splints and 50

patients who had stack splints, and could not show a significant difference in terms of skin complications. Warren et al.⁶ reported the clinical results of 116 patients who used Abouna splint or stack splint and found that the results were similar. Kinninmonth et al.⁷ reported that microperforated splints reduce skin maceration and therefore are better than conventional splints in terms of the complication rate. In our study, a mass-produced microperforated stack splint was applied to all patients, and skin maceration was observed in approximately one-third of the patients.

There are different opinions in the literature regarding the prescribed duration of extension-splint use.^{8,9} In general, 6-8 weeks of all-day splint use followed by 2-4 weeks of intermittent night splint use is recommended.⁸ Hong et al.⁹ advocated using splints for more prolonged periods: they obtained an excellent Crawford grade in 57% of the patients and a good grade in 26% in a study with 100 patients and recommended 12 weeks of full-time splint use followed by four weeks of part-time night use. In our study, we applied full-time extension splints for six weeks, and then night-time splint use for two weeks to all patients. According to Crawford's criteria, we obtained an excellent grade in 38% of patients and a good grade in 47%.

Several surgical techniques were described for the treatment of mallet finger.^{10,11} Fixation of the DIPJ in extension with an intramedullary K-wire is one of the standard surgical techniques applied in acute cases. Surgery is a technically easy and minimal-invasive procedure. Surgical treatment is usually recommended in cases that involve an avulsion fracture of more than one-third of the joint, with joint subluxation, in patients who were not expected to comply with splint use, with a high risk of developing skin necrosis, in actively working patients, and in cases where conservative treatment have failed. In other groups, the choice of treatment approach may be left to the patient.¹² We explained the advantages and disadvantages of each treatment method and left the choice of treatment approach to the patient. Based on Crawford's criteria, we achieved a perfect grade of 46% and a good grade of 43% in the surgical treatment patients. Comparisons indicated no statistically significant difference, although the surgical approach was superior to splinting. The most commonly observed complications in treating mallet finger with splints

are maceration, laceration, and necrosis on the skin. In addition, complications such as infection, joint disorders, nail disorders, and the migration or breakage of the wire are observed in the surgical treatment. In a study of 123 patients receiving surgical or conservative (splint) treatment, Stern et al.¹³ reported a 53% complication rate in the former group and 45% in the latter. Although we reported a complication rate of 33.3% in patients who underwent a stack splint operation in our study, maceration had improved in all patients without stopping the treatment. The complication rate was 15.4% in patients who underwent percutaneous fixation with intramedullary K-wire, all of whom had a pin-tract infection and were treated with oral administration of antibiotics without the need for retraction of the wire.

There was no significant difference between the groups regarding the loss of extension at the last follow-up visit after the treatment. After the treatment, DIPJ flexion was 47 degrees in the group treated with the K-wire and 55 degrees in the group treated with a splint, and the difference was statistically significant.

In conclusion, both conservative and surgical approaches for treating mallet finger are successful, and the results are similar. Therefore, both treatment options may be offered to the patients.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee approved this retrospective study (07.02.2019-2019/115).

Authors' Contributions

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

REFERENCES

1. McCue FC, Meister K. Common sports hand injuries. *Sports Med.* 1993;15(4):281-289.
2. Bloom JM, Khouri JS, Hammert WC. Current concepts in the evaluation and treatment of mallet finger injury. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(4):560e-566e.
3. Jm A. Splint For Mallet-Finger. *Br Med J.* 1965;1(5432):444-444.
4. Vernet P, Igeta Y, Facca S, Toader H, Diaz JJH, Liverneaux P. Treatment of tendinous mallet fingers using a Stack splint versus a dorsal glued splint. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2019;29(3):591-596.
5. Crawford GP. The molded polythene splint for mallet finger deformities. *J Hand Surg Am.* 1984;9(2):231-237.
6. Warren R, Norris S, Ferguson D. Mallet finger: a trial of two splints. *J Hand Surg Am.* 1988;13(2):151-153.
7. Kinninmonth A, Holburn F. A comparative controlled trial of a new perforated splint and a traditional splint in the treatment of mallet finger. *J Hand Surg Am.* 1986;11(2):261-262.
8. Altan E, Alp NB, Baser R, Yalçın L. Soft-tissue mallet injuries: a comparison of early and delayed treatment. *J Hand Surg Am.* 2014;39(10):1982-1985.
9. Hong IT, Baek E, Ha C, Han S-H. Long-term Stack splint immobilization for closed tendinous Mallet Finger. *Handchirurgie· Mikrochirurgie· Plastische Chirurgie.* 2020;52(3):170-175.
10. Fritz D, Lutz M, Arora R, Gabl M, Wambacher M, Pechlaner S. Delayed single Kirschner wire compression technique for mallet fracture. *J Hand Surg Am.* 2005;30(2):180-184.
11. Han HH, Cho HJ, Kim SY, Oh DY. Extension block and direct pinning methods for mallet fracture: A comparative study. *Arch. Plast. Surg.* 2018;45(4):351.
12. Geyman JP, Fink K, Sullivan SD. Conservative versus surgical treatment of mallet finger: a pooled quantitative literature evaluation. *J Am Board Fam Pract.* 1998;11(5):382-390.
13. Stern PJ, Kastrup JJ. Complications and prognosis of treatment of mallet finger. *J Hand Surg Am.* 1988;13(3):329-334.

Antitumor Activity of NMS-P937 Specific Small-Molecule Polo-Like Kinase 1 Inhibitor, in PC3 Human Prostate Cancer, HeLa Cervical Cancer, and SKOV-3 Ovarian Cancer Cell Lines

PC3 İnsan Prostat Kanseri, HeLa Servikal Kanseri ve SKOV-3 Over Kanseri Hücre Hatlarında, Spesifik Küçük Moleküllü Polo Benzeri Kinaz 1 İnhibitörü NMS-P937'nin Antitümör Aktivitesi

Nazan YURTCU¹  Aylin GÖKHAN² 

ÖZ

Amaç: Spesifik küçük molekül polo benzeri kinaz 1 (PLK1) inhibitörü olan NMS-P937'nin PC3 insan prostat kanseri, HeLa servikal kanser ve SKOV-3 over kanseri hücre hatlarında antitümör aktivitesini araştırmayı amaçladık.

Araçlar ve Yöntem: PC3, HeLa ve SKOV-3 hücreleri, 48 saat boyunca NMS-P937 ile muamele edildi. Canlılık, XTT kolorimetrik tahlil ile analiz edildi ve PC3'ün en hassas hücre dizisi olduğu bulunduğuundan, toplam oksidan status (TOS) değerleri, NMS-P937 ile tedavi edilmiş ve edilmemiş PC3 hücrelerinde TOS tahlili ile değerlendirildi.

Bulgular: Kanseri hücre hatlarının proliferasyonu, konsantrasyondaki artışla bağlantılı olarak NMS-P937 tarafından orta derecede inhibe edildi. NMS-P937'nin PC3, HeLa ve SKOV-3 hücrelerindeki 48s IC₅₀ değerleri 27.3, 69.7 ve 79.3 µM olarak kaydedildi. TOS, kontrol ve NMS-P937 ile muamele edilmiş PC3 hücrelerinde ölçüldü ve sırasıyla 3.15±0.36 ve 4.49±0.64 µmol H₂O₂ Equiv./L olarak hesaplandı, bu da çalışma bileşiğinin etkisi altında artan oksidatif stresi gösterdi (p=0.035).

Sonuç: PLK1 inhibitörü NMS-P937, PC3 insan prostat kanseri, HeLa servikal kanser ve SKOV-3 over kanserinden oluşan kanser hücre hatlarının aktivitesini doza bağlı bir şekilde azaltır. Bu bileşik oksidatif stresi artırır ve bu da bileşiğin PC3 hücrelerinde sitotoksik aktivitesinde çok önemli bir rol oynayabilir. Ancak yine de farklı kanser hücre dizileri ve tümör modellerini içeren hem in vitro hem de in vivo çalışmaların yapılmasına ve gelişebilecek olumsuz etkilerin ortaya çıkarılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: kanser hücre hatları; NMS-P937; oksidatif stress; PLK1 inhibisyonu; sitotoksitesite

ABSTRACT

Purpose: We aimed to investigate the antitumor activity of NMS-P937, a specific small-molecule polo-like kinase 1 (PLK1) inhibitor, in PC3 human prostate cancer, HeLa cervical cancer, and SKOV-3 ovarian cancer cell lines.

Materials and methods: PC3, HeLa, and SKOV-3 cells were treated with NMS-P937 for 48 h. The viability was analyzed by XTT colorimetric assay. Since PC3 was found to be the most sensitive cell line, total oxidant status (TOS) values were evaluated in NMS-P937-treated and non-treated PC3 cells via TOS assay.

Results: The proliferation of cancer cell lines was moderately inhibited by NMS-P937 in conjunction with the increase in concentration. The IC₅₀ values of NMS-P937 in PC3, HeLa, and SKOV-3 cells were recorded as 27.3, 69.7, and 79.3 µM, respectively, for 48 h. TOS was measured in control and NMS-P937-treated PC3 cells and calculated as 3.15±0.36 and 4.49±0.64 µmol H₂O₂ Equiv./L, respectively, indicating the increased oxidative stress under the influence of the study compound (p=0.035).

Conclusion: The PLK1 inhibitor NMS-P937 reduces the activity of cancer cell lines consisting of PC3 human prostate cancer, HeLa cervical cancer, and SKOV-3 ovarian cancer in a dose-dependent manner. This compound increases oxidative stress, which may play a pivotal role in the cytotoxic activity of the compound in PC3 cells. However, there is still a need to carry out both in vitro and in vivo studies, including different cancer cell lines and tumor models, and to reveal the adverse effects that may develop.

Keywords: cancer cell lines; cytotoxicity; NMS-P937; PLK1 inhibition; oxidative stress

Received: 01.07.2021; Accepted: 16.06.2022

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Sivas, Türkiye.

²Department of Histology and Embryology, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye.

Corresponding Author: Dr. Nazan Yurtcu, Department of Obstetrics and Gynecology, Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Sivas, Türkiye.
e-mail: nazanyurtcu@cumhuriyet.edu.tr

How to cite: Yurtcu N, Gökhan A. Antitumor activity of NMS-P937 specific small-molecule polo-like kinase 1 inhibitor, in PC3 human prostate cancer, hela cervical cancer, and SKOV-3 ovarian cancer cell lines. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):6-12. DOI: 10.46332/aemj.960806

INTRODUCTION

Cancer is an important part of global health problems, and according to statistics from developing countries, death from heart disease is considered the second major disease.¹ In addition, the aging world population with the extension of human life and the increase in the number of aged people increase in cancer-causing habits such as smoking continues to increase cancer incidence.¹ Globally, one in five people suffer cancer in their lifespan, and one in eight men and one in eleven women die as a result. The aging of the world's population and socio-economic risk factors remain among the main factors contributing to this increase. Breast cancer is one out of every four women diagnosed worldwide. Cervical, thyroid, lung, and colorectal cancers are also common among women; prostate and lung cancers are the most common in men and they together account for almost one-third of all male cancers.² Based on a recent report from the American Cancer Society, over 248 thousand, 14 thousand, and 21 thousand new cancer cases of the prostate, cervix, and ovary, respectively, and over 34 thousand, 4 thousand, and 13 thousand deaths from cancers of the prostate, cervix, and ovary, respectively, are projected to occur in the United States in 2021.³

PLK family consists of five members (PLK1-PLK5), which are involved in centrosome ripening, control point retrieval, cytokinesis, spindle assembly, apoptosis, and numerous other features of cellular functions and cell division. In addition to the role of PLK1 in adapting DNA damage and restarting the cell cycle⁴, recent results have come to the fore that PLKs are associated with tumor development and are overexpressed in many cancer cell types.⁵

The assembly of a bipolar spindle and centrosome maturation function occurs via PLKs. Micro-injection of PLK1-specific antibody into the cell is known to result in the disruption of cell division while causing the formation of abnormal chromatin and microtubules.⁶ The size and number of centrosomes required to organize microtubules in the cell increase before mitosis begins.⁷ The many protein aggregations, including M-phase-specific phosphoprotein (MPM-2) reactive phosphor epitopes, and the monitoring of γ -tubulin are indicative of the functional ripening of centrosomes. Much smaller mitotic spindle polarities were

formed in cells injected with PLK1-specific antibody, and it was seen to reduce the expression of MPM-2 and γ -tubulin.^{5,6}

Nowadays, drugs effective during mitosis, such as vinca alkaloids and taxanes, are among the most accomplished chemotherapeutics used in antineoplastic therapy. These medications are microtubule-binding compounds that hinder the mitotic spindle function to arrest the cell cycle in mitosis and encourage apoptosis in cancer cells. These chemotherapeutics not only affect proliferating cancer cells but also lead to critical side effects by affecting the intracellular carrying processes mediated by microtubules on non-proliferative cells, including neurons.⁸

Peripheral neuropathy is dose-limiting toxicity for agents whose mechanism of action is on microtubule binding, and at least two neuropathies have been reported in up to 30% of cancer patients using paclitaxel. As a result, there is a special interest in developing new antimitotic drugs that target non-microtubular structures.⁹

NMS-937, one of the phase II clinical trial compounds, is a PLK1 inhibitor with good selectivity and oral bioavailability.¹⁰ NMS-P937, a selective small-molecule PLK1 inhibitor, is also suitable for both injection and oral administration.¹⁰ We aimed to investigate the antitumor activity of NMS-P937 simultaneously in PC3 human prostate cancer, HeLa cervical cancer, and SKOV-3 ovarian cancer cell lines and to reveal its association with oxidative stress. Since the most NMS-P937-sensitive cell line was found to be PC3 cells, the treatment-related oxidant status was measured on PC3 cells.

MATERIALS and METHODS

Cell Lines and Culture Conditions

PC3 (CRL-1435), HeLa (CCL-2), and SKOV-3 (HTB-77) cell lines (American Type Culture Collection, ATCC, USA) were cultured in Dulbecco Modified Eagle's Medium (DMEM; Gibco Thermo Fisher Scientific) supplemented with 1% L-glutamine (Sigma-Aldrich), 1% penicillin-streptomycin (Sigma-Aldrich) and 10% fetal bovine serum (FBS; Sigma-Aldrich). The cell cultures were maintained at 37°C in a humidified atmosphere with 5% CO₂.

Stock solution for NMS-P937 (Medchem) was prepared using dimethyl sulfoxide (DMSO; Sigma-Aldrich)¹¹ and further diluted with DMEM before administration to a final DMSO percentage less than 0.5%.

Cell Viability Assay

PC3, HeLa, and SKOV-3 cell lines were analyzed by XTT (2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl)-2H-tetrazolium-5-carbox-anilide) colorimetric assay (Roche Diagnostic) to evaluate the anti-proliferative activity of NMS-P937.¹² Before the treatment was administered, the cells had been seeded in 96-well culture plates with a density of 1×10^4 cells/well in a 100- μ L culture medium (DMEM) and incubated overnight. 1, 5, 10, 25, 50, and 100 μ M final concentrations of NMS-P937 were then administered to the cells for 48 h. A mixture of 100 μ L of DMEM culture medium (without phenol red) and 50- μ L of XTT labeling solution was placed into each well to measure viable cells. Later, the plates were incubated at 37°C for 4 h. After this incubation period, the plates were shaken, and the absorbance was measured at 450 nm with an ELISA microplate reader (Thermo). The cell viability was expressed as live-cell amount percent compared to the non-treated control. All experiments were conducted in triplicate, and the IC₅₀ values of NMS-P937 in all the investigated cancer cell lines were determined by Graph Prism 7 software (GraphPad).

Measurement of TOS Values

PC3 cells, the most NMS-P937-responsive cell line compared to other cancer cell lines, were treated with NMS-P937 at the IC₅₀ dose for 48 h. NMS-P937-untreated (control) and -treated PC3 cells were analyzed with the Total Oxidant Status Assay Kit (Rel Assay Diagnostics, Turkey) according to the manufacturer's protocol.¹³

Briefly, the kit standards and cell supernatants premixed with reaction reagent (reagent I) were applied in the wells. The staining reagent (reagent II) was then applied in the following process, and incubation was carried out at 37°C for 5 minutes. The absorbance was then read at 530 nm. With this method, which is based on the oxidation of ferrous ions to ferric ions in the presence of sufficient oxidant in the environment, TOS levels are tested by measuring

ferric ions in xylenol orange samples. The assay results in which H₂O₂ was used to calibrate the assay were expressed as micromolar hydrogen peroxide equivalent per liter (μ mol H₂O₂ Equiv/L).^{13,14}

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by the Kruskal-Wallis ANOVA test with post-hoc Dunn's and Mann-Whitney tests as appropriate. The data were given as mean \pm standard deviation (SD) and a p-value less than 0.05 was considered statistically significant. Data analyses and graphic presentations were performed using GraphPad Prism 7.0 software (GraphPad, USA).

RESULTS

NMS-P937 Treatment Reduced the Cell Proliferation of Cancer Cells

This study demonstrated the cytotoxic activity of NMS-P937 in each of the multiple cancer cell lines consisting of PC3 human prostate cancer, HeLa cervical cancer, and SKOV-3 ovarian cancer. The growth of cancer cell lines was moderately inhibited by NMS-P937 in a concentration-dependent manner (Figure 1), and the IC₅₀ values of NMS-P937 in PC3, HeLa, and SKOV-3 cells were noted to be 27.3, 69.7, and 79.3 μ M for 48 h, respectively.

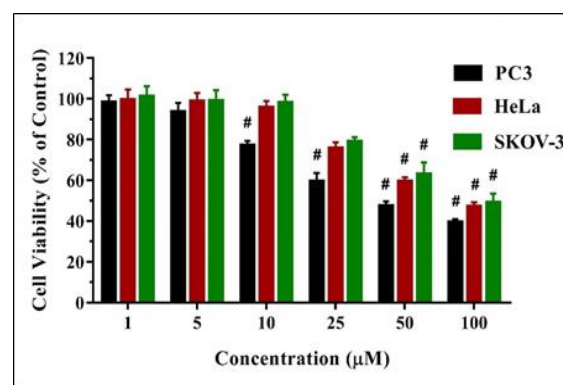


Figure 1. Antiproliferative activity of NMS-P937 at different concentrations (1-100 μ M) on PC3, HeLa, and SKOV-3 cell lines. After 48 h of treatment, the cell viability was determined by XTT assay. All data are presented as mean \pm SD in triplicate. #Denotes significant differences with the following p values. p=0.044 for 10 μ M vs. control in PC3 cell line. p=0.037 for 25 μ M vs. control in PC3 cell line. p=0.028 for 50 μ M vs. control in PC3 cell line. p=0.021 for 100 μ M vs. control in PC3 cell line. p=0.024 for 50 μ M vs. control in HeLa cell line. p=0.018 for 100 μ M vs. control in HeLa cell line. p=0.027 for 50 μ M vs. control in SKOV-3 cell line. p=0.019 for 100 μ M vs. control in SKOV-3 line.

Furthermore, since PC3 cells were found to be more sensitive to NMS-P937 compared to HeLa and SKOV-3 cell lines, a TOS assay was carried out within this cell line.

NMS-P937 Treatment Altered TOS in PC3 Cells

The effect of NMS-P937 on the TOS of PC3 cells was measured with a TOS assay kit.¹³ As a result of the application of all doses to the cell lines, changes in oxidative stress in the PC3 cells were observed, but only the results of the experimental group in which the active substance was applied at a dose equal to the IC₅₀ dose are shown in the article. PC3 cells were treated with NMS-P937 at the IC₅₀ concentration for 48 h and the assay was performed. TOS values were calculated as 3.15±0.36 and 4.49±0.64 μmol H₂O₂ Equiv./L in control and NMS-P937-treated PC3 cells, respectively, indicating increased oxidative stress under the effect of the study compound (p=0.035) (Figure 2).

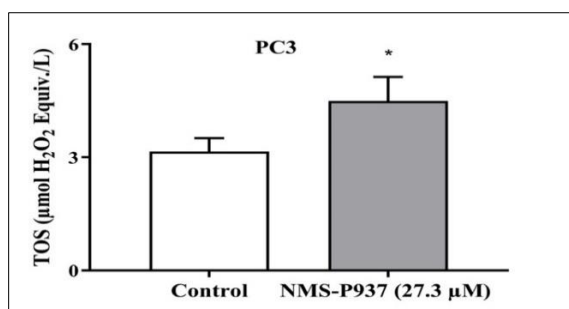


Figure 2. Determination of TOS values in PC3 cells. Treatment with the IC₅₀ value of NMS-P937 for 48 h significantly increased TOS of PC3 cells compared to the untreated control. TOS was determined with the TOS assay kit, and the results were obtained as mean ± SD from three samples of the media from culture wells containing PC3 cells. *Significantly different compared to control (p=0.035).

DISCUSSION

This study demonstrated the anti-proliferative activity of NMS-P937 on PC3, HeLa, and SKOV-3 cell lines examined by XTT assay at different concentrations (1-100 μM) of NMS-P937 for 48 h for the first time. There was a dose-dependent decrease in the cell viability in all the cancer cell lines; however, this effect was significantly pronounced in the PC3 cell line (p<0.05). Additionally, in the PC3 cells exposed to 27.3 μM of NMS-P937 for 48 h, the treatment increased the TOS of PC3 cells. These results may indicate that the cytotoxic effect of NMS-P937 on PC3 is due to its induction of oxidative stress.

Despite approaches based on multiple anti-tumoral combinations or surgical downsizing, only modest improvement has been shown in the overall five-year survival rate of advanced cancer patients. Although traditional treatment approaches depend on the medical history and health status of the individuals, it is still important to develop less tiring but effective options in cancer control because side effects such as nausea, hair loss, weakness, and fatigue are quite discomforting.¹⁵

A serine/threonine-protein kinase PLK1 plays an essential role in the cell cycle regulation by intervening in steps such as cytokinesis, bipolar spindle formation, chromosome separation, and centrosome maturation that occur during mitosis.¹² Overexpression of PLK1, one of five identified mammalian homologs, is believed to cause weakening in checkpoints leading to excessive cellular division and thus cancer, including solid tumors, lymphomas, and leukemia. This overexpression linked to cancer progression, chemotherapeutic drug resistance, and poor prognosis makes PLK1 inhibition an attractive strategy for anticancer therapy.^{10,16}

PLK1 is considered an encouraging target that provides an advantage to developmental studies of anticancer drugs, which can be used as monotherapy or in combination with other chemotherapies. Although a lot of effort has been made in clinical trials for PLK1 inhibitors, none of them have yet been licensed by the FDA.¹⁷

Therefore, it is vital to conduct detailed preclinical studies to determine which malignancies will benefit from PLK1 inhibitors and what doses of PLK1 inhibitors influence malignancies. Among ongoing drug studies to arrest the cell cycle and induce apoptosis in cancer cell lines and xenograft tumor models through depletion or inhibition of PLK1 activity, NMS-P937 (also known as MNS-1286937, onvansertib) is emerging as a novel inhibitor specific to PLK1.¹⁸ A total of six studies were found, four in progress and one completed, for NMS-1286937 OR Onvansertib OR PCM-075 in ClinicaTtrials.gov search conducted in the preparation phase of this article.

Although remarkable efforts have been made over the decades, major challenges remain their significance in the treatment of prostate cancer, cervical cancer, and ovarian

cancer. Understanding the cellular and molecular abnormalities involved in these cancers with a multi-disciplinary approach will be insightful for targeted therapies and enhancement of clinical outcomes. Considering the role and importance of PLK1 inhibitors in cancer treatment, in this study, the antitumor activity of NMS-P937, a potential therapeutic, was evaluated in three different cell lines consisting of the prostate, cervical and ovarian cancers.

Prostate cancer is believed to be triggered by the interrelation of many pathways, including androgen receptor (AR) signaling and oxidative stress. Zhang et al. demonstrated that oxidative stress activates signaling in prostate cells in a Plk1-dependent manner.¹⁹ Li et al. showed the sensitivity to treatment protocol in 22RV1, a BRCA1-deficient castration-resistant prostate cancer cell line, with Plk1 inhibitor combination, as well as in castration-resistant prostate cancer xenograft tumors.²⁰ Xu et al. developed a therapy that had a dual effect on both BET and PLK1 inhibitions.²¹ They achieved anti-proliferation activity and induced apoptosis on castration-resistant prostate cancer cells in vitro and tumor growth suppression with the castration-resistant prostate cancer xenograft model in vivo.

Trial studies of PLK1 inhibitors in the treatment of cervical cancer continue with great speed and promising results. The overexpression of PLK1 in cervical cancer and its clinical implications have shed light on treatment modalities over PLK1, demonstrating the promising possibility of PLK1 as a biological marker for cervical cancer. In a recent publication, the issue has gained importance with sufficient evidence of PLK1 overexpression in cervical cancer.²² Guo et al. also supported our study by concluding that PLK1 knockdown inhibited the growth of HeLa cervical cancer cells.²³

PLK1 activation, a well-recognized oncogene outlined in many cellular processes, has been implicated in the oncogenic role of Aurora Borealis in ovarian cancer.²⁴ In another study investigating the factors affecting the proliferation and migration of cancer in SKOV3 and RMG1 ovarian cancer cell lines with transwell assay, flow cytometry, and methyl thiazole tetrazolium (MTT), the importance of regulation of PLK1 expression on the proliferation and migration of cancer cell lines was emphasized.²⁵ In a study

involving stages I/II ovarian cancer patients, after demonstrating that high PLK1 expression is associated with poor prognosis, triple combination (paclitaxel/the potent PLK1 inhibitor BI6727/proTAME) induced pronounced apoptosis in ovarian cancer cell lines, OVCAR-3 and SKOV-3, and primary ovarian cells derived from cancer patients.²⁶ The authors compared the viability of OVCAR-3 and SKOV-3 cells after individual and combination therapies to consider the prognostic role and therapeutic potential of PLK1 for ovarian cancer. They emphasized that the combinatorial approach with a PLK1 inhibitor and proTAME is a promising strategy to efficiently lower the IC₅₀ of paclitaxel in ovarian cancer cells. This triple treatment revealed important results for developing PLK1-included combinatorial treatments.

Compared to the IC₅₀ value in the SKOV-3 ovarian cancer cell line in our study, Affatato et al. showed that lower concentrations of PLK1 inhibitors are active in mucinous and non-mucinous ovarian cancer cell lines (serous cell lines), including SKOV3.²⁷ However, there are reports hypothesizing that at high concentrations, PLK1 inhibitors might promote mitotic slippage events that promote cell survival.²⁸ Therefore, there remains a need to assess different doses of PLK1 inhibitors in various cell lines. Studies evaluating these comparisons, such as the content of our study, are important as they form the basis for future in vivo experiments.

As the role of PLK1 in the cancer mechanism is clarified, PLK1 inhibitors also qualify for potential in the clinical management of other cancers.²⁹ NMS-P937 decreased the clonogenic and migration ability of human osteosarcoma cell lines.²⁹ NMS-P937 has been proven to be an anti-cancer therapeutic against acute myelogenous leukemia (AML) in different experimental preclinical studies; furthermore, this agent has demonstrated a good oral bioavailability in combination with another antineoplastic agent Cytarabine, and promised long-term survival.³⁰ Casolaro et al. demonstrated a model of AML as AML-NS8 in mice by injection of leukemic blasts from CD56+ monoblastic AML (M5a) patient with the aggressive phenotype.³¹ NMS-P937 displayed cytotoxicity to AML-NS8 cells with IC₅₀ of 36 nM and showed promising results

compared to standard therapies with increased median survival time, making the opinion that it can support therapeutic use in AML. NMS-P937 was attributed as a candidate to have an important place in combination therapies, referring to the survival rates of combination therapy with cytarabine in animals with a disseminated model of AML, and tumor regression results of combination therapy with irinotecan in HT29-human colon adenocarcinoma xenografts.¹⁰ A recently published phase Ib study of orally administered onvansertib in a 28-day cycle was conducted in relapsed or refractory AML patients in combination with either low-dose decitabine or cytarabine. Dose-limiting toxicity, maximum tolerated dose, pharmacokinetics, safety, and antileukemic activity were investigated within the study.³² The results of this study, in which the combination of decitabine and onvansertib was well tolerated and antileukemic activity was recorded and provided useful information for further studies.

Our findings indicate that PLK1 inhibitor NMS-P937 diminishes the activity of cancer cell lines, including PC-3 human prostate, HeLa cervical cancer, SKOV-3 ovarian cancer, in a dose-dependent manner. PLK1 inhibition promises hope for monotherapy or combinatorial therapy strategies in cancer. We believe that MNS-P937 can be highly effective in combating cancer and other PLK1-related diseases. However, there is still a need to plan both in vitro and in vivo studies, including different cancer cell lines and tumor models, and to reveal the adverse effects that may develop.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Ethics Committee Permission

Ethics committee approval is not required for this study.

Authors' Contributions

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

REFERENCES

- Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217-222.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33.
- Van Vugt MATM, Medema RH. Checkpoint adaptation and recovery: Back with polo after the break. *Cell Cycle*. 2004;3(11):1383-1386.
- Lee S-Y, Jang C, Lee K-A. Polo-Like Kinases (Plks), a Key Regulator of Cell Cycle and New Potential Target for Cancer Therapy. *Dev Reprod*. 2014;18(1):65-71.
- Lane HA, Nigg EA. Antibody microinjection reveals an essential role for human polo-like kinase 1 (Plk1) in the functional maturation of mitotic centrosomes. *J Cell Biol*. 1996;135(6 Pt 2):1701-1713.
- Karsenti P, Lascar G, Salama J, Coste T. Thrombopenic purpura and hepatitis B: arguments favoring peripheral destruction of blood platelets. *Gastroenterol Clin Biol*. 1984;8(8-9):683-684.
- Dumontet C, Jordan MA. Microtubule-binding agents: A dynamic field of cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(10):790-803.
- Jackson JR, Patrick DR, Dar MM, Huang PS. Targeted anti-mitotic therapies: Can we improve on tubulin agents? *Nat Rev Cancer*. 2007;7(2):107-117.
- Valsasina B, Beria I, Alli C, et al. NMS-P937, an orally available, specific small-molecule polo-like kinase 1 inhibitor with antitumor activity in solid and hematologic malignancies. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(4):1006-1016.
- Dastan T, Kocyigit UM, Durma Dastan S, et al. Investigation of acetylcholinesterase and mammalian DNA topoisomerases, carbonic anhydrase inhibition profiles, and cytotoxic activity of novel bis(α -aminoalkyl)phosphinic acid derivatives against human breast cancer. *J Biochem Mol Toxicol*. 2017;31(11):e21971.
- Ergul M, Bakar-Ates F. A specific inhibitor of polo-like kinase 1, GSK461364A, suppresses proliferation of Raji Burkitt's lymphoma cells through mediating cell cycle arrest, DNA damage, and apoptosis. *Chem Biol Interact*. 2020;332:109288.
- Sarac K, Orek C, Cetin A, et al. Synthesis and in vitro antioxidant evaluation of new bis(α -aminoalkyl) phosphinic acid derivatives. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*. 2016;191(9):1284-1289.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-1111.
- Zhang H, Zhang K, Xu Z, et al. MicroRNA-545 suppresses progression of ovarian cancer through mediating PLK1 expression by a direct binding and an indirect regulation involving KDM4B-mediated demethylation. *BMC Cancer*. 2021;21(1):163.
- Ergul M, Bakar-Ates F. RO3280: A Novel PLK1 Inhibitor, Suppressed the Proliferation of MCF-7 Breast Cancer Cells Through the Induction of Cell Cycle Arrest at G2/M Point. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019;19(15):1846-1854.
- Huang X, Xie Z, Liao C. Developing polo-like kinase 1 inhibitors. *Future Med Chem*. 2020;12(10):869-871.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 49792852. National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/nms-1286937>. Published 2004. Accessed date April 29, 2021.
- Zhang Z, Hou X, Shao C, et al. Plk1 inhibition enhances the efficacy of androgen signaling blockade in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2014;74(22):6635-6647.

20. Li J, Wang R, Kong Y, et al. Targeting Plk1 to Enhance Efficacy of Olaparib in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(3):469-479.
21. Xu Y, Wang Q, Xiao K, et al. Novel dual BET and PLK1 inhibitor WNY0824 exerts potent antitumor effects in CRPC by inhibiting transcription factor function and inducing mitotic abnormality. *Mol Cancer Ther.* 2020;19(6):1221-1231.
22. Gao L, Pang Y-YY, Guo X-YY, et al. Polo like kinase 1 expression in cervical cancer tissues generated from multiple detection methods. *Peer J.* 2020;8:e10458.
23. Guo N, Gao C, Chen L. Knockdown of Polo-like kinase 1 (PLK1) inhibits the growth of cervical cancer HeLa cells. *Chinese journal of cellular and molecular immunology.* 2018;34(4):334-340.
24. Parrilla A, Barber M, Majem B, et al. Aurora Borealis (Bora), Which Promotes Plk1 Activation by Aurora A, Has an Oncogenic Role in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):886.
25. Ma S, Rong X, Gao F, Yang Y, Wei L. TPX2 promotes cell proliferation and migration via PLK1 in OC. *Cancer Biomarkers.* 2018;22(3):443-451.
26. Raab M, Sanhaji M, Zhou S, et al. Blocking Mitotic Exit of Ovarian Cancer Cells by Pharmaceutical Inhibition of the Anaphase-Promoting Complex Reduces Chromosomal Instability. *Neoplasia.* 2019;21(4):363-375.
27. Affatato R, Carrassa L, Chilà R, Lupi M, Restelli V, Damia G. Identification of PLK1 as a new therapeutic target in mucinous ovarian carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):672.
28. Raab M, Krämer A, Hehlhans S, et al. Mitotic arrest and slippage induced by pharmacological inhibition of Polo-like kinase 1. *Mol Oncol.* 2015;9(1):140-154.
29. Gutteridge REA, Ndiaye MA, Liu X, Ahmad N. Plk1 inhibitors in cancer therapy: From laboratory to clinics. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(7):1427-1435.
30. Kumar S, Kim J. PLK-1 Targeted Inhibitors and Their Potential against Tumorigenesis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-21.
31. Casolaro A, Golay J, Albanese C, et al. The Polo-Like Kinase 1 (PLK1) inhibitor NMS-P937 is effective in a new model of disseminated primary CD56+ acute monoblastic leukaemia. Bertolini F, ed. *PLoS One.* 2013;8(3):e58424.
32. Zeidan AM, Ridinger M, Lin TL, et al. A phase Ib study of onvansertib, a novel oral PLK1 inhibitor, in combination therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2020;26(23):6132-6140.

Retrospective Evaluation of Optic Nerve Sheath Diameters of Patients Diagnosed with Brain Death

Beyin Ölümü Tanısı Almış Hastaların Optik Sinir Kılıf Çaplarının Retrospektif Olarak İncelenmesi

Oğuz GÜNDOĞDU¹  Onur AVCI¹ 

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı; beyin ölümü tanısı almış hastaların optik sinir kılıf çapı (OSKÇ) ile beyin ölümü etiyojisi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve OSKÇ ile apne testi öncesi ve sonrası kan gazı parametreleri arasında korelasyon olup olmadığını araştırmaktır.

Araçlar ve Yöntem: Beyin ölümü tanısı almış 92 hastanın sağ ve sol göz için OSKÇ değerleri, parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂), apne testi öncesi ve sonrası kan gazı parametreleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Subaraknoid kanama ve intraserebral kanama en sık görülen beyin ölümü nedenleriydi. Sağ göz için ortalama OSKÇ değeri 6.37±1.03 mm, sol göz için 6.43±1.02 mm olarak bulundu. Sadece 8 hastanın OSKÇ çapı 5.00 mm'nin altında ölçüldü. pCO₂'nin yüzdelik değişimi ile OSKÇ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (p>0.05).

Sonuç: Çalışmanın sonucuna göre beyin ölümü tanısı almış hastalarda OSKÇ değerleri pCO₂'den bağımsız olarak çok yüksektir. Komadaki hastaların beyin ölümü tanısı açısından değerlendirilmesinde OSKÇ'nin kendisine bir yer bulacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: apne testi; beyin ölümü; kan gazı analizi; optik sinir kılıf çapı

ABSTRACT

Purpose: Purpose of this study is to reveal the relationship between optic nerve sheath diameter (ONSD) and the etiology of brain death and to investigate whether there is a correlation between ONSD and blood gas parameters before and after the apnea test in patients diagnosed with brain death.

Materials and Methods: The data of 92 patients with brain death diagnoses were retrospectively analyzed for ONSD measurements for each eye, partial carbon dioxide pressure (pCO₂), and blood gas parameters before and after the apnea test.

Results: Subarachnoidal and intracerebral hemorrhages were the two most common brain death etiology. The mean ONSD for the right eye was 6.37±1.03 mm. The mean ONSD for the left eye was 6.43±1.02 mm. Only 8 patients had ONSD below 5.00 mm. There was no statistically significant correlation between the percent change of pCO₂ and ONSD change (p>0.05).

Conclusion: The present study shows that ONSD values are very high regardless of the partial pressure of carbon dioxide in patients with brain death diagnoses. We can suggest that ONSD can find a place for evaluating comatose patients for brain death diagnosis.

Keywords: apnea test; blood gas analysis; brain death; optic nerve sheath diameter

Received: 15.03.2022; Accepted: 22.06.2022

¹ Cumhuriyet University School of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Sivas, Türkiye.

Corresponding Author: Assistant professor Oğuz Gündoğdu, Cumhuriyet University School of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Sivas, Türkiye. e-mail: droguzgundogdu@gmail.com

How to cite: Gündoğdu O, Avci O. Retrospective evaluation of optic nerve sheath diameters of patients diagnosed with brain death. Ahi Evran Med J. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):13-18. DOI: 10.46332/aemj.1088058

INTRODUCTION

In the year 2021, there were approximately 25000 patients waiting for organ donation in Turkey. This number is above 100000 in the USA, but the transplantation rate is lower all over the world. Seventeen patients die each day because they cannot find a suitable organ donation in the USA. In half of 2021, the number of successful transplantations was 3703 in Turkey. Most of the organ donations are originated from cadavers or patients with brain death diagnoses. These statistics show that a quick brain death diagnosis is crucial in intensive care units (ICU) for successful transplantation and organ donation. In recent years, global healthcare policies have attached more importance to brain death diagnosis to increase the rate of organ transplantation.¹⁻⁴

There is a direct connection between the subarachnoid part of the optic nerve and the chiasmatal cistern of the brain. Through this connection, cerebrospinal fluid (CSF) circulates freely between these two areas. CSF flow occurs in the perineural subarachnoid space, and the pressure around the optic nerve increases if a high intracranial pressure (ICP) presents, and this causes an extension of the dural sheath and an enlargement in the optic nerve sheath diameter (ONSD). The anterior portion of the dural sheath, usually 3 mm from the optic globe, is affected by this extension. Therefore, ONSD is measured at a distance of 3 mm from the optic globe on the optic nerve in brain tomography. In this area, the subarachnoid space contains a trabecular meshwork. These trabeculae are composed of leptomeningeal cells and delicate collagenous fibrils; sometimes, they contain one or two blood vessels. Through these features, it is the area with the best capacity to reflect the increased pressure.¹⁻⁴

5 millimeter (mm) was generally accepted as an upper limit of ONSD measurement in studies, although a specific and exact cut-off value could not be determined.⁵⁻⁸ Kimberly et al. have systematically confirmed that the threshold of 5 mm in ONSD reflects ICP above 20 mmHg.⁹ In another study, the optimal limit of ONSD for the determination of ICP above 20 mmHg was found to be ≥ 5.0 mm with 94% sensitivity and 98% specificity.⁸

In our literature review, we have found that there were publications on increased ONSD values in patients followed-up with the suspicion of brain death in recent years.¹⁰⁻¹² However, ONSD was measured by ultrasound in these studies. Therefore, we decided to retrospectively investigate the ONSD values in brain imaging of patients with a confirmed brain death diagnosis.

The aim of the present study was to investigate whether there was a correlation between the etiology of brain death and pCO₂ change before and after the apnea test and ONSD by examining the data of patients diagnosed with brain death.

MATERIALS and METHODS

This single-center, retrospective clinical study was approved by Sivas Cumhuriyet University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee with its decision dated 16.02.2022 and numbered 2022-02/06.

The data of 92 patients who had brain death diagnoses in our hospital between the dates of 01.01.2014 and 01.01.2022 were analyzed retrospectively. Age, gender, causes of brain death, blood group type, optic nerve sheath diameter measurements for each eye, pH, pO₂, and partial carbon dioxide pressure (pCO₂) measured before and after the apnea test were recorded. Patients with no definitive diagnosis of brain death were excluded from the study.

Brain computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) scans were assessed with a series of millimeter slices (one slice every 0.6 mm). ONSD was measured at a distance of 3 mm behind the eyeball, immediately below the sclera, using Sectra Uniview software (Sectra Workstation, Model 23.1, ©Sectra AB, Sweden). ONSD was measured as a cross-section from one side of the optic nerve sheath to the other side through the center of the optic nerve. The diameters were measured for the patients' both eyes separately.

Statistical Analysis

Frequency tables describing the characteristics of the patients were prepared. Normality was tested with the Shapiro-Wilk test for pH and pCO₂ values. pH and pCO₂ values before and after the apnea test were tested with the

Wilcoxon sign test. Pearson correlation analysis was used between pH, pCO₂, pO₂, and ONSD.

RESULTS

Forty-five (48.9%) of the patients were female, and 47 (51.1%) were male. Most of the brain death diagnoses (29 cases) were obtained in the year of 2019. The Rh (+) was the most frequently seen blood group type (n=37) in patients. Only one patient had blood group type AB Rh (-).

Subarachnoidal hemorrhage and intracerebral hemorrhage were the two most common brain death etiology. Other brain death etiologies are shown in Table 1.

Table 1. Etiologies of brain death.

Brain death etiology	Number (n)	Percentage (%)
Hypoxic-ischemic encephalopathy	5	5.4
Cerebral edema	1	1.1
Cerebral infarct	7	7.6
Subdural hematoma	2	2.2
Intracranial tumor	12	13
Subarachnoid hemorrhage	40	43.5
Intracerebral hemorrhage	22	23.9
Cancer in terminal phase	1	1.1
Encephalitis	1	1.1
Pulmonary thrombo-embolism	1	1.1
Total	92	100

Sixty-seven of the patients had computerized brain tomography as a cranial imaging method, and 25 of the patients had brain MRIs.

Forty patients had metabolic disorders other than brain death etiology. The mean sodium value was 150.15±12.87 mmol/L (min: 127 mmol/L, max: 178 mmol/L). Seventeen patients had cardiopulmonary resuscitation (CPR) before the brain death diagnosis, while 75 patients had not. The mean CPR duration was 6.92±2.54 minutes. Forty-eight patients had a positive result for the apnea test, while 2 patients were negative for the apnea test. Forty-two patients could not meet the appropriate clinical conditions for the apnea test. Relatives of 16 patients accepted organ donation. The mean duration between the first day of ICU hospitalization and brain death diagnosis was 13.67±21.03 days.

The mean ONSD for the right eye was 6.37±1.03 mm (min: 3 mm, max: 9 mm). The mean ONSD for the left eye was 6.43±1.02 mm (min: 3 mm, max: 8.80 mm). There was no significant difference between the left and right

measurements of ONSD (p>0.05). The mean values of ONSD measurements according to apnea test positivity are shown in Table 2.

Table 2. Mean values of ONSD measurements according to apnea test positivity.

ONSD	Apnea test result	Number	Mean±SD (mm)	T	p
Right eye	Non-positive*	44	6.26±1.07	0.975	0.332
	Positive	48	6.47±1.00		
Left eye	Non-positive	44	6.47±0.97	0.387	0.700
	Positive	48	6.39±1.07		

ONSD: optic nerve sheath diameter
SD: standard deviation
*: Non-positive patient group contains 2 patients with a negative result for the apnea test and 42 patients without the apnea test.
mm: millimeter

Only 8 patients had ONSD below 5.00 mm for right eye and left eye measurements. Four patients with apnea test (+) had ONSD below 5.00 mm for both eyes and 4 patients without apnea test had ONSD below 5.00 mm for both eyes. Both 2 patients with apnea test (-) had ONSD values higher than 5.00 mm for both eyes. There was no correlation between apnea test positivity and ONSD rising above 5.00 mm (p>0.05) (Table 3).

Table 3. ONSD values according to apnea test positivity

ONSD	Apnea Test Result	Number (n)	Percentage (%)
Right ONSD ≥ 5.00 mm	Non-positive*	40	90.9
	Positive	44	91.6
Right ONSD < 5.00 mm	Non-positive	4	9.1
	Positive	4	8.4
Left ONSD ≥ 5.00 mm	Non-positive	40	90.9
	Positive	44	91.6
Left ONSD < 5.00 mm	Non-positive	4	9.1
	Positive	4	8.4

*: Non-positive patient group contains 2 patients with a negative result for the apnea test and 42 patients without the apnea test.
ONSD: optic nerve sheath diameter
mm: millimeter

In patients with a positive result for the apnea test, there was no correlation between ONSD values and the parameters of arterial blood gas analysis made for the apnea test (Table 4).

Table 4. *Correlation between ONSD values and blood gas analysis.

ONSD	pH2	pH1	pO2	pO1	pCO2	pCO1
Right ONSD	p=0.709	p=0.817	p=0.684	p=0.142	p=0.749	p=0.497
	R=0.055	R=0.034	R=0.060	r=0.215	r=0.047	r=0.101
Left ONSD	p=0.782	p=0.319	p=0.970	p=0.087	p=0.841	p=0.076
	r=0.041	r=0.147	r=0.006	r=0.249	r=0.030	r=0.259

*Spearman correlation test was used
ONSD: optic nerve sheath diameter
pH2, pO2, pCO2: pH, partial oxygen pressure, and partial carbon dioxide pressure measured in the second blood gas analysis of the apnea test.
pH1, pO1, pCO1: pH, partial oxygen pressure and partial carbon dioxide pressure measured in the first blood gas analysis of the apnea test.

When the etiology of brain death and ONSD were analyzed, the distribution of ONSD measurements according to the cut-off value of 5 mm was shown in Table 5.

Table 5. The number of patients that had ONSD values below 5.00 mm according to the etiology of brain death.

Etiology	Right ONSD		Left ONSD	
	<5.00 mm	≥5.00 mm	<5.00 mm	≥5.00 mm
Hypoxic-ischemic encephalopathy	0	5	0	5
Cerebral edema	0	1	0	1
Cerebral infarct	0	7	0	7
Subdural hematoma	1	1	1	1
Intracranial tumor	1	11	2	10
Subarachnoid hemorrhage	5	35	2	38
Intracerebral hemorrhage	1	21	3	19
Cancer in terminal phase	0	1	0	1
Encephalitis	0	1	0	1
Pulmonary thrombo-embolism	0	1	0	1

ONSD: optic nerve sheath diameter
mm: millimeter

The correlation analysis was made between the percent change of partial carbon dioxide pressure (pCO₂) and ONSD change according to the cut-off value of 5.00 mm. There was no significant correlation between the percent change of pCO₂ and ONSD change (Table 6) (p>0.05).

Table 6. The correlation between the percent change in pCO₂ and percent change in right and left ONSD in patients with a positive result for the apnea test.

pCO ₂ - ONSD	Percent change for right-ONSD	Percent change for pCO ₂	Percent change for left-ONSD
Percent change for right-ONSD	R=1.000	p=0.636 R=-0.070	p=0.000 R=0.817
Percent change for pCO ₂	P= 0.636 R=-0.070	r=1.000	p=0.255 r=-0.168
Percent change for left-ONSD	p=0.000 R=0.817	p=0.255 r=-0.168	r=1.000

Pearson correlation analysis test was used
ONSD: optic nerve sheath diameter
pCO₂: partial carbon dioxide pressure

DISCUSSION

This study shows that ONSD values are high in patients with brain death diagnoses. Only 8 patients had ONSD values below 5.00 mm, while 86 of 92 had ONSD values ≥5.00 mm. The cause of this rise in ONSD was researched in the study by analyzing the pCO₂ values of the apnea test, but there was no statistically significant correlation found between pCO₂ change and ONSD change above or below 5.00 mm. Although hypercapnia is blamed for increased intracranial pressure, the results showed that brain pathologies must be much more blamed for increased ICP than hypercapnia because most patients had a subarachnoid

hemorrhage, intracerebral hemorrhage, intracranial tumor, and other intracranial pathologies in this study.

Usually, hemorrhagic or thrombotic intracranial events are the most common causes leading to the brain death process.^{13,14} In a study by De Eira et al., the most common causes of brain death were hemorrhagic and ischemic intracranial events.¹³ Subarachnoid hemorrhage, traumatic brain injury, and stroke were the most common causes of brain death in another study consisting of 1844 brain death patients.¹⁴ According to the results of this study, the causes of brain death show parallelism with the literature.

In the study of Huzjan et al., they measured ONSD by ultrasonography in 10 patients with brain death diagnoses and 17 healthy subjects for control.¹⁰ The mean ONSD values were found to be 7.1 mm for the left eye and 7.3 mm for the right eye in Huzjan et al.'s study, while our results were 6.26 mm for right-ONSD and 6.47 for left-ONSD. The difference in the mean ONSD results of these two studies is due to etiology and patient number. Huzjan, et al.'s study contains 10 patients with intracranial pathologies, while the present study contains non-intracranial pathologies, even the intracranial etiologies are the majority. Also, the present study contains more patients. Another difference between the two studies is the measurement method of ONSD. Huzjan et al. used ultrasonography for the measurements, while our study used cranial CT or MRI, but we think this difference cannot cause different measurements of ONSD. Even if the ultrasonography is a more subjective method than CT or MRI, repetitive ONSD measurements in comatose patients can give the same results as the ONSD measurements on CT or MRI. In awake patients, ONSD measurements can be much harder because there is a need for orientation of the patient to the process to decrease eye movements during the measurements.

In a study of Yazar¹¹, 45 patients were divided into 3 groups. 15 patients were in the brain death group, 15 were in the comatose group, and 15 were healthy controls. The mean ONSD values were found to be highest in the brain death group. He found mean ONSD values as 7.55 mm for brain death patients, while mean ONSD values were 6.99 mm in the comatose group. His brain death group contains

a patient with drug intoxication and a patient with pneumonia, while others had intracranial pathology. This patient sample resembles our patient sample, but our study contains a higher number of patients. Again, Yazar measured ONSD with ultrasonography, while the present study measured ONSD with cranial CT or MRI. Even though the methods are different, the two studies state that ONSD values are absolutely rising in patients with brain death.

Topçuoğlu et al. measured ONSD in patients with brain death diagnoses, comatose patients, patients with neurological diseases, and healthy subjects in their study.¹² They found the mean ONSD values of patients with brain death to be 8.34 mm, which was statistically higher than other groups. All three studies about ONSD measurement with ultrasonography provided higher ONSD values than the present study. The possible cause of this result can be different methods used in these studies. While MRI shows the exact borders of the sheath of the optic nerve, some CT scans may not show the sheath well due to the capture quality of tomography. The use of both CT and MRI in this study may have affected the results.

There are some limitations of this study. Because of the retrospective nature, bias can be found. For measuring the ONSD values, a standard method was not used. Both CT and MRI were used to assess the ONSD values, and these two different choices could affect the measurements. The difference between the number of patients scanned with CT and MRI is very high; therefore, the study is not homogenized in terms of these two methods. Most of the patients had anti-edema therapy due to their cranial pathologies. ONSD measurements under anti-edema therapy were another limitation of this study.

The present study shows that ONSD values are very high regardless of the partial pressure of carbon dioxide in patients with brain death diagnoses. Even if the ONSD was measured with ultrasound or CT/MRI, it could reach absolutely high numbers in patients with brain death diagnoses. We can suggest that ONSD can find a place for evaluating comatose patients for brain death diagnosis.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

Acknowledgment

We thank all the members of the anesthesiology departments.

Ethics Committee Permission

This single-center, retrospective clinical study was approved by Sivas Cumhuriyet University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee with its decision dated 16.02.2022 and numbered 2022-02/06.

Authors' Contributions

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

REFERENCES

1. Hansen HC, Helmke K. The subarachnoid space surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerve sheath. *Surg. Radiol. Anat.* 1996;18(4):323-328.
2. Liu D, Kahn M. Measurement and relationship of subarachnoid pressure of the optic nerve to intracranial pressures in fresh cadavers. *Am J Ophthalmol.* 1993;116(5):548-556.
3. Killer HE, Laeng HR, Flammer J, Groscurth P. Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(6):777-781.
4. Newman WD, Hollman AS, Dutton GN, Carachi R. Measurement of optic nerve sheath diameter by ultrasound: a means of detecting acute raised intracranial pressure in hydrocephalus. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(10):1109-1113.
5. Goel RS, Goyal NK, Dharap SB, Kumar M, Gore MA. Utility of optic nerve ultrasonography in head injury. *Injury.* 2008;39(5):519-524.
6. Tayal VS, Neulander M, Norton HJ, Foster T, Saunders T, Blaivas M. Emergency department sonographic measurement of optic nerve sheath diameter to detect findings of increased intracranial pressure in adult head injury patients. *Ann Emerg Med.* 2007;49(4):508-514.
7. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Crit. Care Med.* 2007;33(10):1704-1711.
8. Maissan IM, Dirven PJ, Haitsma IK, Hoeks SE, Gommers D, Stolker RJ. Ultrasonographic measured optic

- nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure. *J. Neurosurg.* 2015;123(3):743-747.
9. Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med.* 2008;15(2):201-204.
 10. Lovrencic-Huzjan A, Simicevic DS, Popovic IM, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath in brain death. *Perspect. Biol. Med.* 2012;1:414-416.
 11. Yazar MA. Bedside ultrasonography of the optic nerve sheath in brain death. *Transplant Proc.* 2019;51(7):2180-2182.
 12. Topcuoglu MA, Arsava EM, Bas DF, Kozak HH. Transorbital Ultrasonographic Measurement of Optic Nerve Sheath Diameter in Brain Death. *J Neuroimaging.* 2015;25(6):906-909.
 13. Eira CSLD, Barros MIT, Albuquerque AMP. Organ donation: the reality of an intensive care unit in Portugal. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2018;30:201-207.
 14. Escudero D, Valentin MO, Escalante JL, et al. Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. *Anaesthesia.* 2015;70:1130-1139.

Konvansiyonel Fizik Tedavi Alan Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Katkısı

Contribution of Balneotherapy in Fibromyalgia Patients Receiving Conventional Physical Therapy

Engin TAŞTABAN¹  Ömer Faruk ŞENDUR² 

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, konvansiyonel fizik tedavi alan fibromiyalji hastalarında balneoterapinin fonksiyonel iyileşme, ağrı, uyku ve yaşam kalitesi ile ilaç tüketimi üzerindeki katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: İlk kez fibromiyalji tanısı alan 107 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, yüzeysel sıcak ve terapötik ultrason içeren fizik tedavi modaliteleri uygulanan (grup1) ve balneoterapi ile birlikte birinci gruba verilen fizik tedavi modaliteleri uygulanan (grup 2) olmak üzere ikiye ayrıldı. Tüm hastalara 10 seans tedavi programı uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Vizüel analog skala (VAS), Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Yaşam kalitesi Kısa Form-36 (KF-36) kullanılarak değerlendirilmeler yapıldı. Hastaların tükettikleri toplam parasetamol tablet miktarı da ayrıca kaydedildi.

Bulgular: Her iki grupta, tedavi öncesine göre tedavi sonrası ağrı VAS, FEA ve PUKİ skorlarında anlamlı düzelmeye saptanırken balneoterapi alan hastalarda daha anlamlı iyileşme saptandı. Balneoterapi grubunda ilaç tüketimi anlamlı miktarda düşük olup KF-36'nın tedavi sonrası ağrı, genel sağlık ve sosyal fonksiyon skorlarında anlamlı iyileşme gözlemlendi.

Sonuç: Fibromiyalji tedavisinde konvansiyonel fizik modaliteleri ile kombine edilen balneoterapi, hastalarda ağrı, fonksiyonel durum, yaşam ve uyku kalitesi ile ilaç tüketimi üzerinde olumlu katkı sağlayan etkili bir tedavi seçeneği olarak uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: ağrı; balneoloji; ilaç tüketimi; kronik yorgunluk; yaşam kalitesi

ABSTRACT

Purpose: This study aims to investigate the role of applying additional balneotherapy to fibromyalgia patients while receiving conventional physical therapy.

Materials and Methods: 107 female patients diagnosed with fibromyalgia for the first time were studied in two groups. Group 1 included patients receiving Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and physical therapy modalities, including superficial hot and therapeutic ultrasounds. Patients in Group 2 received balneotherapy in addition to the therapeutic modalities given to the first group. All patients went through a 10-session treatment program. The evaluation was based on the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Visual Analogue Scale (VAS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and Quality of Life Short Form-36 (SF-36) before and after the treatment. The total amount of paracetamol tablets consumed was also recorded.

Results: There were significant recovery in post-treatment pain VAS, FIQ, and PSQI scores in both groups, compared to before treatment, but the improvements were more pronounced after the balneotherapy. The drug consumption was also significantly lower, and patients treated with balneotherapy expressed better general health and social function scores of SF-36.

Conclusion: A combination of balneotherapy with conventional physical modalities appears to be an effective treatment option for fibromyalgia as it positively contributes to the patient's pain, functional status, quality of life and sleep, and drug consumption.

Keywords: balneology; chronic fatigue; drug consumption; pain; quality of life

Gönderilme tarihi: 22.05.2021; Kabul edilme tarihi: 24.06.2022

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.

² Medicana International İzmir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Engin Taştaban, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.
e-posta: engintastaban@gmail.com

Makaleye atıf için: Taştaban E, Şendür ÖF. Konvansiyonel fizik tedavi alan fibromiyalji hastalarında balneoterapinin katkısı. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):19-25.
DOI: 10.46332/aemj.941039

GİRİŞ

Fibromiyalji yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif disfonksiyon ve depresyon gibi semptomlar ile karakterize kronik ağrı sendromudur.¹ Hastalıkla ilişkili tüm bu semptomlar hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.² Genel popülasyonda prevalansı %2-3 arasında olup kadınlarda daha sık görülmektedir.³ Multifaktöriyel etiyojolojiye sahip olan hastalığın patogeneğinde genetik, nörolojik ve psikolojik faktörler ile uyku bozukluğu ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığı bildirilmiştir.⁴

Günümüzde fibromiyalji tedavisinin radikal bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.⁵ Tedavinin amacı semptomları azaltmak, yaşam kalitesi ve fonksiyonları iyileştirmektir.⁶ Bu amaçla, hastanın ağrı şiddetini, eşlik eden semptomları ve fonksiyonel durumunu göz önüne alan farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yöntemleri tercih edilmektedir.⁷ Balneoterapi, termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların, yöntem ve dozları belirlenmiş, banyo, paket, içme ve inhalasyon uygulamaları şeklinde, düzenli aralıklarla seri halde tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli bir zaman aralığında ve kür tarzında gerçekleştirilen bir tedavi yöntemidir.⁸ Balneoterapinin mekanik, termal ve kimyasal etkileri olmakla birlikte immünolojik ve anti-inflamatuar etkileri de bulunmaktadır.⁹ Ülkemizde balneoterapi en sık dejeneratif eklem hastalıkları, daha sonra yumuşak doku romatizmaları ve kronik dönemdeki inflamatuvar romatizmal hastalıklarda kullanılmaktadır.¹⁰ Fizik tedavi modaliteleri ile birlikte kombine edildiğinde, başta fibromiyalji olmak üzere kas iskelet sistemi hastalıklarının iyileşmesinde olumlu katkı sağladığı bildirilmiştir.¹¹

Balneoterapi, ağrı ve fonksiyonel iyileşme üzerinde olumlu etkileri sebebi ile uzun yıllardır fibromiyalji tedavisinde tercih edilen bir non-farmakolojik tedavi seçeneğidir.¹² Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği'nin Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerilerinde, balneoterapinin mekanik, fiziksel ve kimyasal faktörlerle etki gösterdiği; kas tonusu ve ağrı şiddetini olumlu etkilediği; yaşam kalitesini iyileştirdiği vurgulanmıştır.¹ Bu rehberde, hastanın klinik tablosuna göre hidroterapi/balneoterapi verilebileceği önerilmiştir (Kanıt düzeyi Ia, orta güçte öneri). Uluslararası kılavuzlarda balneoterapi, fibromiyaljinin non-farmakolojik tedavileri arasında yerini almıştır ve hastaların

yaşam kalitesini olumlu etkilediği ancak kanıt düzeyinin orta güçte olduğu bildirilmiştir.^{13,14}

Bu çalışmanın amacı; konvansiyonel fizik tedavi alan fibromiyalji hastalarında balneoterapinin fonksiyonel iyileşme, ağrı, uyku ve yaşam kalitesi ile ilaç tüketimi üzerindeki katkısını araştırmaktır.

ARAÇLAR VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif, randomize kontrollü olup, çalışmamızın etik kurul onayı Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (tarih:14/05/2015, sayı:2015/592). Çalışmaya, American Collage of Rheumatology (ACR) 2010 yılı tanı kriterlerine göre ilk kez fibromiyalji tanısı alan 20-65 yaş arası 107 kadın hasta dahil edildi. Fibromiyalji tedavisinde tercih edilen ilaçları kullanmış ve/veya kullanmakta olan, sistemik inflamatuvar romatizmal hastalığı olan, kaplıca tedavisi almasında sakınca olan, son bir yıl içinde kaplıcaya gitmiş olan, malignitesi olan, endokrin ve psikiyatrik bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Fibromiyalji tanısı için ACR 2010 Fibromiyalji tanı kriterleri kullanıldı.¹⁵ En az üç aydır yaygın ağrısı olan hastada; Yaygın Vücut Ağrısı Skalası (YAS) ve Semptom Şiddet Skalası (ŞSS) değerlendirildi. Yaygın Vücut Ağrısı Skalası, son yedi gün içinde ağrı hissedilen bölgelerin sayısıdır. Bu bölgeler; çene (sağ/sol), omuz(sağ/sol), üst kol (sağ/sol), alt kol (sağ/sol), kalça (trokanter, gluteal bölge) (sağ/sol), üst bacak (sağ/sol), alt bacak (sağ/sol), boyun, sırt, bel, göğüs ve karın olup her bölge bir puan olacak şekilde kaydedildi. Semptom Şiddet Skalası, iki grupta (A ve B) hesaplanarak toplam puan elde edildi. A grubu, son bir hafta içerisindeki yorgunluk, dinlenmeden uyanma, bilişsel bulgular ve somatik semptomlar olup 0-3 arasında puan verildi. B grubu, son altı ay içerisindeki baş ağrısı, alt karında ağrı-kramptir, depresyon varlığı olup 0-3 arasında puan verildi. Değerlendirme sonrası YAS≥7 puan ve ŞSS≥5 puan veya YAS-3-6 puan ve ŞSS≥9 puan olması durumunda fibromiyalji tanısı konuldu.

107 fibromiyalji hastası random sayılar tablosuna göre randomize edilerek iki tedavi grubuna ayrıldı. Birinci

gruptaki hastaların boyun-sırt-bel paravertebral bölgelerine transkutanöz elektrik sinir stimülasyonu (TENS) (20 dakika, 0-100 Hz, 6 elektrod), yüzeysel sıcak (20 dakika, 250W infraruj lamba, 50 cm mesafe) ve terapötik ultrason (6 dakika, 1.5 W/cm²) içeren fizik tedavi modaliteleri uygulandı. İkinci gruptaki hastalara, balneoterapi ile birlikte birinci gruba verilen fizik tedavi modalitelerini içeren tedavi programına alındı. Balneoterapi uygulaması, su sıcaklığı 38° C olan termal terapötik havuzda, 2 hafta süreyle, haftada 5 gün, tam banyo şeklinde toplam 10 seans uygulandı. Tedavi süresince hastalarda tedavinin kesilmesini gerektirecek termal kriz veya yan etki gözlenmedi.

Hastaların yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek VKİ (kilo/(boy)²) kg/m² cinsinden hesaplandı.

Hastaların fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumu Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) ile değerlendirildi.¹⁶ Bu ölçek; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere on ayrı özelliği ölçmektedir. Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini göstermektedir. Türkçe versiyonu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sarmer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.¹⁷

Ağrı şiddeti Vizüel Analog Skala (VAS) değerlendirildi.¹⁸ Hastalara 10cm'lik bir çizgi üzerinde 0'dan 10'a kadar yerleştirilen rakamların ne anlama geldiği anlatıldı. Hiç ağrı olmamasının 0, karşılaşılan en şiddetli ağrının 10 ve orta derecedeki ağrının da 5'e uyduğu anlatılarak hastaların hissettikleri ağrı şiddetini tanımlamaları istendi. İşaret konulan nokta ile hattın başlangıç noktası arasındaki mesafe cm olarak ölçüldü ve bulunan sayısal değer hastanın ağrı şiddeti olarak kaydedildi.

Uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) kullanıldı.¹⁹ İndeksin puanlanan 18 sorusu 7 bileşenden oluşmaktadır. Her bir madde 0-3 puan üzerinden değerlendirilmekte olup toplam puan 0-21 arasındadır. Toplam puanın 5'ten büyük olması "kötü uyku kalitesini" göstermektedir. İndeksin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır.²⁰

Yaşam kalitesi Kısa Form-36 (KF-36) ile değerlendirildi.²¹ KF-36, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık olmak üzere 8 alt ölçekten oluşmaktadır. Alt ölçeklerin puanları 0-100 arasında değişmekte ve yüksek puan iyi sağlık durumunu göstermektedir. KF-36'nın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.²²

Hastaların klinik değerlendirmeleri tedavi öncesinde ve tedavi biter bitmez olmak üzere iki kez yapıldı.

Çalışma sürecinde hastaların sadece parasetamol (500 miligram) tablet almalarına izin verildi ve tükettikleri toplam tablet miktarı kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Değişkenlerin hiçbiri normal dağılım göstermediği için tanımlayıcı istatistikler medyan(%25-%75) olarak gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi, grup içi (önce-sonra) karşılaştırmada Wilcoxon t testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi. Referans çalışmada elde edilen etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde olduğu görüldü ($\alpha=0.05$, iki yönlü hipotez, etki büyüklüğü=1.13). Referans çalışmasındaki sonuçlardan yola çıkarak yaptığımız güç analizi sonucunda, %80 güç için örneklem büyüklüğü her bir grup için en az 14 kişi olarak hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmamız, fibromiyalji tanısını ilk kez alan ve ek sistemik hastalığı olmayan 107 kadın hastadan oluşmaktaydı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların medyan yaşları grup 1'de 39.5 (37.0-41.0) ve grup 2'de 40.0 (37.0-43.5) yıl idi. Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi ve semptom süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.386, p=0.309 ve p=0.518) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Parametreler	Grup 1 (n=53)	Grup 2 (n=54)	p
Yaş (yıl)	39.5 (37.0-41.0)	40.0 (37.0-43.5)	0.435
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.4 (25.7-30.1)	27.9 (25.8-31.3)	0.309
Semptom süresi (ay)	18 (16-18)	18 (15-20)	0.518

Tedavi öncesi, ağrı VAS, FEA ve PUKİ skorlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.552$, $p=0.603$, $p=0.632$) (Tablo 2). Her iki grubun kendi içindeki değerlendirmelerinde, tedavi öncesine göre, tedavi sonrası ağrı VAS, FEA ve PUKİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler kaydedildi. Bununla birlikte gruplar arası değerlendirmede, grup 2'deki tedavi sonrası skorlarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu saptandı (Tablo 2). İlaç tüketimi analizinde, grup 1'deki hastaların 11.0 (8.0-13.0) tablet, grup 2'deki hastaların 7.0 (5.8-9.0) tablet aldıkları kaydedildi. İlaç tüketiminin gruplar arası değerlendirmesinde, grup 2'deki

tablet sayısının istatistiksel olarak anlamlı miktarda az olduğu gözlemlendi ($p<0.01$) (Tablo 2). KF-36'nın 8 alt ölçeğinin hem grup içi hem de tedavi sonrası skorları gruplar arası olarak analiz edildi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası grup 2'nin tüm alt ölçeklerinde, grup 1'nin ise sosyal fonksiyon hariç diğer alt ölçekte istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi. KF-36'nın gruplar arası analizinde ikinci grubun tedavi sonrası ağrı, genel sağlık ve sosyal fonksiyon skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik verileri ile ilaç tüketim miktarlarının karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=53)	Grup 2 (n=54)	p
FEA (tedavi öncesi)	55.0 (46.5-57.5)	55.0 (49.0-58.2)	0.603*
FEA (tedavi sonrası)	39.0 (31.5-46.0)	34.0 (19.0-44.3)	0.007*
p	<0.001**	<0.001**	
Ağrı VAS (cm) (tedavi öncesi)	6.0 (5.0-7.5)	6.0 (5.0-8.0)	0.552*
Ağrı VAS (cm) (tedavi sonrası)	5 (4-6)	3 (2-6)	<0.001*
p	<0.001**	<0.001**	
PUKİ (tedavi öncesi)	7.0 (3.5-8.0)	6.0 (4.0-7.0)	0.632*
PUKİ (tedavi sonrası)	5.0 (4.0-6.0)	3.0 (2.0-4.0)	<0.001*
p	0.021**	<0.001**	
İlaç Tüketimi (parasetamol tablet)	11.0 (8.0-13.0)	7.0 (5.8-9.0)	<0.001*

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi, VAS: Vizüel Analog Skala, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi

* Mann-Whitney U testi

** Wilcoxon T testi

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Kısa Form-36 değerlerinin karşılaştırılması

Kısa Form-36 alt ölçekleri	Grup 1 (n=53)	Grup 2 (n=54)	p
Fiziksel fonksiyon (tedavi öncesi)	36 (34-44)	37 (35-44)	0.371*
Fiziksel fonksiyon (tedavi sonrası)	51 (40-66)	54 (42-80)	0.040*
p	<0.001**	<0.001**	
Fiziksel rol güçlüğü (tedavi öncesi)	39 (33-51)	44 (34-51)	0.606*
Fiziksel rol güçlüğü (tedavi sonrası)	44 (36-57)	47 (43-74)	0.090*
p	0.011**	<0.001**	
Ağrı (tedavi öncesi)	38 (32-45)	39 (33-45)	0.896*
Ağrı (tedavi sonrası)	59 (46-71)	71 (66-76)	0.003*
p	<0.001**	<0.001**	
Genel sağlık (tedavi öncesi)	35 (32-45)	40 (34-46)	0.651*
Genel sağlık (tedavi sonrası)	58 (45-70)	70 (65-75)	0.002*
p	<0.001**	<0.001**	
Vitalite(tedavi öncesi)	37 (30-45)	36 (30-46)	0.641*
Vitalite(tedavi sonrası)	65 (51-70)	70 (51-75)	0.128*
p	<0.001**	<0.001**	
Sosyal fonksiyon (tedavi öncesi)	56 (45-64)	44 (45-58)	0.344*
Sosyal fonksiyon (tedavi sonrası)	63 (42-70)	70 (59-76)	0.002*
p	0.052**	<0.001**	
Emosyonel rol güçlüğü (tedavi öncesi)	41 (33-48)	42 (34-55)	0.336*
Emosyonel rol güçlüğü (tedavi sonrası)	55 (44-69)	66 (45-77)	0.203*
p	<0.001**	<0.001**	
Mental sağlık (tedavi öncesi)	43 (34-45)	44 (35-48)	0.568*
Mental sağlık (tedavi sonrası)	54 (45-66)	66 (55-78)	0.002*
p	<0.001**	<0.001**	

* Mann-Whitney U testi

** Wilcoxon t testi

TARTIŞMA

Çalışmamızdaki sonuçlara göre, fibromiyalji tedavisinde her iki tedavi grubu etkili olmakla birlikte balneoterapi ve konvansiyonel fizik tedavinin kombine edildiği grupta

ağrı, fonksiyonel durum, yaşam ve uyku kalitesi ile ilaç tüketiminde daha anlamlı iyileşme olduğunu gözlemledik. Bu sonuçlar, balneoterapinin kronik ağrı ile seyreden fib-

romiyalji hastalarında hem klinik iyileşme hem de ilaç kullanımını üzerindeki olumlu katkısı açısından önem taşımaktadır.

Balneoterapi mekanik, kimyasal ve termal etkilerine bağlı olarak gelişen fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler ile ağrı üzerinde etkili olmaktadır.²³ İnen inhibitör yolların aktivasyonu, beta-endorfin salınımı, büyüme hormonu ve adrenokortikotropik hormon seviyelerinin yükselmesi aracılığı ile ağrı eşliğini arttırmaktadır.²⁴ Ardiç ve arkadaşları balneoterapinin serum IL-1, PGE2 ve LTB4 gibi inflamasyon ve ağrı mediatörlerinin salınımını baskılayarak kronik ağrılı durumlarda iyileşmeye katkı sağladığını bildirmişlerdir.²⁵

Fibromiyalji konusundaki bilgiler artmakla birlikte hastalığın tedavisine yönelik araştırmalar literatürde sıkça yer almaktadır.²⁶ Bu çalışmalarda balneoterapinin osteoartrit, fibromiyalji, bel ağrısı ve kronik romatizmal hastalıkların tedavi ve rehabilitasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Langhorst ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde, orta düzeyde kanıtla, balneoterapinin fibromiyalji hastalarında ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde kısa süreli olumlu etkisi olduğu ancak bu sonuçların daha fazla hastayla, yüksek kaliteli yapılacak başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini bildirmiştir.²⁷ 21 çalışma ve 1306 fibromiyalji hastasını içeren dört sistematik derleme irdelendiğinde, balneoterapinin fibromiyalji hastalarının ağrı düzeylerinde anlamlı iyileşme sağladığı ve bu etkinin ortalama 14 hafta sürdüğü bildirilmiştir.¹² Ülkemizde Karagülle ve arkadaşları tarafından yapılan 819 hastanın alındığı retrospektif çalışmada, romatizmal ve kas iskelet sistemi hastalıklarında balneoterapinin ağrı ve fonksiyonları iyileştirerek etkin bir tedavi sağladığı bildirilmiştir.²⁸

Fibromiyalji tedavisinde hidroterapi ve balneoterapi tedavilerinin etkinliğinin değerlendirildiği derlemede, balneoterapinin ağrı ve hassas nokta sayısında orta-büyük boyutta azalttığına ilişkin orta düzeyde kanıt bulunmuştur.²⁹ Bununla birlikte hastaların ağrı düzeyi ve fonksiyonları üzerinde olumlu etkisinin uzun dönem takiplerinde devam ettiği gösterilmiştir. Buskila ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, balneoterapi alan tedavi grubundaki ağrı şiddeti, fiziksel fonksiyon, hassas nokta sayısında balneoterapi alanmayan kontrol grubuna göre 3. ay ölçümlerine kadar an-

lamlı azalma olduğunu gözlenmiştir.³⁰ Evcik ve arkadaşları üç haftalık balneoterapi tedavisi sonrası hassas nokta sayısı, VAS, FEA ve Beck Depresyon Ölçeği skorlarında anlamlı iyileşme gözlendiği ve altı aylık takiplerinde etkili olduğunu göstermişlerdir.³¹ Altan ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada fibromiyalji hastalarında 12 hafta süre ile haftada 3 kez balneoterapinin etkinliği değerlendirilmiştir.³² Çalışma sonunda FEA, ağrı yoğunluğu, hasta genel değerlendirme ve hassas nokta sayısında anlamlı iyileşme olduğu gözlenmiştir. FEA'daki iyileşmenin 12 hafta, ağrı yoğunluğu, hassas nokta sayısı ve hastaların genel değerlendirme skorlarında iyileşmenin ise 24 hafta devam ettiği bildirilmiştir. Fiovaranti ve arkadaşlarının fibromiyalji hastalarında balneoterapinin etkinliği ve tolerabilitesini araştırdıkları çalışmada, VAS ve FEA skorlarında anlamlı iyileşme olduğu ve bu etkinin altı ay devam ettiği gözlenmiştir.³³ Bu çalışma sonuçlarına göre ağrı kontrolü ve fonksiyonel iyileşmede balneoterapinin tolere edilebilen ve uzun süreli etkili olduğunu iddia edilmiştir. Ayrıca farmakolojik tedavinin yan etkileri göz önüne alındığında, balneoterapinin yararlılığına dikkat çekilmiştir.

Fizik tedavi modaliteleri ile balneoterapinin birlikte verilmesinin, hastaların klinik bulgularında daha anlamlı iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir.³⁴ Kesiktaş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 56 fibromiyalji hastasına, üç hafta süre ile fizik tedavi modaliteleri (TENS, ultrason, infrared), balneoterapi ve hidroterapi tedavileri uygulanmış.³⁴ Birinci gruba fizik tedavi modaliteleri ve balneoterapi, ikinci gruba tek başına fizik tedavi modaliteleri, üçüncü gruba fizik tedavi modaliteleri ve hidroterapi uygulanmış. Hastalar ağrı, depresyon ve solunum parametreleri açısından tedavi öncesi, 1. hafta, 3. hafta ve 6. ayda değerlendirilmiş. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında fizik tedavi modaliteleri ile balneoterapi alan gruptaki iyileşmenin diğer gruplara göre daha anlamlı olduğu gözlenmiş. Altıncı aydaki değerlendirmede, ağrı parametrelerindeki iyileşmenin balneoterapi ve hidroterapi alan gruplarda, depresyon ve solunum parametre skorlarındaki iyileşmenin ise sadece balneoterapi alan grupta devam ettiği gözlenmiş. Çalışmamızda, konvansiyonel fizik tedavi modaliteleri ile balneoterapi tedavisinin birlikte verilmesinin klinik parametrelere olumlu katkı sağladığı gözlendi. Bu sonuçların elde edilmesinde hastaların balneoterapiye

uyum göstermeleri ve tedaviyi kür sonuna kadar devam ettirmelerinin pozitif katkı sağladığı sonucuna vardık.

Literatürde farmakolojik tedavi almakta iken tedaviye balneoterapi eklenmesinin klinik iyileşmeye anlamlı katkı sağladığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur.³⁵ Nguyen ve arkadaşları, balneoterapi kürü alan osteoartrit hastalarının tedavi sonrası 4. ayda analjezik ve 5. ayda nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımında balneoterapi uygulanmayan gruba göre anlamlı düşük olduğunu göstermişlerdir.³⁶ Aynı çalışmada, tedavi sonrası 24. haftada yaşam kalitesinde anlamlı gelişme saptanırken, kontrol grubunda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Özkurt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada analjezik ve antidepresan alan kontrol grubuna göre ilaç tedavisine balneoterapi eklenen grupta VAS, FEA, hekimin hastalığı değerlendirme ölçeği, hastanın hastalığı değerlendirme ölçeği ve hassas nokta sayısında anlamlı iyileşme gözlenmiştir.³⁷ Bununla birlikte, bu çalışmada ilaç tüketimi ile ilgili bir analiz yapılmamış. Özkuk ve arkadaşlarının osteoartrit hastalarında medikal tedavi (etodolak), yatarak ve ayaktan balneoterapinin ağrı, yaşam kalitesi ve anksiyete üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, balneoterapi alan gruplarda anlamlı iyileşme gözlenmiştir.³⁸ Çalışma sonuçlarına göre, ilaç tedavisinin yan etkileri göz önüne alındığında, balneoterapinin faydalı bir seçenek olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda, balneoterapi alan hastaların tedavi sonrası değerlendirme parametreleri dikkate alındığında, başta ağrı olmak üzere fonksiyonel durum, yaşam ve uyku kalitesi ile ilaç tüketiminde anlamlı düzelmeye saptadık. Balneoterapi alan hasta grubunda ilaç tüketiminin az olması, tedavinin termal etkisine bağlı analjezik etkisinin ilaç kullanımını azaltabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızın tek merkezli olması ve yeni tanı almış hastaların dahil edilmesinden dolayı hasta sayısı sınırlı kalmıştır. Bununla birlikte hastaların uzun dönemli izlemleri yapılamamıştır.

Bu çalışma, fibromiyalji tedavisinde balneoterapinin konvansiyonel fizik tedavileri ile kombine edilmesinin hastanın ağrı, fonksiyonel durum, yaşam ve uyku kalitesi ile ilaç tüketimi üzerinde olumlu katkı sağladığını ortaya koymaktadır. Bu sonuç, balneoterapinin hem klinik iyileşme hem de ilaç kullanımı üzerindeki olumlu katkısını göstermesi açısından önem taşımaktadır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Çalışmamız prospektif, randomize kontrollü olup Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (tarih:14/05/2015, sayı:2015/592).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

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

KAYNAKÇA

1. Evcik D, Ketenci A, Sindel D. The Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation (TSPMR) guideline recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2019;65(2):111-123.
2. Şas S, Koçak FA, Tuncay F. Fibromiyalji sendromunda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Ahi Evran Med J.* 2019;3(2):48-53.
3. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(11):645-660.
4. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines.* 2017;5(2):20.
5. Eroksuz R, Erol Forestier FB, Karaaslan F, et al. Comparison of intermittent and consecutive balneological outpatient treatment (hydrotherapy and peloidotherapy) in fibromyalgia syndrome: a randomized, single-blind, pilot study. *Int J Biometeorol.* 2020;64(3):513-520.
6. Prabhakar A, Kaiser JM, Novitch MB, Cornett EM, Urman RD, Kaye AD. The Role of Complementary and Alternative Medicine Treatments in Fibromyalgia: a Comprehensive Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(5):14.
7. Hauser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(1):47-56.
8. Bender T, Balint G, Prohaszka Z, Geher P, Tefner IK. Evidence-based hydro- and balneotherapy in Hungary-a systematic review and meta-analysis. *Int J Biometeorol.* 2014;58(3):311-323.
9. Fioravanti A, Cantarini L, Guidelli GM, Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? *Rheumatol Int.* 2011;31(1):1-8.
10. Abacı E.A., Balcı N. Bel Ağrıları ve Kaplıca Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2018;11(1):30-36.
11. Özgen M. Fibromiyalji'de Kaplıca Tedavisi Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics. 2018;11(1):37-42.

12. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-328.
13. Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Hauser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:485272.
14. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547-1555.
15. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-329.
16. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*. 1991;18(5):728-733.
17. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*. 2000;20(1):9-12.
18. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17(1):45-56.
19. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
20. Ağargün YM, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 1996;7(2):107-111.
21. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;30(6):473-483.
22. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa form 36 (KF 36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Derg*. 1995;12(2):102-106.
23. Atzeni F, Gerardi MC, Masala IF, Alciati A, Batticciotto A, Sarzi-Puttini P. An update on emerging drugs for fibromyalgia treatment. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2017;22(4):357-367.
24. Alkan H, Ardıç F. Kaplıca Tedavisinde Etki Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2018;11(1):10-20.
25. Ardıc F, Ozgen M, Aybek H, Rota S, Cubukcu D, Gokgoz A. Effects of balneotherapy on serum IL-1, PGE2 and LTB4 levels in fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2007;27(5):441-446.
26. Cheleschi S, Gallo I, Tenti S. A comprehensive analysis to understand the mechanism of action of balneotherapy: why, how, and where they can be used? Evidence from in vitro studies performed on human and animal samples. *Int J Biometeorol*. 2020;64(7):1247-1261.
27. Langhorst J, Musial F, Klose P, Hauser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome-a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology*. 2009;48(9):1155-1159.
28. Karagulle M, Kardes S, Karagulle MZ. Real-life effectiveness of spa therapy in rheumatic and musculoskeletal diseases: a retrospective study of 819 patients. *Int J Biometeorol*. 2017;61(11):1945-1956.
29. Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):R141.
30. Buskila D, Abu-Shakra M, Neumann L, et al. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. *Rheumatol Int*. 2001;20(3):105-108.
31. Evcik D, Kizilay B, Gokcen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2002;22(2):56-59.
32. Altan L, Bingol U, Aykac M, Koc Z, Yurtkuran M. Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2004;24(5):272-277.
33. Fioravanti A, Manica P, Bortolotti R, Cevenini G, Tenti S, Paolazzi G. Is balneotherapy effective for fibromyalgia? Results from a 6-month double-blind randomized clinical trial. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2203-2212.
34. Kesiktas N, Karagulle Z, Erdogan N, Yazicioglu K, Yilmaz H, Paker N. The efficacy of balneotherapy and physical modalities on the pulmonary system of patients with fibromyalgia. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2011;24(1):57-65.
35. Cao CF, Ma KL, Li QL, et al. Balneotherapy for Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1493.
36. Nguyen M, Revel M, Dougados M. Prolonged effects of 3 week therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis: follow-up after 6 months. A randomized controlled trial. *Br J Rheumatol*. 1997;36(1):77-81.
37. Ozkurt S, Donmez A, Zeki Karagulle M, Uzunoglu E, Turan M, Erdogan N. Balneotherapy in fibromyalgia: a single blind randomized controlled clinical study. *Rheumatol Int*. 2012;32(7):1949-1954.
38. Ozkuk K, Uysal B, Ates Z, Okmen BM, Sezer R, Dilek G. The effects of inpatient versus outpatient spa therapy on pain, anxiety, and quality of life in elderly patients with generalized osteoarthritis: a pilot study. *Int J Biometeorol*. 2018;62(10):1823-1832.

Sitomegalovirus, Rubella ve Toksoplasma Gondii'nin Gebelerdeki Seropozitifliği ve IgG Avidite Testleri

Seropositivity of Cytomegalovirus, Rubella and Toxoplasma Gondii in Pregnant Women and IgG Avidity Tests

Cemal ÇİÇEK¹ Altan AKINEDEN² Selçuk TÜRKEK¹

ÖZ

Amaç: Sitomegalovirus (CMV), Rubella ve Toksoplasma gondii (T.gondii) enfeksiyonları, gebe kadınlarda, özellikle ilk trimesterde ortaya çıktığında fetusta konjenital malformasyona neden olmaktadır. Bu çalışmada gebelerde CMV, Rubella ve T.gondii seropozitifliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Temmuz 2019-Haziran 2021 tarihleri arasında, Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına başvuran gebelere ait CMV, Rubella ve T.gondii seropozitiflik oranları retrospektif olarak incelendi. Ayrıca bu dönemde çalışılan avidite test sonuçlarına bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 3218 gebe alındı. CMV, Rubella ve T.gondii IgM seropozitiflik oranları sırasıyla %1.9, %0.8 ve %1.4 iken, Ig G de bu oranlar, sırasıyla %97.3, %83.9, %21 dir. CMV'de ve Rubella'da örneklerin tamamının yüksek avidite olduğu saptandı. T.gondii'de ise %93.7'si yüksek ve %6.7'si düşük avidite olduğu görüldü.

Sonuç: Aksaray ilinde ilk kez bu çalışma ile CMV, Rubella ve T.gondii seropozitiflikleri belirlenmiştir. Bulduğumuz bu oranlar ülkemizdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Yaş gruplarına göre CMV IgM ve IgG'de fark bulunamamış, Rubella'da ise yaşla beraber azalma saptanmıştır. T.gondii'de ise IgG'de yaşla beraber artış olduğu görülürken, IgM de oranın değişmediği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: avidite; gebelik; sitomegalovirus; rubella; toksoplasma gondii

ABSTRACT

Purpose: Cytomegalovirus (CMV), Rubella, and *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*) infections cause congenital malformations in the fetus when they occur in pregnant women, especially in the first trimester. This study aimed to determine the seropositivity of CMV, Rubella, and *T.gondii* in pregnant women.

Materials and Methods: CMV, Rubella, and *T.gondii* seropositivity rates of pregnant women who applied to the Aksaray Training and Research Hospital Microbiology Laboratory between July 2019 and June 2021 were evaluated. In addition, the avidity test results studied during this period were included in the study.

Results: A total of 3218 pregnant women were included in the study. CMV, Rubella, and *T.gondii* IgM seropositivity rates were 1.9%, 0.8%, and 1.4%, respectively, and these rates for IgG were 97.3%, 83.9%, and 21%, respectively. All the samples were found to have high avidity in CMV and Rubella. In the *T.gondii* group, 93.7% of women had high, and 6.7% had low avidity.

Conclusion: CMV, Rubella, and *T.gondii* seropositivity were determined for the first time in Aksaray province in this study. These rates we found are similar to other studies in our country. No difference was found in CMV IgM and IgG according to age groups, while a decrease was found in Rubella with age. In *T.gondii*, on the other hand, it was observed that there was an increase in IgG with age, while the rate did not change in IgM.

Keywords: avidity; citomegalovirus; pergnancy; rubella; *toxoplasma gondii*

Gönderilme tarihi: 22.10.2021; Kabul edilme tarihi: 29.06.2022

¹ Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aksaray, Türkiye.

² Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aksaray, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Cemal Çiçek, Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aksaray, Türkiye. e-posta: drcemal06@gmail.com

Makaleye atf için: Çiçek C, Akmeden A, Türkel S. Sitomegalovirus, rubella ve toksoplasma gondii'nin gebelerdeki seropozitifliği ve ıgg avidite testleri. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):26-31. DOI: 10.46332/aemj.1013492

GİRİŞ

Sitomegalovirus (CMV), Rubella ve Toksoplazma gondii (T. gondii), enfeksiyonları toplumda her yaş grubunda görülebilen, genellikle asemptomatik seyreden, özellikle gebeleri etkileyen enfeksiyon hastalıklarıdır.¹ TORCH grubu olarak adlandırılan enfeksiyon etkenlerinin içinde yer alan bu etkenler, özellikle ilk trimesterde üreme problemleri, kısırlık, konjenital malformasyon, tekrarlayan düşük, intrauterine fetal ölüme neden olarak hem anne hem fetus sağlığını olumsuz etkilemektedir.^{2,3,4} Bu duruma gebelikte görülen fizyolojik değişiklikler, gebenin immun sisteminin baskılanması ve enfeksiyona duyarlılığın artması neden olmaktadır.²

Genel olarak CMV, Rubella ve T. gondii'ye karşı oluşan IgM antikorları tekrarlayan veya primer enfeksiyon, IgG antikorları ise geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir. Öte yandan saptanan IgM tipi antikorlar IgG antikorları oluşuktan sonra negatifleşebilir veya uzun süre pozitif devam edebilir.¹ Bu etkenlere karşı oluşan antikorların gösterilmesinde, İndirekt Hemaglutinasyon (IHA), Sabin-Feldman Dye, İmmun Floresan Antikor (IFA), Kompleman Birleşmesi ve Enzyme Linked Immuno-Sorbant Assay (ELISA) gibi farklı testler kullanılmaktadır.⁵ IgM tipi antikorların değişken durumu geçirilen enfeksiyonun erken ya da geç dönemde olduğunu belirlemede yetersiz olabilmektedir. Bu nedenle enfeksiyon tanısında kullanılan IgG avidite testleri ilk haftalarda düşük avidite gösterirken zamanla yüksek avidite özelliği kazanırlar.⁶ Bu nedenle IgG avidite testleri ise primer akut enfeksiyon, reenfeksiyon veya reaktivasyonların ayırt edilmesinde kullanılmaktadır.⁷

Bu çalışma ile Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Temmuz 2019 ile Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran gebe kadınların CMV, Rubella ve T.gondii IgG ve IgM seropozitifliğini retrospektif olarak belirlenmesi ve IgG avidite test sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Örneklerin Toplanması

Bu çalışmada Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına, Temmuz 2019-Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran toplam 3218 gebeye ait T. gondii, Rubella ve CMV IgG ve IgM test sonuçları ve IgG avidite test sonuçları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışma ile ilgili olarak Aksaray Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih:19/08/2021, Karar No: 2021/08-01).

Laboratuvar Testleri

Gebelere ait serum örnekleri otomatik Abbott i2000SR cihazında (Abbott Diagnostics, İlluonis, ABD) kullanılarak kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik tetkiki (CMIA) yöntemiyle çalışılmıştır. IgG avidite testleri ise Etimax Cihazında (Diasorin Spa Saluggia, İtalya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Ki Kare ve/veya Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Genel tanımlayıcı istatistikler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise yüzde (%) ve frekans (n) dağılımlarından faydalanılmıştır. İstatistiksel hipotez testleri için IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 24.0.'ın (Armonk, NY: IBM Corp. Replere) paket programı kullanıldığı araştırmamızda yanılma düzeyi olarak p<0.05 kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastane kayıtlarından yapılan incelemede çalışma yapılan 3218 gebenin yaş aralığı 18-47 yaş (Yaş ortalaması: ±33) tür. Çalışılan test sayıları T. gondii IgG ve IgM için 2449 ve 3408, Rubella ve CMV için sırasıyla 2447, 3410, 1256 ve 2649'tur. CMV IgM pozitifliği %1.9, Rubella IgM pozitifliği %0.8 ve T.gondii IgM pozitifliği %1.4 olduğu saptanmıştır. CMV, Rubella ve T.gondii IgG pozitiflikleri ise sırasıyla %97.3, %83.9 ve %21 dir (Tablo 1) (Şekil 1). Gebeler yaşlarına göre 3 gruba ayrılmış ve enfeksiyon etkenlerine ait seropozitiflik oranlarında yaşla birlikte görülen

değişiklikler ve bu gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar incelenmiştir. Çalışmamızda, gebelerde yaş gruplarında CMV seropozitifliğinin aynı kaldığı (IgG için $p=0.146$, IgM için $p=0.584$), Rubella'nın görülme oranında azalma olduğu (Ig G için $p<0.001$ ve IgM için $p<0.001$), T.gondii de ise IgG oranı artarken ($p<0.001$)

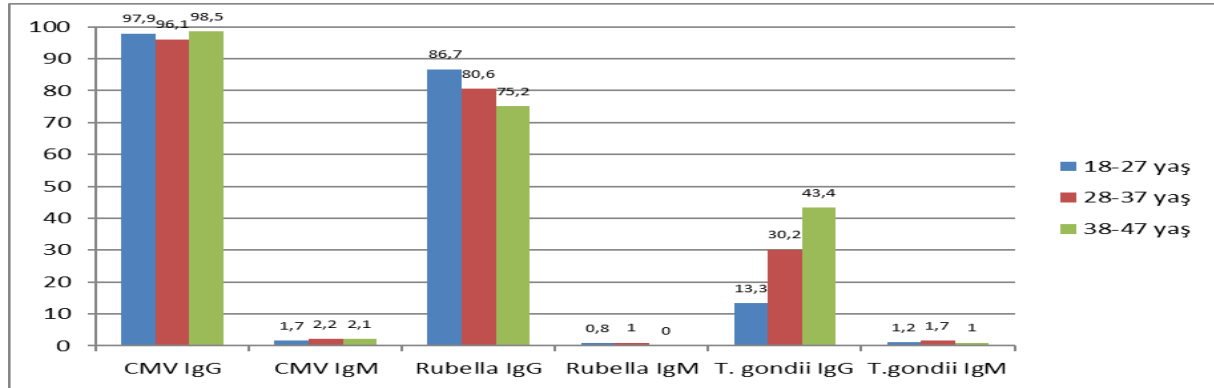
IgM oranında değişme olmadığı ($p=0.421$) görülmüştür. IgG avidite testleri ile ilgili olarak CMV avidite testlerinin ($n=20$) ve Rubella avidite testlerinin ($n=8$) tamamı yüksek avidite değeri çıkmış iken T.gondii' de numunelerin ($n=16$) 15'inde yüksek ve 1'inde düşük avidite değeri bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 1. Gebelerde yaş gruplarına göre test sonuçları

Test adı	IgG n(%)			IgM n(%)		
	Pozitif	Negatif	Toplam	Pozitif	Negatif	Toplam
CMV						
18-27	15 (2.1)	706 (97.9)	721 (100)	26 (1.3)	1520 (98.3)	1546 (100)
28-37	18 (3.9)	448 (96.1)	466 (100)	21 (2.2)	936 (97.8)	957 (100)
38-47	1 (1.5)	68 (98.5)	69 (100)	3 (2.1)	143 (97.9)	146 (100)
Toplam	34 (2.7)	1222 (97.3)	1256 (100)	50 (1.9)	2599 (98.1)	2649 (100)
Rubella						
18-27	1234 (86.7)	190 (13.3)	1424(100)	16 (0.8)	1965 (99.2)	1981 (100)
28-37	721 (80.6)	173 (19.4)	894(100)	12 (1)	1235 (99)	1247 (100)
38-47	97 (75.2)	32 (24.8)	129(100)	0 (0)	182 (100)	182 (100)
Toplam	2052 (83.9)	395 (16.1)	2447(100)	28 (0.8)	3382 (99.2)	3410 (100)
T.gondii						
18-27	190 (13.3)	1240 (86.7)	1430(100)	23 (1.2)	1959 (98.8)	1982(100)
28-37	269 (30.2)	621 (69.8)	890(100)	21 (1.7)	1222 (98.3)	1243(100)
38-47	56 (43.4)	73 (56.6)	129(100)	2 (1)	181 (99)	183 (100)
Toplam	515 (21)	1934 (79)	2449(100)	46 (1.4)	3362 (98.6)	3408(100)

Tablo 2. Gebelerde avidite test sonuçları

Test adı	Yüksek avidite n(%)	Düşük avidite n(%)	Toplam n(%)
CMV	20 (100)	0	20 (100)
Rubella	8 (100)	0	8 (100)
T. gondii	15 (93.7)	1 (6.3)	16 (100)



Şekil 1. Gebelerde yaşlara göre IgG ve IgM pozitiflik oranları (%)

TARTIŞMA

TORCH enfeksiyonları tanım olarak T. gondii, Rubella virus, CMV, HSV 1 ve 2, HBV, HIV, Troponema pallidum, parvovirus ve varisella organizmalarını içermektedir. Bu etkenler gebe kadınlardaki prenatal dönemde transplazental yolla, perinatal dönemde kan veya vajinal sekresyonlar yoluyla fetusa geçiş nedeniyle, ilk trimesterde fetal konjenital anomalilere, erken doğuma veya premature doğum yol açabilir.^{8,9} Bu etkenler arasında yer alan CMV, Rubella ve T. gondii, sıklıkla tüm yaş gruplarında asemptomatik

enfeksiyona yol açmakta iken, gebelerde maternal ve fetal enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bu durumun önlenmesi açısından bu üç etkenin gebelerdeki pozitiflik oranlarının bilinmesi önemlidir.^{2,5,10} Ülkemizde ve dünyada bu alanda yapılmış olan pek çok çalışma bulunmaktadır. Literatürde ülkemizde son yıllarda aynı anda her üç etkenin araştırılmış olduğu seropozitiflik oranları Tablo 3'te görülmektedir. Ayrıca CMV, Rubella ve T. gondii seropozitiflik oranları ülkeden ülkeye bölgeden bölgeye değişkenlik göstermektedir.¹⁶⁻¹⁹

Tablo 3. Ülkemizde gebelerde TORCH seropozitiflikleri

İl	Yayın Tarihi	CMV IgG(%)	IgM(%)	Rubella IgG(%)	IgM(%)	T. gondii IgG(%)	IgM(%)
Artvin ⁽¹¹⁾	2014	98.6	1.6	95.2	0.3	30.3	1.3
Sorgun (Çorum) ⁽¹²⁾	2014	99.8	0.1	94	0.1	36.9	0.2
Diyarbakır ⁽¹³⁾	2018	99.2	0.7	94.1	0.1	34.9	1.1
Düzce ^(*)	2020	94.1	0.9	94.3	0.7	36.3	1
İstanbul ⁽¹⁴⁾	2020	99	2.3	86.4	0.3	24	0.6
İzmir ⁽⁷⁾	2017	98.9	1.5	93.5	1.2	32.3	1.9
Konya ⁽¹⁵⁾	2013	99.2	0.7	95.7	0.15	31.2	0.9
Sivas ⁽¹⁰⁾	2020	99	0.7	87.9	0.3	26.7	1.3
Uşak ⁽¹⁾	2013	99.4	1	92.2	1	18.3	3
Van ^(?)	2015	100	2.6	86.5	0.5	37.6	1.1
Zonguldak ^(*)	2015	91.5	2	93.8	1.5	43.9	2.5

CMV sıklıkla asemptomatik olarak geçirilmekle beraber, gebe kadınlarda fetal ölüm, spontane düşük, erken doğum, işitme kaybı, fetal büyüme geriliği ve mental retardasyona da yol açabilir.²⁰ Bu nedenle gebelerde erken tanı önemlidir. Ülkemizde gebelerde CMV IgM pozitifliği %0.1 ile %2.6 arasındadır. Bu oranların başka ülkelerde yapılan çalışmalarda %0.57 ile %1.7 arasında olduğu görülmüştür.²¹⁻²⁴ Çalışmamızda IgM pozitifliği bu oranlara benzer şekilde %1.9 dur. Öte yandan bu oran, İç Anadolu Bölgesinde bulunan Sivas ve Konya iline göre yüksektir.^{10,15} CMV IgG pozitifliği (%97.3) ise diğer illerde yapılan çalışmalarda saptanan oranlara (%91.5-100) benzer orandadır (Tablo 3). Ayrıca yapılan bir metaanaliz çalışmasında üreme çağındaki kadınlarda CMV seroprevalansı Dünya’da %86 çıkmıştır.¹⁶ Bu çalışmaya göre Dünya’da en düşük seropozitiflik İrlanda’da (%44) iken, en yüksek seropozitiflik oranı Türkiye’dedir (%97).¹⁶ Öte yandan yapılan çalışmalarda Afrika’da en yüksek CMV oranı Benin’de, Amerikada’da Brezilya’da görülmüştür.²²⁻²⁴ Asya’nın en kalabalık ülkesi olan Çin’de bu oran yapılan bir çalışmada %95.28 bulunmuştur.²³ Hindistan’da ise seroprevalans oranı Sahu ve ark.’nın²¹ yaptığı çalışmada %57.2 olarak bulunmuş iken, Zuhair ve ark.¹⁶ göre seropozitiflik %80 ile %90 arasında değişmektedir.¹⁶ Bizim bulduğumuz CMV IgG seropozitiflik oranı (%97.3) Benin, Brezilya, Çin ve Hindistan gibi ülkelerdeki çalışmalara göre yüksek oranda olup, bu durum metaanaliz çalışması ile uyum göstermektedir.¹⁶

Rubella spontan düşük, düşük, ölü doğum, fetal büyüme geriliği, erken doğum, kardiyak anomali, işitme kaybı ve katarakta yol açmaktadır.²⁰ Bu nedenle gebelerde tarama amaçlı ELİSA testine bakılmaktadır. Rubellada gebelerde IgM pozitifliği ülkemizde yapılan çalışmalara göre %0.1 ile %1.5 arasında değişmektedir. Çalışmamızda IgM pozitiflik oranı %0.8 iken diğer çalışmalarla benzer olmakla

beraber bölgemizde bulunan Konya ve Sivas ilinde yapılmış çalışmalara göre yüksektir.^{10,15} Ülkemizde Rubella IgG oranı %86.4 ile %95.7 oranında olduğu görülmüş olup, bizde çalışmamızda yapılan diğer çalışmalara benzer oranda IgG seropozitifliği (%83.9) bulduk (Tablo 3). Yaş gruplarına göre seroprevalansa baktığımızda çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmalardan Marchi ve ark. tarafından İtalya’nın Bari şehrinde yapılan bir çalışmada, gebelerde yaşla Rubella IgG oranında artma (%62.7’den %78.6) saptanmıştır.²⁵ Çalışmamızda bu çalışmaya göre yüksek pozitiflik bulunması, iki ülke arasındaki kültürel farklılık olduğu ve bölgemizde erken yaşta rubella ile karşılaşıldığı anlamına gelmektedir.^{17,25} Bu konuda Zuhair ve ark.’nın¹⁶ Rubella seronegatiflik oranlarının araştırdığı bir metanaliz çalışmasına göre bu oranlar ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye değişkenlik göstermektedir.¹⁶ Bu analize göre Türkiye’de gebelerde rubella seronegatiflik oranları %0 ile %9.4 arasındadır. Öte yandan literatürdeki başka çalışmalarda Rubella IgM ve IgG pozitifliği Hindistan’da sırasıyla %0.5 ve %68.4, Brezilya’da %0 ve %97, Çin’de %0.86 ve %81.74 ve Benin’de %0 ve %94 olarak saptanmıştır.²¹⁻²⁴ Bizim çalışmamızda Rubella seropozitiflik oranı Çin ile benzerlik göstermekte olup, Hindistan’a göre yüksek, Brezilya ve Benin’e göre düşük bulunmuştur.

T.gondii düşük, mikrosefali, hidrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar ve mental retardasyonun yanında, karaciğer büyümesi ve gözde hasara neden olabilmektedir.²⁰ Bu nedenle erken tanı amacıyla gebelik döneminde yapılan testlerle ilgili olarak, ülkemizde yapılan çalışmalarda T.gondii IgM pozitifliği %0.2 ile %3 ve IgG oranları ise %18.3 ile %43.9 arasında değişmektedir (Tablo 3). Çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %1.4 ve %21 dir. Bu sonuçlara göre Ak-saray ilindeki seropozitiflik oranları, diğer illerdeki sero-

pozitiflik oranlarıyla benzerlik göstermektedir. Öte yandan T.gondii IgM pozitiflik oranı Konya iline göre yüksek, Sivas iline göre düşüktür. Ayrıca T. gondii IgG prevalansında Afyonkarahisar, Kayseri ve İtalya'nın Bari şehrinde yapılan çalışmalarda da çalışmamıza benzer olarak yaşla artma (%13.3-%43.4) saptanmıştır.^{5,26,27} Toplamda 250 çalışmayı içeren bir metaanaliz çalışmasına göre Dünya'daki T.gondii IgM seroprevalansının %1.9 ve IgG seroprevalansının %32.9 olduğu tahmin edilmektedir. Bu analize göre T.gondii IgG ve IgM seroprevans oranları bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir.¹⁸ Ülkemiz için tahmin edilen oranlar IgM için %1.0-1.99 ve IgG için %30.0-49.9 dur. Elde ettiğimiz bu oranlardan IgM oranı (%1.4) metaanalize uyumlu iken, IgG oranı (%21) düşük seviyededir. Bu oranlar sırasıyla başka ülkelerden, Hindistan'da %0.7 ve %38.3, Brezilya'da %3.7 ve %72.3 iken, Benin'de %0.4 ve %30 olarak saptanmıştır.^{21,22,24} Bu oranlar Çin'de %0.29 ve %1.63 olarak bulunmuştur.^{18,23} Bizim çalışmamızda bulduğumuz %1.4 IgM oranı Brezilya'ya göre düşük, Çin, Benin ve Hindistan'a göre yüksektir. Yine tespit ettiğimiz T.gondii IgG oranı (%21) Brezilya, Hindistan ve Benin'e göre düşük, Çin'e göre yüksektir.

CMV, Rubella virus ve T. gondii, IgM pozitif sonuçları her zaman primer enfeksiyonu göstermeyebilir. IgM analizinde otoimmün hastalıklar, antinükleer antikorlar, romatoid faktör varlığı ve diğer viral patojenler nedeniyle Heterotipik IgM antikor reaktivitesi yüzünden yanlış pozitiflikler oluşabilir.²⁸ Bu nedenle avidite testleri hastalığın akut-kronik ayırımında sık kullanılır²⁹ Düşük avidite 3-4 ay içinde başlamış akut enfeksiyonu gösterirken, yüksek avidite primer enfeksiyon olmadığını bize gösterir³⁰ Avidite test sonuçlarında CMV avidite çalışılan 20 hastada ve Rubella avidite çalışılan 8 hastada yüksek avidite saptandı. T.gondii'de ise 1 hasta düşük, 15 hastada yüksek avidite olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, gebelerde konjenital enfeksiyona yol açabilen, CMV, Rubella ve T.gondii enfeksiyonlarının seroprevalansının bilinmesi, klinik olarak gebe takibinde yenidoğanlarda oluşabilecek konjenital enfeksiyonların engellenmesinde önemli bir parametredir. Öte yandan çalışmamızda gebelerde yaş gruplarına göre CMV IgG ve IgM değerlerinde anlamlı fark bulunamamış olup, Rubella'da ise yaşla beraber pozitiflikte anlamlı azalma saptanmıştır.

T.gondii'de ise IgG de yaşla beraber anlamlı artış olduğu görülürken, IgM de oran değişmemiştir. Çalışmamız bu alanda Aksaray ilinde yapıla ilk çalışmadır. Dünyada ve ülkemizde seropozitiflik oranları her üç etken için coğrafik durum ve sosyo-ekonomik şartlar nedeniyle çalışmadan çalışmaya farklı sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte İç Anadolu bölgesinde yer alan ve Aksaray iline coğrafik konum ve sosyokültürel açıdan benzerlik gösteren Sivas ve Konya'da yapılmış çalışmalarla karşılaştığımızda, Aksaray ilinde her üç etkende IgM seropozitiflik oranının yüksek ve IgG seropozitiflik oranının düşük olduğunu tespit ettik. Diğer taraftan elde ettiğimiz sonuçların ülkemiz genelindeki yapılan çalışmalarla benzer oranlarda olduğu belirledik. Elde ettiğimiz bu sonuçların, Kadın Doğum polikliniğine başvuran gebe kadınlar hakkında önemli bir temel veri olması nedeniyle ileride bu alanda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Beyanamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Çalışma ile ilgili olarak Aksaray Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih:19/08/2021, Karar No: 2021/08-01).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: CÇ, AA, ST. Veri toplama/İşleme: CÇ, AA, ST. Veri analizi ve yorumlama: CÇ, AA, ST. Literatür taraması: CÇ. Yazım: CÇ. Gözden geçirme ve düzeltme: CÇ, AA, ST.

KAYNAKÇA

1. Toklu D G. Gebelerde Toksoplazma, Rubella Virus ve Sitomegalovirus'a karşı oluşan antikorların sıklığı. J Clin Anal Med. 2013;4(1):38-40.
2. Parlak M, Çim N, Erdin B N, Güven A, Bayram Y, Yıldızhan R. Seroprevalence of Toxoplasma, Rubella, and Cytomegalovirus among pregnant women in Van. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2015;12(2):79-82.
3. Sen M R, Shukla B N, Banerjee T. Prevalence of Serum Antibodies to TORCH Infection in and Around Varanasi, Northern India. J Clin Diagn Res. 2012;6(9):1483-1485.
4. Aynioglu A, Aynioglu O, Altunok E S. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and Cytomegalovirus among pregnant females in north-western Turkey. Acta Clin. Belg. 2015;70(5):321-324.

5. İnci M, Yağmur G, Aksebzeci T, Kaya E, Yazar S. Kayseri’de kadınlarda Toxoplasma gondii seropozitifliğinin araştırılması. Türkiye Parazitolojisi Derg. 2009;33(3):191-194.
6. Us. D. Primer ve sekonder immün cevabın ayırımında IgG avidite testlerinin değeri. Mikrobiyol Bult. 1999; 33(3):237-245.
7. Sirin M C, Agus N, Yılmaz N, ve ark. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, Rubella virus and Cytomegalovirus among pregnant women and the importance of avidity assays. Saudi Med J. 2017;38(7):727-732.
8. Güzel M. Prevalence of Serum Antibodies to Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus among Pregnant Women. J DU Health Sci Inst. 2020;10(3):326-330.
9. Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.2022 Apr 12. İnternet adresi: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/102378/Erişim tarihi: 15 Eylül, 2021>
10. Çubuk F, Hasbek M, Kafa A M T, Çelik C. Hastanemize başvuran gebelerde Toksoplazma, Rubella Virüs ve Sitomegalovirus enfeksiyonları için serolojik göstergelerin değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50(4):211-217.
11. İnci A, Yener C, Güven D. Bir devlet hastanesinde gebe kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirus seroprevalansının araştırılması. Pam Med J. 2014;7(2):143-146.
12. Satılmış Ö K, Yapça Ö E, Yapça D, Çatma T. Sorgun Devlet Hastanesine Başvuran Gebelerde Rubella, Sitomegalovirus ve Toksoplazma Antikorlarının Seroprevalansı. İKSST Derg. 2014;6(2):90-96.
13. Obut M, Doğan Y, Bademkiran M H. ve ark. Diyarbakır İlindeki Gebe Kadınlarda Toksoplazma, Rubella ve Sitomegalovirus Seroprevalansı. Dicle Med J. 2019; 46(2):189-194.
14. Kale I, Bayik R N, Uluotku G B, Ergin B. Is routine TORCH screening necessary for pregnancy follow up? Turk J Womens Health Neonatol. 2020;2(4):115-121.
15. Keskin D D, Keskin S. İlk trimester gebelerde Toksoplazma, Rubella, CMV, HBV, AntiHBs, HCV, HIV seroprevalansları. Selçuk Tıp Derg. 2013;29(3):123-126.
16. Zuhair M, Smit A S G, Wallis G ve ark. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2019;29(3):1-6.
17. Pandolfi E, Gesualdo F, Rizzo C, Bella A, Agricola E, Mastroiacovo P et al. Global seroprevalence of rubella among pregnant and childbearing age women: a meta-analysis Eur J Public Health. 2017;27(3):530-537.
18. Bigna J J, Tochie J N. Global, regional, and country seroprevalence of Toxoplasma gondii in pregnant women: a systematic review, modelling and meta analysis. Sci Rep. 2020;10(1):1210.
19. Çökmez H, Aydın C. Seroprevalence of toxoplasma antibody in pregnant women: Should we screen? Ortaoglu Tıp Derg. 2019;11(4):415-421.
20. Fuchs F E, Pauly M, Black A P, Hübschen J M. Review. Seroprevalence of ToRCH Pathogens in Southeast Asia. Microorganisms. 2021;9:574. İnternet adresi: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/3/574>. Erişim tarihi: 15 Eylül, 2021.
21. Sahu S K, Pradhan S K, Nayak L M. Seroprevalence of TORCH infection among pregnant women. Int J Community Med Public Health. 2019;6(5):2189-2194.
22. Costa G B, Oliveira M C, Gadelha S R ve ark. Infectious diseases during pregnancy in Brazil: seroprevalence and risk factors. J Infect Dev Ctries. 2018;12(8):657-665.
23. Qi Y, Zhu S, Li C. ve ark. Seroepidemiology of TORCH antibodies in the reproductive-aged women in China. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;254:114-118.
24. Paschale M D, Ceriani C, Cerulli T. ve ark. Antenatal screening for Toxoplasma gondii, Cytomegalovirus, rubella and Treponema pallidum infections in northern Benin. Trop Med Int Health. 2014;19(6):743-746.
25. Marchi S, Viviani S, Montomoli E, Trombetta C M. Elimination of congenital rubella: a seroprevalence study of pregnant women and women of childbearing age in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2020;16(4): 895-898.
26. Aşçı Z, Akgün S. Afyon İlinde Bir Seroloji Laboratuvarına Toxoplasma gondii (T. gondii) Antikorları Araştırılması Amacıyla Başvuran Olgulara Ait Sonuçların Değerlendirilmesi. Türkiye Parazitolojisi Derg. 2015;39:9-12.
27. Fanigliulo D, Marchi S, Montomoli E, Trombetta CM. Toxoplasma gondii in women of childbearing age and during pregnancy: seroprevalence study in Central and Southern Italy from 2013 to 2017. Parasite. 2020;27(2):1-3.
28. Mendelson E, Aboudy Y, Smetana Z, Tepperberg M, Grossman Z. Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: Rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus 250 (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). Reprod Toxicol. 2006;21(4):350-382.
29. Durdu B, Mutlu M. Sağlıklı Gebelerde Toksoplazma Seroprevalansı ve IgG Avidite Değerlerinin İncelenmesi. Med J Bakırköy. 2017;13(3):140-144.
30. Prince H E, Lapé-Nixon M. Role of Cytomegalovirus (CMV) IgG Avidity Testing in Diagnosing Primary CMV Infection during Pregnancy. Clin Vaccin Immunol. 2014;21(10):1377-1384.

Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Patients with Extrahepatic Cholestasis: A Retrospective Cohort Study

Ekstrahepatik Kolestazlı Hastalarda Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografinin Tanısal Doğruluğu: Retrospektif Bir Kohort Çalışması

Beyza YÜKSEL¹  Nihat OKÇU¹ 

ÖZ

Amaç: Ekstrahepatik kolestazın ayırıcı tanısı, görüntüleme tekniklerinin değişken duyarlılık ve özgüllük oranları nedeniyle zor olabilir. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), safra yollarının değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. Biliyer obstrüksiyonda MRCP'nin tanısal doğruluğunu araştırmayı amaçladık.

Araçlar ve Yöntem: Ocak 2012 ile Aralık 2016 arasında ekstrahepatik kolestaz ile Atatürk Üniversitesi Gastroenteroloji Bölümü'ne başvuran hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. MRCP sonrası endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri not edildi. ERCP altın standart tanı yöntemi olarak kabul edildi. MRCP'nin tanısal etkinliği, ERCP ile karşılaştırıldığında duyarlılık, özgüllük, doğruluk, negatif ve pozitif prediktif değerler hesaplanarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 60.1±17.5 yıl olan 615 hasta çalışmaya dahil edildi. MRCP kullanılarak sırasıyla 337(%54.8), 101(%16.4) ve 39(%6.3) hastada koledokolitiazis, malign ve benign darlıklar teşhis edildi. 65 hastada (%10.6) normal MRCP bulguları mevcuttu. ERCP ile kesin tanıları koledokolitiazis (n=390, %63.4), malign darlık (n=152, %24.7), benign darlık (n=62, %10.1) ve normal bulgular (n=11, %1.8) olarak belirlendi. MRCP'nin sensitivite ve spesifitesi koledokolitiazis için %70.8 ve %72.9, malign darlık için %55.9 ve %96.5, benign darlık için ise %16.1 ve %94.8 idi. Koledokolitiazis, malign ve benign darlıklar için genel doğruluk oranları sırasıyla %71.5, %86.5 ve %86.8 idi.

Sonuç: MRCP'nin tanısal doğruluğu, farklı biliyer/kolestatik etiyojiler için değişkendir. Koledokolitiaziste duyarlılığının daha düşük olması nedeniyle, özellikle biliyer obstrüksiyon için klinik bir şüphe olduğunda normal MRCP bulguları dikkatle ele alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ERCP; kolestaz; MRCP; sensitivite; spesifite

ABSTRACT

Purpose: Differential diagnosis of extrahepatic cholestasis can be challenging due to the variable sensitivity and specificity rates of imaging techniques. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is a non-invasive method used for the evaluation of biliary tree. We aimed to investigate the diagnostic accuracy of MRCP in biliary obstruction.

Materials and Methods: Medical records of patients admitted with extrahepatic cholestasis between January 2012 and December 2016 were retrospectively reviewed. Patients who had endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) following MRCP were included. The final diagnosis of ERCP was accepted as gold standard. The diagnostic efficiency of MRCP was evaluated by calculating sensitivity, specificity, accuracy, negative and positive predictive values as compared with ERCP.

Results: There were 615 patients with a mean age of 60.1±17.5 years. Using MRCP, choledocholithiasis, malignant and benign strictures were diagnosed in 337(54.8%), 101(16.4%), and 39 patients (6.3%), respectively. Normal MRCP findings were present in 65 patients (10.6%). Final diagnoses via ERCP were: choledocholithiasis (n=390, 63.4%), malignant stricture (n=152, 24.7%), benign stricture (n=62, 10.1%), and normal findings (n=11, 1.8%). The sensitivity and specificity of MRCP were 70.8% and 72.9% for choledocholithiasis, 55.9% and 96.5% for malignant stricture, 16.1% and 94.8% for benign stricture, respectively. Overall accuracy rates were 71.5%, 86.5%, and 86.8% for choledocholithiasis, malignant and benign strictures, respectively.

Conclusion: Diagnostic accuracy of MRCP is variable for different biliary/cholestatic etiologies. Due to a lower sensitivity for choledocholithiasis, normal MRCP findings should be handled with caution, especially when there is a clinical suspicion of biliary obstruction.

Keywords: cholestasis; ERCP; MRCP; sensitivity, specificity

Received: 01.11.2021; Accepted: 10.07.2022

¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Türkiye.

Corresponding Author: Beyza Yüksel, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey. e-mail: beyzcan@yahoo.com

How to cite: Yüksel B, Okçu N. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with extrahepatic cholestasis: a retrospective cohort study. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):32-40. DOI: 10.46332/aemj.1017662

INTRODUCTION

Multiple imaging modalities are used in the differential diagnosis of cholestasis.^{1,2} Due to the variable sensitivity and specificity of such modalities, challenges still exist in determining the cause and degree of obstruction, as well as differentiating the benign from malign etiology.³ Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is one of the essential diagnostic tools used in cholestasis. Generally, it is regarded as a non-invasive, efficient, and cost-effective method for hepatopancreatobiliary tree evaluation. Diverse causes leading to biliary tract obstruction might be critical limitations of MRCP due to an inherent inadequacy of the method for providing a histological diagnosis.² MRCP for patients with suspected biliary obstruction has been recommended in recent NICE (National Institute for Clinical Excellence) guidelines.^{4,5} Nevertheless, under the presumption of a normal variant of the biliary tree, there might be difficulties in deciding whether to use further tests or stop all investigations in cases with a mildly dilated biliary tree detected via MRCP.²

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), which is regarded as the gold standard for the diagnosis and treatment of choledocholithiasis, is usually the method of choice after positive results are obtained in other laboratory and diagnostic tests.⁶ ERCP is a highly operator-dependent intervention associated with several complications, including pancreatitis, perforation, and bleeding.^{2,3} Because of its invasiveness and inadequacy to visualize small stones, it is generally recommended to reserve ERCP exclusively for therapeutic purposes following the confirmation of the diagnosis by other imaging modalities.^{2,6}

Although the sensitivity and specificity of MRCP have been reported as ranging between 80% to 90%, its potential use is still being questioned in several studies.^{1,7,8} Thus, further studies are needed to determine the predictive value of MRCP for the diagnosis of biliary obstruction.^{9,10}

In this study, we aimed to investigate the accuracy of MRCP for the diagnosis of biliary system obstruction as confirmed via ERCP.

MATERIALS and METHODS

Study Design and Ethical Approval

This study was a retrospective analysis of patients with extrahepatic cholestasis admitted to the Gastroenterology Division, Department of Internal Medicine, Atatürk University, between January 2012 and December 2016. Atatürk University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee approved the study (05.05.2017 date and 2/5 issue). The authors declared that they performed the study in accordance with the Declaration of Helsinki. The informed written consent was waived by the institutional ethics committee due to data anonymity and the retrospective design of the study.

Study Population and Protocol

The medical records of all patients aged ≥ 18 years with extrahepatic cholestasis were consecutively reviewed. Cholestasis was defined as either the presence of yellowish skin or sclera color or raised bilirubin levels of 2–2.5 mg/dL that lasted for at least two weeks.¹¹ As per the institutional policy, the medical records of all patients consisted of a detailed medical history, physical examination notes, and results of biochemical laboratory tests, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), amylase, lactate dehydrogenase (LDH), direct and total bilirubin. Imaging studies, i.e., transabdominal ultrasound (TUS), MRCP, and ERCP, were performed based on the discretion of the attending physician.

After demographic and clinical data were retrospectively collected from the medical records using the hospital and radiology information systems, the patients who underwent ERCP following MRCP were determined for inclusion in the study. The history of previous cholestatic attacks, chronic liver disease, clinical presentation suggesting hemolysis, and lack of relevant medical data was accepted as the exclusion criteria. The patients whose imaging studies (MRCP and ERCP) were conducted more than 72 hours apart were excluded.⁶

The patients were grouped considering their age (<65 and \geq 65 years) and the results of biochemical tests (within normal limits and higher than the maximum of the normal range).

Diagnostic Investigations

All MRCP examinations were performed using a 1.5-T MRI scanner (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen/Germany) with an 18-channel body coil and high-performance gradients (maximum gradient, 45 mT/m; maximum slew rate, 200 T/m/s). Fasting of at least four to six hours was required. For MRCP images, the coronal and sagittal T2-weighted breath-hold HASTE (half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo) (HASTE-bh) (axis: coronal, time repetition-TR/time echo-TE: 900/80, slice thickness: 5 mm, interslice gap: 5 mm, number of slices: 30, field of view: 570X570 mm², matrix: 256X146), sagittal T2-weighted fat suppression thick slab HASTE bh (axis: sagittal, time repetition-TR/time echo-TE: 4500/789, slice thickness: 40 mm, interslice gap: not applicable, number of slices: 6, field of view: 570X570 mm², matrix: 384X380), and coronal T2-weighted 3D breath triggered turbo spin echo (TSE) (time repetition-TR/time echo-TE: 2566/622, slice thickness: 15 mm, interslice gap: 0 mm, number of slices: 72, field of view: 570X570 mm², matrix: 384X380) images were used to obtain MIP (maximum intensity projection) images.

The biliary ductal system dilatation (intrahepatic: 2 mm \leq or extrahepatic: 4 mm \leq) during TUS was regarded as the diagnostic finding for extrahepatic cholestasis.¹¹

The outcome of initial MRCP images was described as positive for extrahepatic cholestasis in the presence of bile duct dilatation (intrahepatic: 2 mm \leq and extrahepatic: 6 mm \leq).¹¹ Positive MRCP findings were classified as normal, choledocholithiasis, malignant stricture, and benign stricture.

Choledocholithiasis was diagnosed when a hypointense filling defect was present in the common bile duct. Focal, luminal, and segmental narrowings of the common bile duct were described as a stricture.⁴

All MRCP images were evaluated by radiologists with at least five years of clinical performance in abdominal imaging via MRI and MRCP.

After the ERCP decision was made by the attending physician based on clinical signs, biochemical test and imaging study results, the detection of a dilatation >7 mm of the extrahepatic bile ducts and direct visualization of the obstructed lesion via ERCP was interpreted as positive for biliary obstruction.⁴ Patients were grouped according to the ERCP findings as normal, choledocholithiasis, malignant stricture, and benign stricture. The diagnoses underlying the malignant and benign strictures were also noted.

Statistical Analysis

The ERCP recordings of the endoscopy unit were used for the final diagnosis of the patients.

The diagnoses via MRCP were compared with those via ERCP.

Descriptive statistics were given as mean \pm standard deviation and median with minimum-maximum values for continuous variables depending on their distribution. Numbers (n) with the corresponding percentages (%) were used for categorical variables.

The diagnostic efficiency of MRCP was assessed by calculating sensitivity, specificity, accuracy, and negative and positive predictive values.

For statistical analysis, "Jamovi project (2020), Jamovi (Version 1.8.1.0) [Computer Software] (Retrieved from <https://www.jamovi.org>) and JASP (Version 0.14.1) (Retrieved from <https://jasp-stats.org>) were used. The significance level (p-value) was set at 0.05 in all statistical analyses.

RESULTS

The demographics of the study group are presented in Table 1. The study included 615 patients with a mean age of 60.1 \pm 17.5 years. The number of patients <65 and \geq 65 years of age was 316 (51.4%) and 299 (48.6%), respectively. The female-to-male ratio in the study was 1.27.

The results of laboratory tests and imaging studies are detailed in Table 1. For the initial diagnostic procedure, TUS was performed in 260 patients (42.3%). TUS findings showed cholestasis in 156 patients (25.4%). MRCP images showed cholestasis in 550 patients (89.4%) (Table 1). The distribution of the diagnoses according to MRCP findings was as follows: choledocholithiasis in 337 (54.8%), malignant stricture in 101 (16.4%), and benign stricture in 39 (6.3%) patients (Table 2).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients (n=615).

Feature	Value ‡
Age (year)†	60.1 ± 17.5
<65 years‡	316 (51.4)
≥65 years‡	299 (48.6)
Sex‡	
Male	271 (44.1)
Female	344 (55.9)
Biochemical parameters‡	
ALT (IU/L)	108 [4 – 1722]
AST (IU/L)	84 [8 – 2376]
ALP (IU/L)	245 [44 – 2458]
GGT (IU/L)	294 [7 – 2456]
LDH (IU/L)	283 [113 – 5105]
Amylase (IU/L)	60 [2 – 7029]
Direct bilirubin (mg/dL)	1.53 [0 – 25.7]
Total bilirubin (mg/dL)	3 [0.2 – 40.4]
Imaging techniques‡	
TUS	
NA	355 (57.7)
Normal	104 (16.9)
Positive	156 (25.4)
MRCP	
Normal	65 (10.6)
Positive	550 (89.4)
ERCP	
Normal	11 (1.8)
Positive	604 (98.2)

†: mean±standarddeviation, ‡: n (%), §: median [min-max].
 ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, GGT: gamma-glutamyl transferase, LDH: lactate dehydrogenase, TUS: transabdominal ultra-sound, MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography, ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Based on ERCP findings, the etiology of cholestasis in 604 patients (98.2%) had been diagnosed. A total of 11 patients (1.8%) had normal ERCP findings (Table 1). Choledocholithiasis was responsible for 390 cases (63.4%). Malignant and benign strictures were detected in 152 (24.7%) and 62 (10.1%) of the cases (Table 2). Among 152 cases with malignant stricture, cholangiocarcinoma observed in 84 patients was the most frequent diagnosis. Other diagnoses in malignant and benign stricture groups are detailed in Table 2.

Table 2. Distribution of the final diagnoses based on MRCP and ERCP (n=615).

Imaging technique	Diagnosis group	Disease	Value ‡
MRCP‡		Normal findings	65 (10.6)
		Choledocholithiasis	337 (54.8)
		Malignant stricture	101 (16.4)
		Benign stricture	39 (6.3)
ERCP‡		Normal findings	11 (1.8)
		Choledocholithiasis	390 (63.4)
		Malignant stricture	152 (24.7)
		Cholangiocarcinoma	84
		Pancreatic carcinoma	33
		Periampullary tumors	25
		Other malignant pathologies*	10
		Benign stricture	62 (10.1)
		Post-cholecystectomy	4
		Inflammatory **	22
		Primary sclerosing cholangitis	12
	Choledochal cysts	6	
	Pancreatitis	1	
	Others***	17	

‡: n (%). MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography, ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography.
 *: obstruction of the common bile duct due to external lesions
 **: cholangitis in 13, biliary fistulization of the hydatid cyst in nine.
 ***: anastomotic stricture following liver transplantation in 11, diverticular obstruction in two, and dysfunction of the Oddi sphincter in four.

The correlation of MRCP findings with the final diagnosis via ERCP revealed that the sensitivity and specificity of MRCP for choledocholithiasis was 71.5%. The specificity of MRCP in the evaluation of malignant and benign strictures was 96.5% and 94.8%, respectively. The accuracy rates of MRCP in the evaluation of malignant and benign strictures were 86.5% and 86.8%, which were higher than in choledocholithiasis (71.5%) (Table 3). The PPVs and NPVs of MRCP were higher in patients with malignant stricture (84.2% and 87.0%) than those with choledocholithiasis (81.9% and 59.0%) and benign stricture (25.6% and 91.0%).

There were 65 cases of normal MRCP images that did not show a stone, stricture, injury, mass, or filling defect. In those patients, ERCP revealed the following diagnoses: choledocholithiasis in 50 (76.9%), malignant stricture in eight (12.3%), benign stricture in six (9.2%), and normal anatomy without any discrete.

Table 3. Diagnostic efficiency of MRCP for choledocholithiasis, malignant and benign strictures.

	ERCP		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	Prevalence (%)	PPV (%)	NPV (%)
	(+)	(-)						
Choledocholithiasis								
<i>MRCP</i>								
(+)	276 (70.8)	61 (27.1)	70.8	72.9	71.5	63.4	81.9	59.0
(-)	114 (29.2)	164 (72.9)						
Malignant stricture								
<i>MRCP</i>								
(+)	85 (55.9)	16 (3.5)	55.9	96.5	86.5	24.7	84.2	87.0
(-)	67 (44.1)	447 (96.5)						
Benign stricture								
<i>MRCP</i>								
(+)	10 (16.1)	29 (5.2)	16.1	94.8	86.8	10.1	25.6	91.0
(-)	52 (83.9)	524 (94.8)						

MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Stratification was performed for age groups, sex, and laboratory findings. The results are shown in Tables 4 to 6 for choledocholithiasis, malignant and benign strictures. For choledocholithiasis, MRCP had a higher specificity rate (76.4%) in patients whose age <65 years than in the overall patient group (72.9%). The diagnostic accuracy of MRCP for malignant stricture was higher in younger (<65 years) and female patients compared with the overall group (89.6% and 88.1% vs 86.5%). We detected a higher

diagnostic accuracy rate to detect benign diagnosis in older patients (91.0%) than the overall patients (86.8%).

Grouping based on the age groups, sex distribution, and higher laboratory results revealed that MRCP had PPVs and NPVs close to each other to diagnose choledocholithiasis and malignant stricture (Table 4, 5). However, NPVs of MRCP for benign stricture were considerably higher than PPVs in patients with different age groups, sex distribution, and various biochemical results (Table 6).

Table 4. Diagnostic efficiency of MRCP for choledocholithiasis: subgroup analysis.

Variables	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	Prevalence (%)	PPV (%)	NPV (%)
Age groups						
<65 years (n=316)	66.8	76.4	70.6	61.1	81.6	59.5
≥65 years (n=299)	74.6	68.6	72.6	65.9	82.1	58.3
Sex						
Male (n=271)	67.3	73.2	69.7	58.7	78.1	61.2
Female (n=344)	73.2	72.6	73.0	67.2	84.5	56.9
Patients with higher-than-normal values of						
ALT (n=447)	70.8	70.5	70.7	62.9	80.2	58.8
AST (n=413)	71.9	70.7	71.4	60.3	78.9	62.4
ALP (n=513)	72.2	73.0	72.5	60.2	80.2	63.4
GGT (n=569)	71.3	71.9	71.5	63.1	81.3	59.4
Amylase (n=159)	61.5	71.4	64.2	73.6	85.7	40.0
LDH (n=399)	68.9	74.3	70.9	62.9	82.0	58.5
Direct bilirubin (n=481)	73.9	71.2	72.8	58.8	78.6	65.6
Total bilirubin (n=458)	72.9	71.9	72.5	58.1	78.2	65.7

MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, GGT: gamma-glutamyl transferase, LDH: lactate dehydrogenase.

Table 5. Diagnostic efficiency of MRCP for malignant stricture: subgroup analysis.

Variables	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	Prevalence (%)	PPV (%)	NPV (%)
Age groups						
<65 years (n=316)	62.9	97.2	89.6	22.2	86.3	90.2
≥65 years (n=299)	50.0	95.9	83.3	27.4	82.0	83.5
Sex						
Male (n=271)	55.8	95.9	84.5	28.4	84.3	84.5
Female (n=344)	56.0	97.0	88.1	21.8	84.0	88.8
Patients with higher-than-normal values of						
ALT (n=447)	53.4	96.7	85.5	26.0	84.9	85.6
AST (n=413)	57.7	97.2	85.5	29.8	89.9	84.4
ALP (n=513)	56.8	96.7	85.4	28.5	87.4	84.9
GGT (n=569)	55.6	96.5	86.1	25.3	84.2	86.5
Amylase (n=159)	44.8	95.4	86.2	18.2	68.4	88.6
LDH (n=399)	62.0	96.2	87.0	27.1	85.9	87.2
Direct bilirubin (n=481)	55.7	96.5	84.6	29.1	86.7	84.1
Total bilirubin (n=458)	56.1	96.9	84.5	30.3	88.6	83.5

MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, GGT: gamma-glutamyl transferase, LDH: lactate dehydrogenase.

Table 6. Diagnostic efficiency of MRCP for benign stricture: subgroup analysis.

Variables	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	Prevalence (%)	PPV (%)	NPV (%)
Age groups						
<65 years (n=316)	18.2	93.4	82.9	13.9	30.8	87.6
≥65 years(n=299)	11.1	96.1	91.0	6.0	15.4	94.4
Sex						
Male (n=271)	20.0	95.0	86.7	11.1	33.3	90.5
Female (n=344)	12.5	94.6	86.9	9.3	19.0	91.3
Patients with higher-than-normal values of						
ALT (n=447)	14.0	95.3	87.5	9.6	24.0	91.2
AST (n=413)	13.5	95.7	88.4	9.0	23.8	91.8
ALP (n=513)	18.0	95.0	87.5	9.7	28.1	91.5
GGT (n=569)	16.1	94.7	87.0	9.8	25.0	91.2
Amylase (n=159)	27.3	91.2	86.8	6.9	18.8	94.4
LDH (n=399)	20.6	95.1	88.7	8.5	28.0	92.8
Direct bilirubin (n=481)	15.7	94.9	86.5	10.6	26.7	90.5
Total bilirubin (n=458)	14.6	94.6	86.2	10.5	24.1	90.4

MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, GGT: gamma-glutamyl transferase, LDH: lactate dehydrogenase.

DISCUSSION

In this study, we showed a variable predictive power of MRCP in detecting choledocholithiasis and malignant and benign strictures. While the accuracy of MRCP in diagnosing choledocholithiasis was 71.5%, it had higher accuracy rates for malignant and benign strictures.

In the literature, several studies compared the diagnostic efficiency of TUS, EUS, intraoperative cholangiogram, and MRCP.^{6,9,12,13} Different rates have been reported favoring any of the modalities in those studies. When Hanif

et al. compared the diagnostic accuracy of TUS with MRCP as the gold standard, they found 84.57%, 79.1%, and 83.06% for sensitivity, specificity, and overall diagnostic accuracy, respectively.¹¹ As a general institutional policy, an intraoperative cholangiogram has not been used. Although EUS was performed in selected cases based on the discretion of the attending physician, we did not include the EUS cases in the final evaluation. Prospective studies are needed to give exact rates of the diagnostic efficiency of such imaging modalities.

Significant heterogeneity concerning the demographic and clinical characteristics of the patients and the technical availability of the imaging modalities are present in those studies. So, we think that it is challenging to reach a meaningful conclusion about the superiority of any. It has been reported that MRCP has higher sensitivity and specificity rates of up to 97% in the preoperative evaluation of patients with jaundice or hepatobiliary lesions.^{1,4,10,14,15} Contrary to those previously published results, the sensitivity of MRCP for choledocholithiasis was 70.8% in the current study. Almost similar to our results, several authors presented MRCP predictive rates, ranging from 40% to 81%.^{2,3} There are several possible reasons to explain the relatively lower predictive power of MRCP in cases with choledocholithiasis. Makmun et al. reported that lower specificity rates than sensitivity and accuracy of MRCP might reflect the difficulty in diagnosing small stones in the biliary tree.² It is generally speculated that the detection of stones <5 mm via MRCP can be tricky.^{2,16} The stones lodged in the ampulla of Vater during biliary pancreatitis are another factor.⁷ The lower diagnostic accuracy of MRCP may also be related to the interobserver variability of the physicians.¹³ In light of those possible explanations, we recommend that a re-review of MRCP images may help physicians avoid false-negative results in the clinical and biochemical suspicion of extrahepatic cholestasis.

In a review by Badger et al., they questioned the use of MRCP in patients with choledocholithiasis.¹⁴ Although the predictive power of MRCP (sensitivity 90%, specificity 86%) was found to be higher in that study, the authors concluded that MRCP did not impact clinical decision-making in patients who nevertheless proceeded to ERCP or laparoscopic cholecystectomy. O'Neill et al. reported that the relatively lower sensitivity and specificity of MRCP caused higher rates of non-therapeutic ERCP.¹ Although we did not evaluate the impact of MRCP findings on the decision to proceed with ERCP in our study, it seems reasonable to further investigate the impact of MRCP, especially considering its lower sensitivity, on the management of patients.

In the current study, the NPV values were 59%, 87%, and 91% for choledocholithiasis, malignant and benign strictures, respectively. Hjartarson et al. reported that MRCP

with a high NPV (63%) was an essential diagnostic tool to exclude choledocholithiasis.⁷ Therefore, we support the previous recommendations for using MRCP in the evaluation process of patients with extrahepatic cholestasis to reduce the number of unnecessary ERCP procedures.⁷

The diagnostic accuracy of MRCP has also been studied in differentiating benign and malignant causes of biliary obstruction. However, we suggest that it is critical to consider various clinical features in the interpretation of those results. An overall accuracy rate of 93.3% for MRCP in biliary obstruction with both the malignant and benign etiologies was shown in the study of Suthar et al., in which choledocholithiasis was included in the benign group with an accuracy rate of 100%.¹² On the contrary, Tamir et al. reported a 57.4% diagnostic efficiency of MRCP in asymptomatic patients with biliary duct dilatation.¹⁷ We detected a higher predictive power of MRCP in patients with benign and malignant strictures compared to the rates of previous studies. We also diagnosed choledocholithiasis and malignant and benign strictures in 76.9%, 12.3%, and 9.2% of the patients with normal MRCP, respectively. Similar findings to ours have been reported by Aydelotte et al., who detected lesions via ERCP in 13 out of 28 patients after a normal MRCP.⁸ The authors even recommended that MRCP be abandoned as a diagnostic tool in patients with biliary duct pathology.⁸ We may conclude that the final clinical decision in patients with extrahepatic cholestasis should not be based on MRCP findings only. In cases with clinical suspicion, various diagnostic imaging and interventional techniques would better be used to avoid false-negative results.

The biochemical test results have been used to increase the diagnostic efficiency of the imaging methods in some studies,¹⁸⁻²⁰ while no role of those tests in predicting a diagnosis of biliary obstruction was shown in others.⁴ For instance, Wee et al. did not find any clinical or laboratory factors predictive of choledocholithiasis on univariate analysis in the EUS plus negative MRCP group.¹³ Contrastingly, low ALP and bilirubin levels were used to exclude choledocholithiasis in another study, in which significant variations in the levels of biochemical markers and their corresponding predictive values were mentioned.⁷ As the diagnostic accuracy of MRCP for different etiologies

varied in patients with higher than normal laboratory test results in our study, we are not able to firmly recommend their superiority to other diagnostic modalities and suggest further large-scale studies are needed for a conclusion on the impact of biochemical tests for an accurate diagnosis. On the other hand, subgroup analysis for the predictive value of MRCP revealed higher specificity in younger patients with choledocholithiasis and higher diagnostic accuracy in younger female patients with malignant stricture and older patients with a benign stricture. As the generalizability of our results is not clear, further studies in age, gender, and laboratory test subgroups are warranted.

Some limitations of the study need to be considered. The retrospective design and the data sourcing from a single center generate an inherent bias. Second, the inclusion of multiple pathologies might have caused a heterogeneous study group. Different radiologists attended the study to evaluate the MRCP images. Although they were experienced in abdominal radiology via MRI and MRCP, this issue might be regarded as a bias for our results. Lastly, the small size of the individual cases with various diagnoses prevented subgroup analyses in detail.

In conclusion, MRCP has variable diagnostic accuracy for extrahepatic cholestasis with different etiologies. Both the sensitivity and specificity of MRCP for malignant and benign strictures were higher than for choledocholithiasis. Normal MRCP results should be handled with caution, especially when there is clinical suspicion of extrahepatic cholestasis. Re-evaluation of MRCP by experienced physicians or proceeding with further imaging or diagnostic techniques should be considered.

Main Points

Imaging techniques such as magnetic resonance cholangiopancreatography have variable sensitivity and specificity rates for differential diagnosis of extrahepatic cholestasis. Magnetic resonance cholangiopancreatography had higher specificity and overall accuracy rates for malignant and benign strictures than choledocholithiasis. In patients with normal magnetic resonance cholangiopancreatography images, it can be possible to show a stone, stricture, mass, or filling defect via endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the majority of the cases.

Normal magnetic resonance cholangiopancreatography results should be handled with caution in the presence of clinical suspicion for extrahepatic cholestasis.

Conflict of Interest

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

Ethics Committee Permission

Atatürk University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee approved the study (05.05.2017 date and 2/5 issue).

Authors' Contributions

Concept/Design: BY, NO. Data Collection and/or Processing: BY, NO. Data analysis and interpretation: BY, NO. Literature Search: BY. Drafting manuscript: BY. Critical revision of manuscript: BY, NO.

REFERENCES

1. O'Neill AM, Anderson K, Baker LK, Schurr MJ. The Overall Poor Specificity of MRCP in the Preoperative Evaluation of the Jaundiced Patient Will Increase the Incidence of Nontherapeutic ERCP. *Am Surg.* 2020;86(8):1022-1025.
2. Makmun D, Fauzi A, Shatri H. Sensitivity and Specificity of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography versus Endoscopic Ultrasonography against Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Diagnosing Choledocholithiasis: The Indonesian Experience. *Clin Endosc.* 2017;50(5):486-490.
3. Alsaigh S, Aldhubayb MA, Alobaid AS, et al. Diagnostic Reliability of Ultrasound Compared to Magnetic Resonance Cholangiopancreatography and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Detection of Obstructive Jaundice: A Retrospective Medical Records Review. *Cureus.* 2020;12:10.
4. Hacım NA, Akbas A, Meric S, et al. Predictive value of ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary obstruction. *Ann Ital Chir.* 2020;91(3):277-282.
5. Warttig S, Ward S, Rogers G. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2014;349:33-35.
6. Anwer M, Asghar MS, Rahman S, et al. Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasonography Versus the Gold Standard Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Detecting Common Bile Duct Stones. *Cureus.* 2020;12(12).
7. Hjartarson JH, Hannesson P, Sverrisson I, Blöndal S, Ívarsson B, Björnsson ES. The value of magnetic resonance cholangiopancreatography for the exclusion of choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(10):1249-1256.
8. Aydelotte JD, Ali J, Huynh PT, Coopwood TB, Uecker JM, Brown CVR. Use of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Clinical Practice: Not as

- Good as We Once Thought. *J Am Coll Surg.* 2015;221(1):215-219.
9. Mesihović R, Mehmedović A. Better non-invasive endoscopic procedure: Endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography? *Med Glas.* 2019;16(1):40-44.
 10. Epelboym I, Winner M, Allendorf JD. MRCP is Not a Cost-Effective Strategy in the Management of Silent Common Bile Duct Stones. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(5):863-871.
 11. Hanif H, Khan SA, Muneer S, Adil SO. Diagnostic accuracy of ultrasound in evaluation of obstructive jaundice with MRCP as gold standard. *Pakistan J Med Sci.* 2020;36(4):652-656.
 12. Suthar M. Role of MRCP in Differentiation of Benign and Malignant Causes of Biliary Obstruction. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):8-12.
 13. Wee D, Izard S, Grimaldi G, Raphael K, Lee T-P, Trindade A. EUS assessment for intermediate risk of choledocholithiasis after a negative magnetic resonance cholangiopancreatography. *Endosc Ultrasound.* 2020;9(5):337.
 14. Badger WR, Borgert AJ, Kallies KJ, Kothari SN. Utility of MRCP in clinical decision making of suspected choledocholithiasis: An institutional analysis and literature review. *Am J Surg.* 2017;214(2):251-255.
 15. Zytoon AA, Mohammed HH, Hosny DM. The Role of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Diagnosis of Hepatobiliary Lesions. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2016;47(1):66-73.
 16. Inan I, Sirik M. Diagnostic value of the choledochal sphericity index in the diagnosis of obstructive cholestasis using magnetic resonance cholangiopancreatography. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020;83(4):571-575.
 17. Tamir S, Braun M, Issachar A, Bachar GN, Benjaminov O. Yield of magnetic resonance cholangiopancreatography for the investigation of bile duct dilatation in asymptomatic patients. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5(3):408-414.
 18. Abraham S, Rivero HG, Erlikh I V., Griffith LF, Kondamudi VK. Surgical and nonsurgical management of gallstones. *Am Fam Physician.* 2014;89(10):795-802.
 19. Bose SM, Mazumdar A, Prakash S V, Kocher R, Kataria S, Pathak CM. Evaluation of the Predictors of Choledocholithiasis: Comparative Analysis of Clinical, Biochemical, Radiological, Radionuclear, and Intraoperative Parameters. *Surg Today.* 2001;31(2):117-122.
 20. Yu CY, Roth N, Jani N, et al. Dynamic liver test patterns do not predict bile duct stones. *Surg Endosc.* 2019;33(10):3300-3313.

Importance of Tracking COVID-19 Data from Official Sources for Short-Term Forecasting of Cases and Deaths

Vaka ve Ölüm Sayılarının Kısa Dönem Tahmini için Resmi Kaynaklardan COVID-19 Veri Takibinin Önemi

Naci MURAT¹ 

ÖZ

Amaç: COVID-19 salgını sırasında hükümetler, bilim adamları, sağlık çalışanları ve çok sayıda insan, hastalığın yayılmasını durdurmak için stratejiler veya çözümler üzerinde çalışmıştır. Ne yazık ki artık vakaların izleme ihtiyacı hızla artmakta ve gerekli veya kısıtlayıcı önlemlerin alınması kaçınılmaz hale gelmektedir. Epidemiyolojik verilerin eksikliği ve sürekli değişen sayılar nedeniyle, daha az hataya açık tahmin modelleri ve yakın gelecek için güvenilir matematiksel modeller oluşturmak, daha iyi yasal eylemler ve önleme stratejilerinin harekete geçirilmesine yardımcı olacaktır.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışmada, farklı tahmin modelleri kullanılarak gelecekteki COVID-19 olaylarının sayısını tahmin etmek için 01/21/2020-02/05/2020 ve 21/01/2020-17/06/2020 tarihleri arasında on bir ülkenin günlük vaka sayılarının verileri kullanılmıştır. MAPE değerlerine dayalı olarak Auto-Regressive Integrated Moving Average (ARIMA), Brown's linear exponential smoothing (LES) ve Holt's LES modelleri ile mevcut sayıların analizinden sonra en uygun modeller seçilerek analizler yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamız, iki veri setini analiz ederek kısa vadeli gelecek tahminleri için en az hataya en uygun modelleri ortaya çıkararak bu modellerin seçilen ülkeler arasında veri güncellemelerinden sonra değiştiğini göstermiştir. Verilerin analiz edilmesiyle onbir ülkenin içinde Amerika, Türkiye, Brezilya, Rusya'nın verilerinin güncellenmesinin tahmin sonuçlarında değişikliklere neden olduğunu göstermiştir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, mevcut yaklaşımlarda birden fazla istatistiksel model kullanmanın üstünlüğü olduğunu ve halihazırda karmaşık ve yorucu olan COVID-19'un yönetimi için matematiksel modeller oluşturmak ve geleceğe yönelik tahminler oluşturmak için verileri kullanırken sayılardaki dalgalanmaların dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Bu sayede, COVID-19 yayılımına karşı uygulanacak olan politikalar ve kısıtlamalar, daha doğru sonuçlar sağlamak için düzeltilmiş tahminler göz önüne alındığında daha başarılı olabilir.

Anahtar Kelimeler: ARIMA; brown's LES; COVID-19; holt's LES; tahmin

ABSTRACT

Purpose: During the COVID-19 outbreak, governments, scientists, health workers, and numerous people worked on strategies or solutions for halting disease propagation. Unfortunately, the need for monitoring is steeply increasing, and restrictive actions are currently unavoidable. Due to the lack of epidemiological data and constantly changing numbers, constructing less error-prone predictive models and reliable mathematical models for the near future will help make better legal actions and prevention strategies.

Materials and Methods: In this study, daily data from eleven countries between 21/01/2020-02/05/2020 and 21/01/2020-17/06/2020 were used to forecast the number of future COVID-19 events by using different forecasting models. Best fit models were chosen after analysis with ARIMA, Brown's LES, and Holt's LES models based on MAPE values.

Results: The study showed the least error-prone best-fit models for short-term future predictions by analyzing two datasets and demonstrated that models changed after data updates among the selected countries. Investigation of the data from eleven countries, USA, Turkey, Brazil, and Russia analysis showed that updating data alters the model selection resulting in changes in the predictions.

Conclusion: The results of this study indicate that using more than one statistical model has superiority over the current approaches, and fluctuations in the numbers should be considered when using the data to construct mathematical models and create future predictions for the management of the already complicated and exhausting COVID-19 pandemic. Thus, policies and restrictions against COVID-19 spread might be more successful after considering that adjusted predictions for providing more accurate results.

Keywords: ARIMA; brown's LES; COVID-19; holt's LES; forecasting

Received: 06.12.2021; Accepted: 10.07.2022

¹ Ondokuz Mayıs University, School of Engineering, Department of Industrial Engineering, Samsun, Turkey.

Corresponding Author: Naci Murat, Ondokuz Mayıs University, School of Engineering, Department of Industrial Engineering, Samsun, Turkey.
e-mail: nacimurat@omu.edu.tr

How to cite: Murat N. Importance of tracking COVID-19 data from official sources for short-term forecasting of cases and deaths. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):41-48.
DOI: 10.46332/aemj.1033009

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is an emerging viral pathogen from the zoonotic coronavirus family first identified in Wuhan province, China, in late 2019 and started to spread throughout the world and has already taken a thousand lives to date.¹ Due to the unpreparedness for such transmission and fatal results, COVID-19 destroyed the livelihoods of millions and cost enormous amounts of money, and directly caused a national economic crisis in several countries. Therefore, nations urgently need new aspects to expand their mindset by creating long-term strategies for the coming waves of COVID-19 or possible different viral pandemics.

While the number of infected people and deaths due to the COVID-19 is increasing, nearly all governments enacted a range of behavioral restrictions, such as frequent handwashing, sneeze etiquette, and social distancing. However, due to the high transmissible ability, non-symptomatic patients, and non-sensitive tests, current interventions have difficulty in preventing transmission to people in high-risk groups and lowering the risk of mortality. Additionally, the trend of spreading the disease and the number of confirmed cases is not unpredictable because of the diagnosis capacity, which differs between countries. Although close monitoring of daily cases and deaths gives directions to the nations for the enactment of preventive and restrictive actions, the use of powerful mathematical and statistical modeling tools is promptly needed to decide further prevention strategies and plan nationwide interventions.² Several statistical methods used in the past, such as phenomenological growth models, for predicting epidemic cases and were shown to be useful to generate short-term forecasts of epidemic trajectory incidence and prevalence were studied.^{3,4} Therefore, constructing such models based on the short-term data forecasting epidemic trajectory with different or more than one statistical method will provide a valuable path for handling the COVID-19 epidemic.

Several models were used to estimate COVID-19 incidence and mortality rates in the most affected countries, such as

China, Italy, and France. For example, Roosa et al. (2020) used a generalized logistic growth model (GLGM), and the Richards model extends the simple logistic growth model with an additional scaling parameter to predict possible numbers of reported cases in China.⁵ Also, Li and Feng proposed a function to estimate the outbreak size of COVID-19 in China.⁶ Besides, Fanelli and Piazza (2020) investigated the temporal dynamics of the COVID-19 pandemic in the most affected countries which are China, Italy and France.⁷ Although Al-qaness et al. (2020), Wu et al. (2020), and Wang et al. (2020) predicted the COVID-19 spread on a national scale and proposed several models for the effects of the quarantine protocols in Wuhan and its neighbors, information about other severely affected countries and models for evaluating possible short-term outcomes of restrictions is still missing.⁸⁻¹⁰

Based on the current knowledge about epidemiological data and statistical methods, in this study, the cumulative number of cases and deaths in 11 countries from the 18/06/2020-27/06/2020 within 95% confidence intervals were estimated. Auto-Regressive Integrated Moving Average (ARIMA), Brown's Linear Exponential Smoothing, and Holt's Linear Exponential Smoothing methods were used for the short-term forecast to give a clue about guiding the future allocation of resources to bring more useful tools for epidemic control.

MATERIALS and METHODS

Data

All data were obtained from the official website of the World Health Organization (WHO). Data from the first eleven most affected countries from the WHO's statistical records were used for investigation. 01.21.2020-05.02.2020 and 01.21.2020-06.17.2020 time periods were selected in order to investigate possible alterations. Obtained data were analyzed by Statgraphics 18 (Demo Version). At least 50 observations from the 11 countries were analyzed, and models were created for 10-day forecasting of total death and cases with a 95% confidence interval.

Models and Selection

In the current study, three different phenomenological models that have been previously used to investigate infectious disease outbreaks, including similar respiratory illnesses as well as in the current COVID-19 pandemic, were used. ARIMA models, Brown's Double Exponential Smoothing model, and Holt-Winter's model were used in the investigated periods. These three models were selected because of the studies that were recently used to predict short-term forecasts on COVID-19 pandemics in different countries.¹¹⁻¹³ Detailed information about the models and their parameters is represented in Appendix A. According to the current knowledge about time series analysis to develop the best-fit model, at least 50 observational analyses must be included.¹⁴ Additionally, in order to get an accurate estimation, 12 data points must not be exceeded.^{15,16} However, current approaches seem to be unreliable after daily number updates, and we use two pieces of the data set in the indicated periods. This study was designed on the hypothesis that daily number updates might change cases and death number trends, which might cause false decisions in the context of COVID-19. Therefore, in the current study, analyses were made based on the two different periods (01.21.2020-05.02.2020 and

01.21.2020-06.17.2020) for the same countries, where 50 observations were present. Where y_t is the observed value at time point t , e_t is the difference between the observed and estimated values. Also, n is the number of time points. Lower Root Mean Square Error (RMSE), mean absolute error (MAE), and Mean Absolute Percentage Error (MAPE) values indicate a better fit of the data. P values of less than 0.05 were considered statistically significant. All data were analyzed and reported according to the transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD) guideline.¹⁷

RESULTS

Updating the Data of the Confirmed Cases and Death Numbers Caused Alterations in the Model Selection

The best-fit model with the lowest error chance (MAPE) was selected for every country, and descriptive statistics are given in supplementary material 1A. This study presented the results of the analysis of predicted cases in the indicated periods with the best-fit model (Table 1). Plots of the predicted and fitted values of total cases and deaths between 21.01.2020-17.06.2020 are demonstrated in Figures 1 and 2.

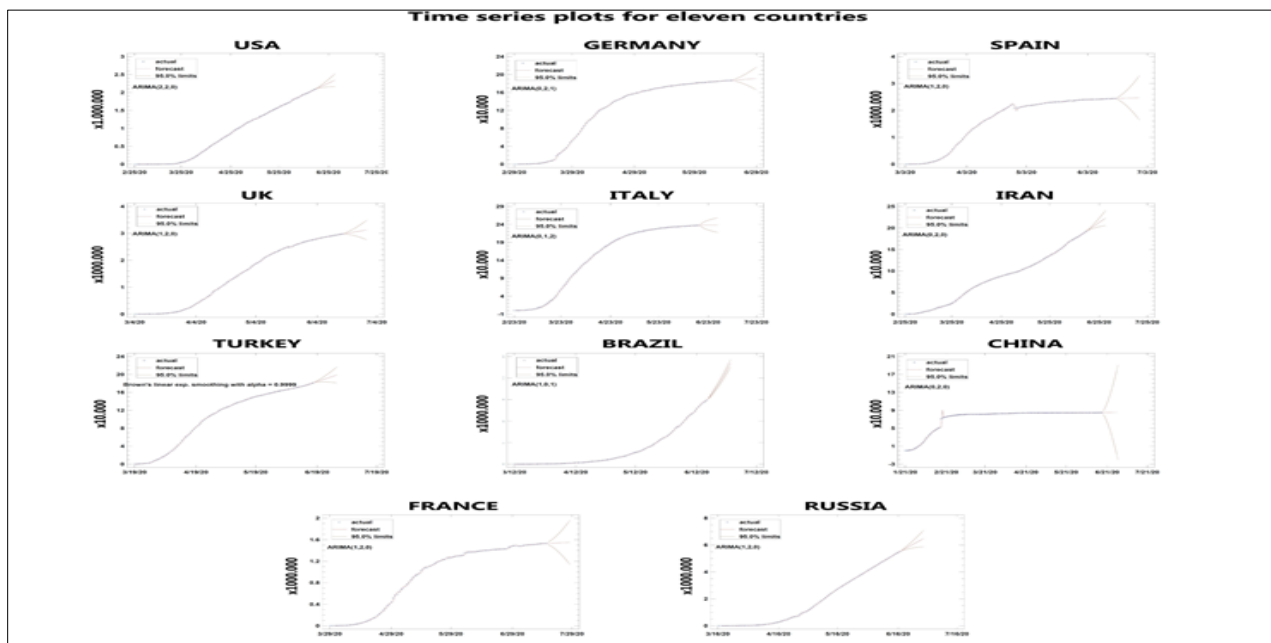


Figure 1. Time series plot of the forecasting of total case numbers for the eleven countries with updated data. Y-axis indicates the number of people. Future predictions were shown with red lines without squares.

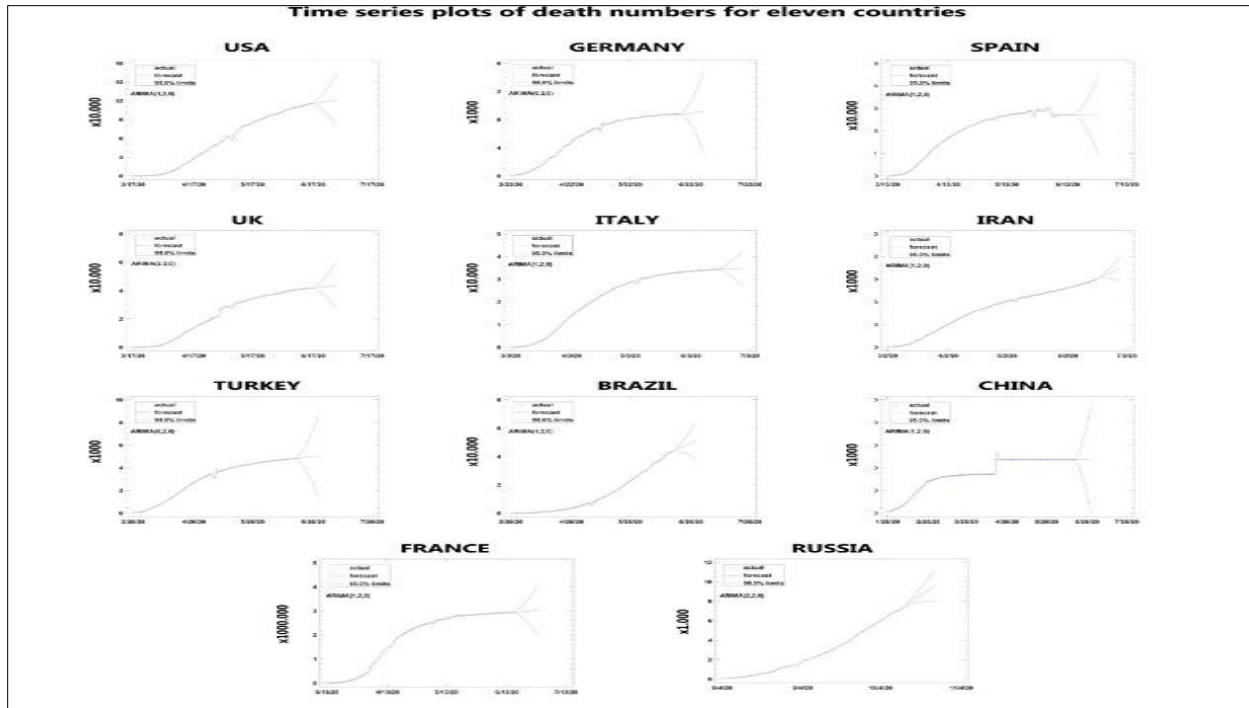


Figure 2. Times series plot of the forecasting of total death numbers for eleven countries with updated data. Y-axis indicates the number of people. Future predictions were shown with the red lines without squares.

As seen from Table 1, although the best model for predicting the number of cases remained constant for Germany, Spain, the UK, China, France, and Russia, it was changed for the remaining countries. Additionally, in line with the case numbers of results, the construction of a model with up-to-date data on death numbers caused changes in the model selection

for the USA, Turkey, Brazil, and Russia (Table 2). Additionally, from the table 1 and 2, even though the same models were best fit for two data, MAPE values were decreased for nearly all analyzed countries, which means more accurate prediction (Tables 1 and 2).

Table 1. Mean Square Error (RMSE), mean absolute error (MAE), mean absolute percentage error (MAPE), mean error (ME), and mean percentage error (MPE) values of total case numbers for selected eleven countries' best-fit models in former and updated data.

Country	Model	Time: 01.21.2020-05.02.2020					Time: 01.21.2020-06.17.2020					
		RMSE	MAE	MAPE	ME	MPE	Model	RMSE	MAE	MAPE	ME	MPE
USA	Holt's (a=0.9999; b=0.4585)	3976.9	2625.9	7.7	944.3	3.5	ARIMA(2.2.0)	6322.0	4105.6	4.8	345.8	2.1
GERMANY	ARIMA(0.2.1)	1110.2	700.6	5.1	49.4	2.7	ARIMA(0.2.1)	854.9	483.4	2.9	5.5	1.6
SPAIN	ARIMA(1.2.0)	2666.1	1265.9	3.7	31.7	2.2	ARIMA(1.2.0)	2031.3	874.2	2.1	2.1	1.2
UK	ARIMA(1.2.0)	920.2	569.1	8.9	-0.3	-7.0	ARIMA(1.2.0)	911.2	578.3	1.9	14.6	0.9
ITALY	ARIMA(2.0.0)	543.6	409.1	2.4	63.9	1.3	ARIMA(0.1.2)	795.2	638.5	15.2	11.4	-14.1
IRAN	ARIMA(0.2.0)	388.1	216.5	2.7	14.7	1.5	ARIMA(0.2.0)	351.5	224.3	1.7	22.6	0.9
TURKEY	ARIMA(2.0.0)	480.8	248.3	4.0	68.9	2.1	Brown's LES (alpha=0.999)	361.9	244.7	2.0	16.1	1.1
BRAZIL	Holt's (a=0.9909; b=0.5503)	660.7	432.2	6.2	228.7	2.2	ARIMA(1.0.1)	3746.1	2330.2	36.4	843.5	12.5
CHINA	ARIMA(0.2.0)	2541.0	498.1	1.8	-0.3	1.0	ARIMA(0.2.0)	2106.3	344.2	1.2	0.1	0.7
FRANCE	ARIMA(1.2.0)	1364.9	875.2	4.5	17.3	1.6	ARIMA(1.2.0)	1181.0	707.5	2.7	1.8	0.9
RUSSIA	ARIMA(1.2.0)	2366.8	1209.2	6.8	289.1	2.3	ARIMA(1.2.0)	1703.7	797.9	3.5	125.5	1.2

Table 2. Mean Square Error (RMSE), mean absolute error (MAE), mean absolute percentage error (MAPE), mean error (ME), and mean percentage error (MPE) values of total deaths for selected eleven countries with best-fit models in former and updated data.

Country	Model	Time: 05.02.2020					Time: 06.17.2020					
		RMSE	MAE	MAPE	ME	MPE	Model	RMSE	MAE	MAPE	ME	MPE
USA	ARIMA(2.0.0)	348.9	227.7	5.7	55.0	2.6	ARIMA(1.2.0)	1361.3	661.2	3.4	8.0	1.5
GERMANY	ARIMA(0.2.0)	72.5	49.5	2.5	6.5	0.9	ARIMA(0.2.0)	120.6	54.6	1.6	0.0	0.4
SPAIN	ARIMA(1.2.0)	145.6	104.2	3.1	-0.1	1.5	ARIMA(1.2.0)	536.5	226.1	2.3	-0.5	0.8
UK	ARIMA(2.2.0)	634.2	218.7	4.3	105.4	3.3	ARIMA(2.2.0)	612.6	262.8	2.6	2.7	1.4
ITALY	ARIMA(1.2.0)	131.3	85.0	2.7	6.2	1.3	ARIMA(1.2.0)	231.4	99.6	1.7	0.1	0.8
IRAN	ARIMA(1.2.0)	33.8	17.4	1.9	1.5	0.9	ARIMA(1.2.0)	52.6	22.0	1.3	1.6	0.5
TURKEY	ARIMA(2.1.1)	6.1	4.2	0.9	0.1	0.0	ARIMA(0.2.0)	72.1	17.4	0.9	0.0	0.3
BRAZIL	Brown's (a=0.9377)	65.0	36.2	3.2	13.1	2.0	ARIMA(1.2.0)	389.2	189.0	2.8	11.5	1.0
CHINA	ARIMA(1.2.0)	164.3	37.1	1.4	-0.4	0.3	ARIMA(1.2.0)	134.8	25.1	0.9	-0.3	0.2
FRANCE	ARIMA(1.2.0)	347.4	188.6	3.8	6.3	1.7	ARIMA(1.2.0)	69.4	38.0	2.8	5.7	0.6
RUSSIA	ARIMA(1.1.1)	27.1	17.0	3.7	2.7	0.7	ARIMA(2.2.0)	1703.7	797.9	3.5	125.5	1.2

Prediction of Total Cases and Total Death Numbers in the Ten Days

Our results suggest that all countries show a similar increasing pattern for the number of cases (Tables 3 and 4). How-

ever, total death numbers followed the same pattern in selected countries, and only China showed stable numbers in the predicted period. Additionally, even though patterns have similarities between countries in both cases and death numbers, deviations and rates of increase were found as different (Tables 3 and 4).

Table 3. Prediction of total case numbers of COVID-19 for the next ten days according to Brown's linear exp. Smoothing and ARIMA models with 95% confidence interval

	Period	Lower 95% CI				Lower 95% CI			
		Forecast	Lower	Upper		Period	Forecast	Lower	Upper
USA	06.18.2020	2.119.590	2.107.060	2.132.120	ITALY	06.18.2020	238.331	236.745	239.916
	06.19.2020	2.139.740	2.119.000	2.160.490		06.19.2020	240.015	236.413	243.617
	06.20.2020	2.160.160	2.128.700	2.191.630		06.20.2020	242.048	236.324	247.773
	06.21.2020	2.180.690	2.136.880	2.224.500		06.21.2020	244.082	236.831	251.332
	06.22.2020	2.201.090	2.143.850	2.258.330		06.22.2020	246.115	237.608	254.622
	06.23.2020	2.221.550	2.149.610	2.293.490		06.23.2020	248.148	238.548	257.749
	06.24.2020	2.242.000	2.154.290	2.329.700		06.24.2020	250.181	239.600	260.763
	06.25.2020	2.262.440	2.157.970	2.366.910		06.25.2020	252.215	240.736	263.694
	06.26.2020	2.282.890	2.160.680	2.405.090		06.26.2020	254.248	241.937	266.559
	06.27.2020	2.303.330	2.162.500	2.444.160		06.27.2020	256.281	243.191	269.372
SPAIN	06.18.2020	244.536	240.508	248.564	UK	06.18.2020	908.265	900.785	915.744
	06.19.2020	244.748	236.729	252.766		06.19.2020	927.650	911.381	943.919
	06.20.2020	244.958	232.022	257.895		06.20.2020	946.468	919.952	972.984
	06.21.2020	245.169	226.628	263.710		06.21.2020	964.758	926.925	1.002.590
	06.22.2020	245.380	220.602	270.158		06.22.2020	982.556	932.602	1.032.510
	06.23.2020	245.590	214.006	277.175		06.23.2020	999.896	937.211	1.062.580
	06.24.2020	245.801	206.885	284.718		06.24.2020	1.016.810	940.930	1.092.690
	06.25.2020	246.012	199.272	292.752		06.25.2020	1.033.320	943.904	1.122.740
	06.26.2020	246.223	191.198	301.247		06.26.2020	1.049.470	946.251	1.152.680
	06.27.2020	246.433	182.687	310.180		06.27.2020	1.065.270	948.071	1.182.460
UK	06.18.2020	299.327	297.520	301.134	RUSSIA	06.18.2020	153.183	150.842	155.525
	06.19.2020	300.542	296.970	304.114		06.19.2020	153.366	149.153	157.579
	06.20.2020	301.748	295.993	307.503		06.20.2020	153.526	146.788	160.264
	06.21.2020	302.957	294.716	311.197		06.21.2020	153.698	144.184	163.211
	06.22.2020	304.165	293.159	315.170		06.22.2020	153.863	141.223	166.503
	06.23.2020	305.373	291.349	319.396		06.23.2020	154.032	138.005	170.059
	06.24.2020	306.581	289.307	323.855		06.24.2020	154.199	134.517	173.881
	06.25.2020	307.789	287.048	328.531		06.25.2020	154.367	130.794	177.941
	06.26.2020	308.997	284.584	333.411		06.26.2020	154.535	126.841	182.229
	06.27.2020	310.205	281.926	338.485		06.27.2020	154.703	122.674	186.731

Table 3. Prediction of total case numbers of COVID-19 for the next ten days according to Brown's linear exp. Smoothing and ARIMA models with 95% confidence interval (continue)

		Lower 95% CI				Lower 95% CI			
	Period	Forecast	Lower	Upper		Period	Forecast	Lower	Upper
GERMANY	06.18.2020	187.514	185.819	189.209	IRAN	06.18.2020	195.002	194.306	195.698
	06.19.2020	187.845	184.741	190.949		06.19.2020	197.565	196.008	199.122
	06.20.2020	188.175	183.492	192.858		06.20.2020	200.128	197.522	202.734
	06.21.2020	188.505	182.071	194.939		06.21.2020	202.691	198.876	206.506
	06.22.2020	188.835	180.488	197.182		06.22.2020	205.254	200.089	210.419
	06.23.2020	189.166	178.754	199.577		06.23.2020	207.817	201.173	214.461
	06.24.2020	189.496	176.878	202.114		06.24.2020	210.380	202.140	218.620
	06.25.2020	189.826	174.867	204.785		06.25.2020	212.943	202.996	222.890
	06.26.2020	190.156	172.729	207.584		06.26.2020	215.506	203.749	227.263
	06.27.2020	190.487	170.470	210.503		06.27.2020	218.069	204.404	231.734
TURKEY	06.18.2020	182.765	182.060	183.470	BRAZIL	06.18.2020	561.328	557.943	564.712
	06.19.2020	184.232	182.655	185.809		06.19.2020	569.271	563.038	575.504
	06.20.2020	185.699	183.060	188.338		06.20.2020	577.252	567.284	587.220
	06.21.2020	187.166	183.303	191.029		06.21.2020	585.216	571.090	599.342
	06.22.2020	188.633	183.403	193.864		06.22.2020	593.188	574.403	611.973
	06.23.2020	190.100	183.372	196.828		06.23.2020	601.156	577.310	625.003
	06.24.2020	191.567	183.222	199.912		06.24.2020	609.126	579.824	638.428
	06.25.2020	193.034	182.961	203.108		06.25.2020	617.095	581.980	652.211
	06.26.2020	194.501	182.595	206.408		06.26.2020	625.065	583.795	666.335
	06.27.2020	195.968	182.130	209.807		06.27.2020	633.034	585.288	680.780
CHINA	06.18.2020	84.911	80.749	89.074					
	06.19.2020	84.955	75.647	94.263					
	06.20.2020	84.999	69.424	100.574					
	06.21.2020	85.043	62.244	107.842					
	06.22.2020	85.087	54.217	115.957					
	06.23.2020	85.131	45.424	124.838					
	06.24.2020	85.175	35.924	134.426					
	06.25.2020	85.219	25.767	144.671					
	06.26.2020	85.263	14.992	155.534					
	06.27.2020	85.307	3.633	166.981					

Table 4. Prediction of total deaths of COVID-19 for the next ten days according to Brown's linear exp. Smoothing and ARIMA models with 95% confidence interval

		Lower 95% CI				Lower 95% CI			
	Period	Forecast	Lower	Upper		Period	Forecast	Lower	Upper
USA	06.18.2020	116.391	113.686	119.095	ITALY	06.18.2020	34.434	33.975	34.893
	06.19.2020	116.860	112.394	121.327		06.19.2020	34.466	33.687	35.245
	06.20.2020	117.290	110.067	124.512		06.20.2020	34.496	33.243	35.750
	06.21.2020	117.746	107.740	127.753		06.21.2020	34.528	32.779	36.276
	06.22.2020	118.184	104.876	131.492		06.22.2020	34.558	32.235	36.881
	06.23.2020	118.635	101.861	135.409		06.23.2020	34.589	31.655	37.524
	06.24.2020	119.077	98.494	139.660		06.24.2020	34.620	31.019	38.221
	06.25.2020	119.525	94.934	144.116		06.25.2020	34.651	30.345	38.958
	06.26.2020	119.969	91.105	148.833		06.26.2020	34.682	29.627	39.737
	06.27.2020	120.416	87.078	153.753		06.27.2020	34.713	28.871	40.555
SPAIN	06.18.2020	27.136	26.071	28.201	UK	06.18.2020	44.578	43.804	45.353
	06.19.2020	27.136	25.267	29.005		06.19.2020	45.202	43.818	46.585
	06.20.2020	27.136	24.143	30.129		06.20.2020	45.823	43.609	48.036
	06.21.2020	27.136	22.930	31.342		06.21.2020	46.445	43.323	49.566
	06.22.2020	27.136	21.550	32.722		06.22.2020	47.067	42.920	51.213
	06.23.2020	27.136	20.063	34.209		06.23.2020	47.689	42.433	52.945
	06.24.2020	27.136	18.455	35.817		06.24.2020	48.310	41.857	54.764
	06.25.2020	27.136	16.745	37.527		06.25.2020	48.932	41.204	56.660
	06.26.2020	27.136	14.933	39.339		06.26.2020	49.554	40.476	58.632
	06.27.2020	27.136	13.028	41.244		06.27.2020	50.176	39.678	60.674
UK	06.18.2020	42.064	40.847	43.282	RUSSIA	06.18.2020	29.548	28.922	30.174
	06.19.2020	42.195	40.202	44.189		06.19.2020	29.637	28.520	30.753
	06.20.2020	42.344	39.404	45.284		06.20.2020	29.714	27.928	31.500
	06.21.2020	42.470	38.371	46.568		06.21.2020	29.797	27.279	32.315
	06.22.2020	42.606	37.279	47.933		06.22.2020	29.877	26.533	33.222
	06.23.2020	42.742	36.070	49.414		06.23.2020	29.959	25.720	34.198
	06.24.2020	42.875	34.752	50.997		06.24.2020	30.040	24.836	35.244
	06.25.2020	43.010	33.352	52.667		06.25.2020	30.121	23.889	36.353
	06.26.2020	43.144	31.862	54.427		06.26.2020	30.202	22.882	37.522
	06.27.2020	43.278	30.289	56.268		06.27.2020	30.284	21.819	38.748

Table 4. Prediction of total deaths of COVID-19 for the next ten days according to Brown's linear exp. Smoothing and ARIMA models with 95% confidence interval (continue)

	Period	Forecast	Lower 95% CI		Period	Forecast	Lower 95% CI	
			Lower	Upper			Lower	Upper
GERMANY	06.18.2020	8.860	8.620	9.100	06.18.2020	9.179	9.074	9.283
	06.19.2020	8.890	8.354	9.426	06.19.2020	9.293	9.119	9.468
	06.20.2020	8.920	8.023	9.817	06.20.2020	9.407	9.126	9.688
	06.21.2020	8.950	7.637	10.263	06.21.2020	9.522	9.131	9.912
	06.22.2020	8.980	7.203	10.758	06.22.2020	9.636	9.116	10.155
	06.23.2020	9.010	6.724	11.296	06.23.2020	9.750	9.094	10.406
	06.24.2020	9.040	6.204	11.876	06.24.2020	9.864	9.060	10.668
	06.25.2020	9.070	5.647	12.493	06.25.2020	9.978	9.017	10.940
	06.26.2020	9.100	5.054	13.146	06.26.2020	10.093	8.964	11.221
	06.27.2020	9.130	4.427	13.833	06.27.2020	10.207	8.903	11.510
TURKEY	06.18.2020	4.859	4.716	5.002	06.18.2020	7.649	7.511	7.788
	06.19.2020	4.876	4.555	5.197	06.19.2020	7.841	7.637	8.045
	06.20.2020	4.893	4.356	5.430	06.20.2020	8.024	7.726	8.322
	06.21.2020	4.910	4.124	5.696	06.21.2020	8.206	7.791	8.621
	06.22.2020	4.927	3.863	5.991	06.22.2020	8.393	7.861	8.924
	06.23.2020	4.944	3.576	6.312	06.23.2020	8.575	7.911	9.240
	06.24.2020	4.961	3.264	6.658	06.24.2020	8.760	7.953	9.566
	06.25.2020	4.978	2.929	7.027	06.25.2020	8.944	7.988	9.900
	06.26.2020	4.995	2.573	7.417	06.26.2020	9.128	8.013	10.243
	06.27.2020	5.012	2.197	7.827	06.27.2020	9.312	8.031	10.594
CHINA	06.18.2020	4.645	4.378	4.912				
	06.19.2020	4.645	4.166	5.124				
	06.20.2020	4.645	3.878	5.412				
	06.21.2020	4.645	3.563	5.727				
	06.22.2020	4.645	3.207	6.083				
	06.23.2020	4.645	2.822	6.468				
	06.24.2020	4.645	2.406	6.884				
	06.25.2020	4.645	1.964	7.326				
	06.26.2020	4.645	1.495	7.795				
	06.27.2020	4.645	1.002	8.288				

DISCUSSION

COVID-19 has been declared a pandemic, and currently, no known treatment option is present. Therefore, starting from disease prevention, improving healthcare service, and taking preventive actions against disease propagation is a major global aim. One of the valuable strategies of proper disease management during epidemics is constructing statistical models for deciding strategies to prevent social and economic catastrophes.

This study demonstrated the short-term forecasts for total cases and deaths because of COVID-19 in eleven selected countries. Based on the two different periods, in which the second one extended and updated version of the other one, best-fit models were constructed, and possible numbers were predicted for ten-day. Consequently, our results suggest that forecasting future numbers for restrictions or legal issues should consider dynamic constant data updates to manage COVID-19 better. In the literature, time serial analysis is a

prominent method for controlling the dynamics of various diseases.¹⁸ Due to the ARIMA model's systemic and straightforward structure, it is currently used to predict future simulations. Several research groups demonstrated ARIMA models as useful options in the current COVID-19 pandemic for near future forecasting and suggested it is reliable for legal actions, such as restrictions or abolition of restrictions. Nearly all countries implemented precautions, but due to the lack of treatment options and the economic burdens of quarantines, governments were forced to revoke restrictions that are dangerous actions for all nations' health. However, in our study, we demonstrated that using more than one mathematical method is essential for predicting less error-prone models. Thus, decreasing possible data deflections will give a better response to government strategies.

Additionally, in our study, we also demonstrated that after constructing the best-fit model from existing data, results must be cautiously monitored, and models should be rebuilt from up-to-date data for alterations. Due to the nature of the

pandemic, inaccuracy in predictions or actions is too risky for people and the nation's health. In addition, the importance of estimating the effect of the implementations on the course of the epidemic should be taken into account in that insufficient measures may require larger and compulsory measures later on. Therefore, decreasing these errors will improve people's health status and have beneficial effects on the life quality of society.

Conflict of Interest

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

Ethics Committee Permission

Ethical permission is not required for the study.

Authors' Contributions

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



REFERENCES

1. Liu YC, Kuo RL, SR Shih. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020;43(4):328-333.
2. Reintjes R, Das E, Klemm C, Jan Hendrik Richardus JH, Keßler V, Ahmad A. "Pandemic Public Health Paradox": Time Series Analysis of the 2009/10 Influenza A / H1N1 Epidemiology, Media Attention, Risk Perception and Public Reactions in 5 European Countries. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151258.
3. Chintalapudi N, Battineni G, F Amenta. COVID-19 virus outbreak forecasting of registered and recovered cases after sixty day lockdown in Italy: A data driven

- model approach. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):396-403.
4. Yousaf M, Zahir S, Riaz M, Hussain SM, Shan K. Statistical analysis of forecasting COVID-19 for upcoming month in Pakistan. *Chaos Solitons Fractals.* 2020;138:109926.
5. Roosa K, Lee Y, Luo R, et al. Real-time forecasts of the COVID-19 epidemic in China from February 5th to February 24th, 2020. *Infect Dis Model.* 2020;5:256-263.
6. Li Q, W Feng, ve Quan YH. Trend and forecasting of the COVID-19 outbreak in China. *J Infect.* 2020;80(4):469-496.
7. Fanelli D, Piazza F. Analysis and forecast of COVID-19 spreading in China, Italy and France. *Chaos Solitons Fractals.* 2020;134:109761.
8. Mohammed AAA, Ahmed AE, Hong F, Mohamed AEA. Optimization Method for Forecasting Confirmed Cases of COVID-19 in China. *J Clin Med.* 2020;9(3):674.
9. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020;395(10225):689-697.
10. Xiaorong W, Qiong Z, He Y, et al. Nosocomial outbreak of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur Respir J.* 2020;55(6).
11. Papastefanopoulos V, Linardatos P, Kotsiantis S. COVID-19: A Comparison of Time Series Methods to Forecast Percentage of Active Cases per Population. *Applied Sciences.* 2020;10(11):3880.
12. Gothai E, Thamilselvan R, Rajalaxmi RR, Sadana RM, Ragavi A, Sakthivel R. Prediction of COVID-19 growth and trend using machine learning approach. *Mater Today Proc.* 2021;15.
13. Ayinde K., Adewale FL, Rauf IR, et al. Modeling Nigerian Covid-19 cases: A comparative analysis of models and estimators. *Chaos Solitons Fractals.* 2020;138:109911.
14. Riley RD, Snell KIE, Ensor J, et al. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: Part I - Continuous outcomes. *Stat Med.* 2019;38(7):1262-1275.
15. Petropoulos F, Makridakis S. Forecasting the novel coronavirus COVID-19. *PLoS One.* 2020;15(3):e0231236.
16. Cleo A, Lucia R, Athanasios T, Constantinos S. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230405.
17. Heus P, Johanna AAGD, Romijn P, et al. Uniformity in measuring adherence to reporting guidelines: the example of TRIPOD for assessing completeness of reporting of prediction model studies. *BMJ Open.* 2019;9(4):e025611.
18. Allard, R. Use of time-series analysis in infectious disease surveillance. *Bull World Health Organ.* 1998;76(4):327-333.

Pandemi Sürecinde Çocukluk Çağı Ev Kazalarının Basın Haberlerine Yansıması

Reflection of Childhood Home Accidents on the Press News During the Pandemic

Seda DEMİRCİ¹  Asya Banu BABAĞLU¹ 

ÖZ

Amaç: Ev kazaları çocukluk çağında önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. İlk Covid-19 vakasının ardından 16 Mart 2020'de okullar kapatıldı. Bu çalışmada okulların kapanmasının çocukluk çağı ev kazalarına etkisi ve internet basın haberlerine yansımalarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Tanımlayıcı nitelikteki bu çalışma Nisan-Mayıs 2021 tarihlerinde yapılmıştır. Google arama motoru haberler sekmesi ile çocuklarda meydana gelen ev kazaları ile ilgili haberler araştırılmıştır. Okulların kapatıldığı tarih olan 16 Mart 2020'den bir yıl öncesi (Grup 1) ve bir yıl sonrasına (Grup 2) ait, 0-17 yaş grubunu etkileyen, ev kazası özelliği taşıyan haberler incelenmiştir.

Bulgular: Basında yer alan haberlere göre Grup 1 ve Grup 2'de çocuk sayısı sırasıyla 160 ve 258 idi. Zehirlenmeler, Grup 1'de 60 (%37.5) ve Grup 2'de 78 (%30.2) çocuk sayısı ile her iki grupta ilk sıradaydı. Okulların kapanmasının ardından yanık ve ateşli silah yaralanması kazalarının sayısında artış görülmüştür.

Sonuç: Okulların kapanmasının ardından basına yansıyan çocukluk çağı ev kazalarında artış gözlemlendi. Ev kazalarını önlemek için ebeveynler evdeki tehlike ve risklerin farkında olmalı ve önlem almalıdır. Okulların çocuklar için güvenli ortamlar olduğu göz önünde bulundurularak pandemi sürecinde okulların açık tutulmasına yönelik çalışmalara devam edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19; çocuk sağlığı; karantina; kazaların önlenmesi; yaralanma

ABSTRACT

Purpose: Home accidents are one of the important causes of mortality and morbidity in childhood. Schools were closed on March 16, 2020, after the first case of Covid-19. This study aimed to examine the effect of school closure on childhood home accidents and its reflection on internet press news.

Materials and Methods: This descriptive study was conducted in April-May 2021. Using the Google search engine news tab, news about home accidents in children was searched. The news with the characteristics of home accidents affecting the 0-17 age group, belonging to one year before (Group 1) and one year after (Group 2) the date of closure of schools, 16 March 2020, were examined.

Results: According to the news appearing in the press, the number of children in Group 1 and Group 2 was 160 and 258, respectively. Poisoning was the first in both groups, with 60 (37.5%) children in Group 1 and 78 (30.2%) children in Group 2. There has been an increase in the number of burns and gunshot wounds injuries following the closure of schools.

Conclusion: After the closure of schools, an increase was observed in childhood home accidents that appeared in the press. In order to prevent home accidents, parents should be aware of the dangers and risks at home and take precautions. Considering that schools are safe environments for children, efforts should be continued to keep schools open during the pandemic process.

Keywords: accident prevention; child health; Covid-19; injury; quarantine

Gönderilme tarihi: 25.01.2022; Kabul edilme tarihi: 01.08.2022

¹ İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Seda Demirci, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye. e-posta: ssdmrci@gmail.com

Makaleye atıf için: Demirci S, Babaoğlu AB. Pandemi sürecinde çocukluk çağı ev kazalarının basın haberlerine yansıması. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):49-55. DOI: 10.46332/aemj.1062720

GİRİŞ

Kazalar, önceden planlanmayan, beklenmedik bir zamanda kasıtsız olarak ortaya çıkan ve yaralanma, can ve mal kayıplarına neden olan olaylardır.¹ Kazalar, genellikle gerçekleştiği yere göre sınıflandırılır. Ev ve çevresinde gerçekleşen kazalara ev kazaları denir. Hastane başvuruları ve saha çalışmalarından elde edilen bulgular ev kazalarının ciddiyetini bize göstermektedir. Özellikle hastaneye gitme gereksinimi doğurmayan, evde müdahale edilen ev kazalarının birçoğu istatistiklere yansımamaktadır. Bu nedenle sayılarının bilinenden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.¹

Ev kazalarının sıklığı ülkelere ve yaş gruplarına göre değişmektedir. Türkiye’de çocukluk çağı ev kazaları tüm kazaların dörtte birini oluşturmaktadır, acil servis başvuru nedenleri arasında trafik kazalarından sonra ikinci sırada gelmektedir. Ev kazalarının yaklaşık yarısını 0-6 yaş grubu çocuklar oluşturmaktadır.²

Çocuğun gelişim evresine göre kaza türleri ve riskler değişkenlik göstermektedir. Küçük çocuklarda kazalar, daha çok onların bakımını üstlenen kişilerin gözetimi altında gerçekleşir ve bu kişilerin ihmalleri ile ilişkilidir.³ Çocuğun yaşı büyüdükçe sosyal, duygusal evreleri ve karar verme kapasitesi ile ilgili riskler belirgin hale gelmektedir. Ancak sadece çocuğun yaşı ve gelişimi değil, cinsiyeti, yaşadığı ülke, sosyoekonomik durumu da kaza ve yaralanmaların oluşmasında etkili faktörlerdir.³

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri Özel Raporu’na göre kasıtsız yaralanmalar 1-19 yaş arasında en sık, 1 yaş altında ise üçüncü sırada görülen ölüm nedenidir.⁴ Dünya Sağlık Örgütü’ne göre çocukluk çağı kaza ve yaralanmalarının %95’i düşük ve orta gelire sahip ülkelerde gerçekleşmektedir.³

Dünya çapında küresel bir salgına dönüşen Covid-19 yalnızca sağlığı değil, toplumsal yaşamı, ekonomiyi, eğitimi sekteye uğratmıştır. Türkiye’de 11 Mart 2020’de ilk vakanın görülmesinin ardından 16 Mart 2020 Pazartesi gününden itibaren tüm okullarda yüz yüze eğitime ara verilmiş-

tir. Okulların kapatılmasının ardından “Evde Kal” uygulaması ve 20 yaş altı sokağa çıkma kısıtlamaları ile çocukların evde geçirdikleri süre artmıştır.^{5,6}

Sokakta, parkta, okulda vakit geçirmeye alışmış çocukların evde kapalı ortamlarda kalması nedeniyle ev kazalarında artış olabileceği düşünülmektedir.⁷ Çalışmamızda, okulların kapatılmasının çocukluk çağı ev kazalarına etkisinin internet basın haberleri üzerinden incelenmesi amaçlanmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu tanımlayıcı çalışma Nisan-Mayıs 2021 tarihlerinde yapılmıştır. Google arama motoru üzerinden haberler sekmesinde “çocuk, çocuk kazası, çocuk ölümü, çocuk yaralanma, çocuk boğulma, çocuk düşme, çocuk yanık, çocuk zehirlenme, ev kazası” arama kelimeleri kullanılarak çocuklarda ev kazaları ile ilgili çıkan haberler tarandı. Zaman aralığı filtresi ile Türkiye’de okulların kapatıldığı tarih olan 16 Mart 2020’den bir yıl öncesi (17 Mart 2019-15 Mart 2020) ve 16 Mart 2020 dahil bir yıl sonrası (16 Mart 2020-15 Mart 2021) filtrelendi. Arama sonucunda çıkan tüm haberler listelendi. Tekrar eden haberler elendikten sonra, okulların kapanmasından önceki bir yıla ait 1730, sonraki bir yıla ait 1850 adet haber incelendi.

Araştırmada, ev ve çevresinde gerçekleşen, 0-17 yaş aralığının etkilendiği, ev kazası niteliği taşıyan haberler araştırmaya dahil edildi. Araştırma kriterlerine uymayan, 18 yaş üstü ile ilgili haberler ile ev ve çevresinin dışında gerçekleşen haberler araştırmaya dahil edilmedi. Araştırma sonucunda, okulların kapanmasından önceki bir yıldaki çocuklar Grup 1, okulların kapandığı gün ve sonraki bir yıldaki çocuklar Grup 2 olarak tanımlandı. Araştırma bulguları Grup 1 ve Grup 2 şeklinde ifade edildi. Ev kazası haberlerinin verileri olayın gerçekleştiği tarih, yaş, cinsiyet, kazanın türü, olayın sonucu (ölüm/sağ) şeklinde kaydedildi. Ev kazaları zehirlenme, boğulma, ateşli silah yaralanması, yanık, yüksekten düşme, üzerine cisim düşmesi ve diğer olarak gruplandırıldı.

Ateşli silah yaralanması, zehirlenme ve boğulma kazaları kendi içerisinde alt gruplara ayrıldı. Ateşli silah yaralanması alt grupları kendisini yaralayan ve başkasını yaralayan; zehirlenme alt grupları soba zehirlenmesi, kimyasal

madde zehirlenmesi ve gıda zehirlenmesi; boğulma alt grupları suda boğulma ve fiziksel asfiksi (yabancı cisim aspirasyonu ve dışsal nedenlerle boğulmalar) idi. “Diğer kazalar” olarak tanımlanan grup köpek saldırısı, akrep sokması, oyun aleti ile yaralanma, torpil-maytap yaralanması, trafik kazası, su baskını ve nedeni bilinmeyen kazalardı.

İstatistiksel Analiz

Haberlere ait veriler Microsoft Office 365 Excel dosyasına kaydedildi. Veriler sayısal olarak kodlanarak SPSS Statistics Standard Concurrent User V25 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Sayısal verilerin özetlenmesinde ortanca (%25-75 çeyrekler arası genişlik), kategorik verilerin özetlenmesinde sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Bu çalışmada kamuya açık internet haberleri kullanıldığı için etik kurul onayı alınmamıştır.

BULGULAR

Araştırmamızda basına yansıyan kaza haberlerinde Grup 1’de 160, Grup 2’de 258 çocuk tespit edildi. Grup 1’de 14 çocuğun yaşı, 20 çocuğun cinsiyeti tespit edilemedi. Grup 2’de 36 çocuğun yaşı, 49 çocuğun cinsiyeti tespit edilemedi. Tanımlayıcı istatistikler bilinen veriler üzerinden değerlendirildi. Grup 1’de ortanca yaş 5 (2-9) olup kaza geçiren çocukların 82’si (%58.6) erkekti. Grup 2’de ise ortanca yaş 7 (3-12) ve kaza geçiren çocukların 122’si (%58.4) erkekti.

Ölümlle sonuçlanan kazalar Grup 1’de 52 (%32.5), Grup 2’de 89 (%34.5) idi. Grup 1 ile Grup 2 arasında ölümlle sonuçlanan kaza oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.675$). Grup 1’de ölümlle sonuçlanan kazalarda çocukların 33’ü (%66.0), Grup 2’de ise 44’ü (%52.4) erkekti.

Grup 1’de kaza türleri sıklık sırasıyla zehirlenmeler ($n=60$, %37.5), yüksekten düşme ($n=38$, %23.8), diğer ($n=20$, %12.5), yanık ($n=19$, %11.9), boğulma ($n=13$, %8.1), ateşli silah yaralanması ($n=5$, %3.1) ve üzerine cisim düşmesi ($n=5$, %3.1) idi. Grup 2’de kaza türleri sıklık sırasıyla zehirlenmeler ($n=78$, %30.2), yanık ($n=67$, %26.0), yüksekten düşme ($n=40$, %15.5), diğer ($n=30$, %11.6), ateşli

silah yaralanması ($n=26$, %10.1), boğulma ($n=12$, %4.7), üzerine cisim düşmesi ($n=5$, %1.9) idi. Zehirlenmeler her iki grupta da birinci sırayı korurken, yanık ve ateşli silah yaralanması vakalarında okulların kapatılmasından sonra artış olduğu görülmüştür. Basın haberlerindeki kazaların sıklığı sayı ve yüzde olarak Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Basın haberlerine yansıyan kaza türlerinin sayısı ve sıklığı

Parametreler	Grup 1 (17 Mart 2019- 15 Mart 2020)		Grup 2 (16 Mart 2020- 15 Mart 2021)	
	n	%	n	%
Zehirlenmeler	60	37.5	78	30.2
Yüksekten Düşme	38	23.8	40	15.5
Diğer*	20	12.5	30	11.6
Yanık	19	11.9	67	26.0
Boğulma	13	8.1	12	4.7
Ateşli silah yaralanması	5	3.1	26	10.1
Üzerine cisim düşmesi	5	3.1	5	1.9
Toplam	160	100	258	100

*köpek saldırısı, akrep sokması, oyun aleti, torpil-maytap, trafik kazası, su baskını, nedeni bilinmeyen

Ateşli silah ile gerçekleşen kazalarda Grup 1’de başkasını yaralayan çocukların sayısı 4 (%80.0) iken, Grup 2’de 15 (%57.7) idi.

Zehirlenme kazaları; Grup 1’de sırasıyla soba zehirlenmesi ($n=36$, %60.0), kimyasal madde zehirlenmesi ($n=17$, %28.3), gıda zehirlenmesi ($n=7$, %11.7) olarak tespit edildi. Grup 2’de sırasıyla soba zehirlenmesi ($n=48$, %61.5), gıda zehirlenmesi ($n=19$, %24.4), kimyasal madde zehirlenmesi ($n=11$, %14.1) idi.

Boğulma kazaları; Grup 1’de fiziksel asfiksi kazası geçiren çocuk sayısı 11 (%84.6), suda boğulma 2 (%15.4) idi. Grup 2’de ise fiziksel asfiksi kazası geçiren çocuk sayısı 10 (%83.3), suda boğulma 2 (%16.7) idi.

Kaza haberlerindeki çocuklar yaş gruplarına göre incelendiğinde her iki grupta da kazalar en sık 1-5 yaş aralığında görülmekteydi. Kaza haberlerindeki çocukların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Kaza haberlerindeki çocukların yaş gruplarına göre dağılımı

Parametreler	1 yaş altı	1-5 yaş	6-12 yaş	12-17 yaş	Toplam
Grup 1	11 (%7.5)	65 (%44.5)	50 (%34.2)	20 (%13.7)	146 (%100)
Grup 2	9 (%4.1)	90 (%40.5)	80 (%36.0)	43 (%19.4)	222 (%100)
Toplam	20 (%5.4)	155 (%42.1)	130 (%35.3)	63 (%17.1)	368 (%100)

*Satr yüzdesi verilmiştir.

Tablo 3. Grup 1'de yaş gruplarına göre kaza türlerinin sıklığı

Parametreler	Ateşli silah yaralanması	Boğulma	Diğer	Yanık	Yüksekten düşme	Üzerine Cisim düşmesi	Zehirlenme	Toplam
1 yaş altı	0 (%0.0)	6 (%54.5)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	4 (%36.4)	0 (%0.0)	1 (%9.1)	11 (%100)
1-5 yaş	0 (%0.0)	4 (%6.2)	6 (%9.2)	11 (%16.9)	25 (%38.5)	4 (%6.2)	15 (%23.1)	65 (%100)
6-12 yaş	1 (%2.0)	3 (%6.0)	14 (28.0)	7 (14.0)	7 (%14.0)	1 (%2.0)	17 (%34.0)	50 (%100)
12-17 yaş	3 (%15.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1 (%5.0)	2 (%10.0)	0 (%0.0)	14 (%70.0)	20 (%100)
Toplam	4 (%2.7)	13 (%8.9)	20 (%13.7)	19 (%13.0)	38 (%26.0)	5 (%3.4)	47 (%32.2)	146 (%100)

*Satır yüzdesi verilmiştir.

Tablo 4. Grup 2'de yaş gruplarına göre kaza türlerinin sıklığı

Parametreler	Ateşli silah yaralanması	Boğulma	Diğer	Yanık	Yüksekten düşme	Üzerine cisim düşmesi	Zehirlenme	Toplam
1 yaş altı	0 (%0.0)	3 (%33.3)	0 (%0.0)	2 (%22.2)	2 (%22.2)	0 (%0.0)	2 (%22.2)	9 (%100)
1-5 yaş	1 (%1.1)	5 (%5.6)	13 (%14.4)	27 (%30.0)	23 (%25.6)	2 (%2.2)	19 (%21.1)	90 (%100)
6-12 yaş	13 (%16.3)	3 (%3.8)	12 (%15.0)	16 (%20.0)	4 (%5.0)	3 (%3.8)	29 (%36.3)	80 (%100)
12-17 yaş	11 (%25.6)	1 (%2.3)	3 (%7.0)	8 (%18.6)	10 (%23.3)	0 (%0.0)	10 (%23.3)	43 (%100)
Toplam	25 (%11.3)	12 (%5.4)	28 (%12.6)	53 (%23.9)	39 (%17.6)	5 (%2.3)	60 (%27.0)	222 (%100)

*Satır yüzdesi verilmiştir.

Kazalar yaş gruplarına göre incelendiğinde; Grup 1'de 1 yaş altı çocuklarda basına yansıyan en sık kaza boğulma iken, 1-5 yaş aralığında en sık görülen kaza türü yüksekten düşme, 6-17 yaş aralığında ise en sık görülen kaza türü zehirlenme idi. Ateşli silah yaralanması kazası geçiren tüm çocuklar 6 yaş ve üzerindedir. Grup 2'de kazalar yaş gruplarına göre incelendiğinde; 1 yaş altı çocuklarda boğulma, 1-5 yaş aralığında yanık, 6-12 yaş aralığında zehirlenme, 12-17 yaş aralığında ateşli silah yaralanması en sık görülen kaza türü olarak tespit edildi. Grup 1 ve Grup 2'de yaş gruplarının kaza sıklığı sayı ve yüzde olarak Tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Çocukluk döneminde kazalar ve yaralanmalar ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır.³ Ev kazalarının gerçekleşmesine neden olan temel faktörler ev ve çevresinin fiziki şartları, evde yaşayan bireylerin evdeki etkileri, evde yaşayan diğer çocukların sayısı ve yaşlarıdır. Özellikle evde daha fazla vakit geçiren küçük çocuklarda ev kazalarının daha sık görüldüğü bilinmektedir.⁸ Çalışmamızda, literatürle uyumlu şekilde, ev kazaları en sık 5 yaş altı çocuklarda görülmektedir.⁹⁻¹¹ Çeşitli araştırmalarda çocuklarda ev kazalarının sıklık sırası değişmekle birlikte en sık görülen dört kaza türü zehirlenme, düşme, boğulma ve ya-

nıklardır.^{12,13} Çeşitli çalışmalarda düşmeler çocukluk ça-ğında görülen en sık ev kazası nedeniyle basına yansıyan çocukluk çağı kazalarını araştırdığımız bu çalışmamızda en sık görülen kaza her iki dönemde de zehirlenmeler olmuştur.¹⁴⁻¹⁷

Ev kazaları basın haberlerine de yansıdığı şekilde sıklıkla erkek çocuklarda gerçekleşmektedir.^{11,17,18} Bunun nedeni, başka çalışmalarda da ifade edildiği gibi, erkek çocuklarının daha aktif ve maceracı olmalarından veya toplumsal olarak daha az kısıtlanıyor olmalarından kaynaklanıyor olabilir.^{3,15}

Araştırmamızda pandemi ile birlikte okulların kapatılmasının ardından basına yansıyan ev kazası haberlerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Literatürde okulların tatil oldukları dönemlerde ev kazalarında artış olduğu bildirilmiştir.¹¹ Çeşitli araştırmalarda pandemi döneminde acil servis başvurularının önceki döneme göre azaldığı ancak ev kazalarında artış olduğu gösterilmiştir.^{14,17-21} İtalya'da acil başvurularının değerlendirildiği bir çalışmada pandemi döneminde hastaneye yatış oranlarının %83 ile en sık ev kazası nedeniyle gerçekleştiği tespit edilmiştir.²⁰ Fransa'da yapılan bir çalışmada pediatrik acil servis başvurularında ev kazalarında artış olduğu ancak bu artışın anlamlı düzeyde olmadığı bulunmuştur.²² Bolzinger ve ark¹⁷ tarafından yapılan bir çalışmada karantina döneminde önceki üç yıla

göre cerrahi müdahale gerektiren yaralanmalarda ev kazalarının oranında artış olduğunu tespit etmiştir.

Haberler kaza türlerine göre incelendiğinde, boğulmalar çalışmamızda her iki grupta 1 yaş altında en sık görülen ev kazası idi. Farklı literatürler incelendiğinde benzer şekilde boğulmaların, 3 yaş altı çocuklarda en sık rastlanan ev kazası olduğu görülmektedir.^{11,14}

Araştırmamızda Grup 2’de yanık kazalarında artış olduğu tespit edilmiştir. Fransa’da yapılan bir araştırmada²³ pandemi döneminde yanık insidansında artış olduğu ve tüm yanıkların ev ve çevresinde gerçekleştiği gösterilmiştir. Yanık yaralanmaları araştırmamızla uyumlu şekilde beş yaş altı çocuklarda daha sık görülmektedir.²³ İtalya’da pediatrik acil servis kayıtlarının incelendiği bir çalışmada 6-14 yaş arası çocuklarda yanık ve travmaların pandemi öncesinde ve pandemi döneminde en sık başvuru sebebi olduğu tespit edilmiştir.²⁴ Chaudhari ve ark²⁵ yaptığı on beş travma merkezini kapsayan çalışmada pandemi döneminde hastaneye başvuru oranlarında belirgin azalma görülmemesinin yanı sıra basın haberlerini incelediğimiz araştırmamızla uyumlu olarak yanık ve ateşli silah yaralanmalarında anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür.

Araştırmamızda basına yansıyan haberlerde çocuklarda ateşli silah yaralanmalarında ciddi bir artış olduğu tespit edilmiştir. Amerika’da yapılan bir çalışmada, çocukların karıştığı ateşli silah olaylarının pandemi dönemini kapsayan 2020’de önceki yıllara göre artmış olduğu tespit edilmiştir.²⁶ 12 yaşından küçük çocukların değerlendirildiği bir çalışmada pandeminin ilk 6 ayında çocukların neden olduğu ateşli silah yaralanmalarında ve buna bağlı ölümlerde artış olduğu ve bu durumun ateşli silah satın alımlarıyla anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur.²⁷ Sokol ve ark²⁸ tarafından yapılan 14-18 yaş grubu çocukların ve ebeveynlerinin yer aldığı çalışmada pandemi ile artan silah satın alımının yanı sıra ebeveynlerin %5’inin ateşli silahları daha ulaşılabilir konuma getirildiği tespit edilmiştir. Çalışmadaki ebeveynlere göre bunun başlıca nedenleri; sivil huzursuzluğun artması, haneye tecavüz veya suç mağduru olma ihtimali, panik ve bilinmezlik korkusudur. Sherman ve ark.²⁹ yaptığı araştırmada pandemi döneminde önceki üç yıla göre çocuklarda kazayla yaralanmaların sayı-

sında bir artış olmamasına rağmen her yaş dönemi ele alındığında ateşli silah yaralanmalarında artış olduğunu tespit etmiştir.

Araştırmamızda yaş ortancasının okulların kapatılmasından sonra arttığı tespit edilmiştir. Karantina döneminde önceki dönemlere göre kaza geçiren çocukların yaş ortalamasında azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu durumun nedeni evde izolasyon sürecinde, küçük çocukların daha hareketli, aktif olması, daha büyük çocukların ise televizyon, bilgisayar, online dersler ile vakit geçirmeleri olarak yorumlanmıştır.^{17,20,30}

Okulların kapatılmasından sonra basına yansıyan haberlerde ev kazalarında artış gözlenmiştir. Bu durum, çeşitli klinik ve saha araştırmalarını içeren literatürle uyumludur. Ev kazalarında artışın başlıca sebebi okulların kapatılmasının yanı sıra sosyal izolasyon nedeniyle çocukların evde geçirdiği zamanın, ev ve çevresindeki risk faktörlerine maruz kalımlarının artmasıdır.

Çocuklarda ateşli silah yaralanmalarında artış olduğu tespit edilmiştir. Bu duruma neden olan faktörlerin daha kapsamlı araştırmalarla ortaya çıkarılması gerekmektedir. Toplumda ateşli silah yaralanmalarının önlenmesi için bireysel silahlanmanın getirebileceği riskler konusunda eğitimler yapılmalı, konuyla ilgili yasal düzenlemeler gözden geçirilmelidir. Unutulmamalıdır ki yetişkin tarafından eve getirilen silah ile cinayet, intihar, kazayla yaralanma ve ölüm riski sadece o yetişkin için değil evde yaşayan diğer kişiler için de artmaktadır.

Ev kazalarının önlenmesi için ebeveynlerin evdeki tehlike ve risklerin farkında olması, bunlara yönelik önlemler alınması gerekmektedir. Ebeveynlere kazaları nasıl önleyebilecekleri konusunda eğitim verilmelidir. Ebeveynler kaza durumunda uygun/acil müdahale yöntemleri konusunda bilinçlendirilmelidir. Araştırmalar ailelerin ilkyardım bilgilerinin yeterli olmadığını göstermektedir.¹² Ebeveynlere verilen eğitim ile kaza oranlarında azalma olduğu ve kazalara daha uygun müdahale edildiği gösterilmiştir.^{15,31} Okulların çocuklar için güvenli ortamlar olduğu da göz önünde bulundurularak pandemi sürecinde okulların açık kalmasına yönelik çalışmalar sürdürülmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırmamız internet haberleri üzerinden yapıldığı için verilerin güvenliği haberlerin doğruluğuna bağlıdır. Araştırmamızda, Google arama motoru haberler sekmesinden faydalanılmıştır. Haberlerde kaynak olarak gösterilen haber ajanslarının internet sitelerine girilerek haber verilerinin doğruluğu kontrol edilmiştir. Ölümün yüksek oranda gözlenmesi, basına yansıyan haberlerde dikkat çekici, ölümle sonuçlanan, trajik olayların yer almasından kaynaklanıyor olabilir. İlgi çekici olmadığı düşünülen ya da evde müdahale edilen küçük kazaların basına yansımamış olması muhtemeldir.

Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Bilgilendirme

Çalışma, online ortamda yapılan 5. Uluslararası ve 23. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde (13-18 Aralık 2021) sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Etik Kurul İzni

Çalışmamızda etik kuruldan onay almaya gerek yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

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

KAYNAKÇA

1. Güler Ç, Çobanoğlu Z. Kazalar ve Önlenmesi. Çevre Sayısı Temel Kaynak Dizisi No:13. Birinci baskı. Ankara: Aydoğdu Ofset; 1994:11-13.
2. Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Çocuk Güvenliğinin Sağlanması Programı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-sgp1/sag1%C4%B1g%C4%B1n-gelisitirilmesi/%C3%A7ocuk-g%C3%BCvenli%C4%9Finin-sa%C4%9Flanmas%C4%B1-program%C4%B1.html>. Erişim tarihi 17 Ocak, 2022.
3. World Health Organization. World Report on Child Injury Prevention. World Health Organization; 2008. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43851/9789241563574_eng.pdf?sequence=1. Erişim tarihi 16 Ocak, 2022.
4. West BA, Rudd RA, Sauber-Schatz EK, Ballesteros MF. Unintentional injury deaths in children and youth, 2010–2019 (Special Report from the CDC). *J Safety Res.* 2021;78:322-330.
5. Eken Ö, Tosun N, Tuzcu Eken D. Covid-19 Salgını ile Acil ve Zorunlu Uzaktan Eğitime Geçiş: Genel Bir Değerlendirme. *Milli Eğitim.* 2020;49(1):113-128.
6. TEDMEM. 2020 Eğitim Değerlendirme Raporu. Türk Eğitim Derneği; 2021. <https://tedmem.org/download/2020-egitim-degerlendirme-raporu?wpdmdl=3644&refresh=63ee9bfd838201676581885>. Erişim tarihi 10 Ocak, 2022.
7. Balcı E, Sezer L, Durmuş H. "Corona Günleri"nde Çocuklarda Ev Kazaları Artışı. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2020;14(5):458-459.
8. Evgin D. Çocuklarda Görülen Ev Kazaları ve Annelerin Kazalardan Korunmaya Yönelik Uygulamaları. *J Int Soc Res.* 2018;11(59):671-678.
9. Ribeiro MGC, Paula ABR, Bezerra MAR, Rocha SSD, Avelino FVSD, Gouveia MTO. Social determinants of health associated with childhood accidents at home: An integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2019;72(1):265-276.
10. Demir U, Aşirdizer M, Etlı Y, Kartal E, Gümüş O, He-kimoğlu Y. Beş yaşın altındaki çocukların kazayla ölümlerinin analizi. *J For Med.* 2017;31(1):17-25.
11. Al Rumhi A, Al Awisi H, Al Buwaiqi M, Al Rabaani S. Home Accidents among Children: A Retrospective Study at a Tertiary Care Center in Oman. *Oman Med J.* 2020;35(1):e85.
12. Aslan S, Yıldırım M, Tunçdemir A, Geçkil E. 0-6 yaş çocuğu olan annelerin ev kazalarına yönelik ilk yardım hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi. *Adıyaman Üniv Sağlık Bilim Derg.* 2015;1(2):54-64.
13. El Seifi OS, Mortada EM, Abdo NM. Effect of community-based intervention on knowledge, attitude, and self-efficacy toward home injuries among Egyptian rural mothers having preschool children. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198964.
14. Gülerüz O, Colak O, Güneysu ST, Fidancı İ. The Home Accident Cases Applying to The Pediatric Emergency Department during the Covid-19 Pandemic: What Did the Pandemic Change? *Authorea.* 2021;13:1-11.
15. Yılmaz Kurt F, Aytekin A. 0-6 Yaş Grubu Çocuklarda Ev Kazaları. *HSP.* 2015;2(1):22-32.
16. Aslan Aydoğdu Z, Ateş E, Set T. Assessment of mothers' measures against home accidents for 0-6-year-old children. *Turk Pediatr Ars.* 2019;54(3):149-156.
17. Bolzinger M, Lopin G, Accadbled F, Sales de Gauzy J, Compagnon R. Pediatric traumatology in "green zone" during Covid-19 lockdown: A single-center study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2023;109(1):102946.
18. Jaber CA, Fu CY, Bryan FE, ve ark. Changes in trends during the COVID-19 lockdown: An urban, Level-1 trauma center's experience. *Am J Surg.* 2021;222(4):832-841.
19. Tuygun N, Karacan CD, Goktug A, ve ark. Evaluation of changes in pediatric emergency department utilization during COVID-19 pandemic. *Arch Pediatr.* 2021;28(8):677-682.
20. Dibello D, Salvemini M, Amati C, ve ark. Trauma in Children during Lockdown for SARS-CoV-2 Pandemic. *Children (Basel).* 2021;8(12):1131.
21. Raucci U, Musolino AM, Di Lallo D, ve ark. Impact of the COVID-19 pandemic on the Emergency Department of a tertiary children's hospital. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):21.
22. Breinig S, Mortamet G, Brossier D, ve ark. Impact of the French National Lockdown on Admissions to 14 Pediatric Intensive Care Units During the 2020 COVID-19 Pandemic - A Retrospective Multicenter Study. *Front Pediatr.* 2021;9:764583.

23. Charvillat O, Plancq MC, Haraux E, Gouron R, Klein C. Epidemiological analysis of burn injuries in children during the first COVID-19 lockdown, and a comparison with the previous five years. *Ann Chir Plast Esthet.* 2021;66(4):285-290.
24. Barbiellini Amidei C, Buja A, Bardin A, ve ark. Pediatric emergency department visits during the COVID-19 pandemic: a large retrospective population-based study. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):218.
25. Chaudhari PP, Anderson M, Ourshalimian S, ve ark. Epidemiology of pediatric trauma during the coronavirus disease-2019 pandemic. *J Pediatr Surg.* 2022;57(2):284-290.
26. Donnelly MR, Grigorian A, Swentek L, ve ark. Firearm violence against children in the United States: Trends in the wake of the COVID-19 pandemic. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;92(1):65-68.
27. Cohen JS, Donnelly K, Patel SJ, ve ark. Firearms Injuries Involving Young Children in the United States During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics.* 2021;148(1):e2020042697.
28. Sokol RL, Marineau L, Zimmerman MA, Rupp LA, Cunningham RM, Carter PM. Why some parents made firearms more accessible during the beginning of the COVID-19 pandemic: results from a national study. *J Behav Med.* 2021;44(6):867-873.
29. Sherman WF, Khadra HS, Kale NN, Wu VJ, Gladden PB, Lee OC. How Did the Number and Type of Injuries in Patients Presenting to a Regional Level I Trauma Center Change During the COVID-19 Pandemic with a Stay-at-home Order?. *Clin Orthop Relat Res.* 2021;479(2):266-275.
30. Bram JT, Johnson MA, Magee LC, ve ark. Where Have All the Fractures Gone? The Epidemiology of Pediatric Fractures During the COVID-19 Pandemic. *J Pediatr Orthop.* 2020;40(8):373-379.
31. Celep G, Yardımcı F. Annelerin Evde Gerçekleşen İştenmeyen Yaralanmaların Önlenmesine İlişkin Aldıkları Güvenlik Önlemleri. *STED.* 2021;30(2):96-106.

Geçirilmiş Gebeliğin Kemik Yaşına Etkisi

Effect of Pregnancy on Bone Age

Kenan KAYA¹  Toygün Anıl ÖZESEN² **ÖZ**

Amaç: Adli amaçlarla yaş tahmini günlük Adli Tıp hizmetleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. İskelet gelişimini birçok faktör etkilemekle birlikte, hormonal faktörler en çok etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. Bu çalışma ile gebelik sürecinde meydana gelen hormonal değişikliklerin etkisiyle, kemik yaşı gelişiminde herhangi bir değişikliğe neden olma durumunu tespit ederek bu konuyla ilgili literatüre katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

Araçlar ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Adli Tıp Polikliniğimize Mart 2017- Mart 2021 tarihleri arasında adli makamlarca kemik yaşı tahmini istemiyle yönlendirilen, resmi evraklarındaki doğum tarihlerinin doğru olduğunu beyan eden olgulara ait cinsiyet, kimlik yaşı, evlenme yaşı, çocuk sahibi olup olmadığı, yaş tahmini istenme sebepleri, iddia edilen yaş, tespit edilen kemik yaşları kayda alınmış, olguların değerlendirmeleri Greulich-Pyle ve Gilsanz-Ratib Atlaslarına göre yapılmıştır.

Bulgular: Kriterlere uygun olarak çalışmaya dahil edilen 70 olgunun, 35'inin (%50) çocuk sahibi olduğu, 35'inin (%50) çocuk sahibi olmadığı ve hiç gebelik geçirmediğini bildirdiği, yapılan kemik yaş tahmini incelemelerine göre 60 (%85.7) olgunun nüfus kaydıyla uyumlu olarak, 9(%12.9) olgunun nüfus kaydından büyük, 1 olgunun nüfus kaydından küçük olarak değerlendirilmiş olduğu görüldü. Kemik yaşı kimlik yaşından büyük olduğu tespit edilen 7 olgunun gebelik geçirmiş olduğu, 2 olgunun gebelik geçirmediği, tüm olgular içerisinde gebelik geçirmemiş 1 olgunun nüfus kaydından küçük olarak değerlendirilmiş olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Yaş tahmini olgularının objektif, standartize, multidisipliner ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle değerlendirilirken kemik gelişimini etkileyebilecek hastalıkların, gebelik gibi vücut gelişimini etkileyebilecek durumların, kişisel faktörlerin değerlendirilebilmesi, radyoloji ve adli tıp hekimlerinden oluşan multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: adölesan; gebelik sonrası; kemik yaşı değerlendirilmesi; yaş tayini

ABSTRACT

Purpose: Age estimation for forensic purposes has an important place among daily Forensic Medicine services. Although many factors affect skeletal development, hormonal factors are among the most influencing factors. With this study, it is aimed to contribute to the literature on this subject by detecting any changes in the development of bone age with the effect of hormonal changes during pregnancy.

Materials and Methods: Cases referred to Çukurova University Forensic Medicine Polyclinic between March 2017-2021 with the request of the forensic authorities to estimate the bone age, and who declared that the date of birth in their official documents was correct; gender, identity age, age at marriage, having children, the reasons for asking for age estimation, the claim at which age they were, the bone ages determined were recorded, and the evaluations of the cases were made according to the Greulich-Pyle and Gilsanz-Ratib Atlases.

Results: It was observed that the rate of having a child and not getting pregnant was half of the 70 cases who met the study criteria. According to the bone age estimations made, it was seen that 60 cases were suitable for the population registry, 9 cases were considered to be larger than the population registry.

Conclusion: An objective, standardized assessment of age estimation cases is crucial. For this reason, we suggest that diseases that may affect bone development, conditions that may affect body development such as pregnancy, and personal factors should be evaluated with a multidisciplinary approach consisting of radiology and forensic medicine physicians.

Keywords: adolescence; after pregnancy; age determination; bone age assessment

Gönderilme tarihi: 13.09.2021; Kabul edilme tarihi: 03.08.2022

¹Adli Tıp Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye.

²Adana Grup Başkanlığı, Adli Tıp Kurumu, Adalet Bakanlığı, Adana, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Toygün Anıl Özese, Adana Grup Başkanlığı, Adli Tıp Kurumu, Adalet Bakanlığı, Adana, Türkiye. e-posta: toygunanilozesen@gmail.com

Makaleye atıf için: Özese TA, Kaya K. Geçirilmiş gebeliğin kemik yaşına etkisi. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):56-61. DOI: 10.46332/aemj.994549

GİRİŞ

Adli amaçlarla yaş tahmini günlük Adli Tıp hizmetleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu işlemler gerçekleştirilirken sonuçlarının hukuki ve cezai yaptırımlar için belirleyici olduğu unutulmadan, objektif, standartize, multidisipliner ve azami dikkatle değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Özellikle genç yaştaki bireylerde yaş tahmini işlemleri gerçekleştirilirken, vücudun gelişme durumunu gösteren boy ve ağırlık gibi antropometrik veriler dışında cinsel gelişim düzeyini gösteren sekonder seks karakterlerinin gelişim düzeyi, diş gelişim durumları ve kemiklerin gelişim düzeylerinin değerlendirildiği radyolojik inceleme yöntemleri kullanılmaktadır.¹

Bireylerin -özellikle gençlerin- vücut gelişim düzeylerini, kültürel, ekonomik, genetik ve sosyal durumlar başta olmak üzere etkileyen birçok faktör mevcuttur. Ancak iskelet gelişim düzeyinin bunlardan en az etkilenen gösterge olduğu kabul edilmektedir.¹ İskelet gelişimini etkileyen faktörler bulunmakla birlikte, en çok etkileyen faktörlerin başında hormonal bozukluklar gelmektedir. Ailesel genetik kısa/uzun boy ve yapısal gecikme/ilerilik, seksüel hormon bozuklukları, kemik displazisine neden olabilen hastalıklar, vitamin eksiklikleri, beslenme bozuklukları gibi birçok faktör kemik gelişimini etkilemektedir.²

Özellikle 2011 yılından itibaren ülkemizin de oldukça etkilendiği göç dalgası ile bölgemizde göçmen yoğunluğu artmıştır.³ Bu yoğunluk artışı ile birlikte hem kimlik kayıtlarında meydana gelen yanlışlıklar hem de sosyokültürel ve hukuki farklılıklar veya başka sebeplerle erken yaşta yapılan evlilikler nedeniyle tarafımıza yaş tahmini amacıyla adli makamlarca yönlendirilen kişi sayısında artış olduğu görülmektedir.

Bu çalışma ile amacımız; bu bireylerin yasal evlenme yaşının altında yaptıkları evlilikler başta olmak üzere küçük yaşta meydana gelen gebeliklerin, gebelik sürecinde meydana gelen hormonal değişikliklerin etkisiyle, kemik yaş gelişiminde herhangi bir değişikliğe neden olma durumunu tespit ederek bu konuyla ilgili literatüre bilgi paylaşımında bulunmaktır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışmamız için 9 Temmuz 2021 tarih ve 113 sayılı T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Toplantısında Etik Yönden Uygun olduğuna dair 37 Karar numarası ile onay alınmıştır.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Adli Tıp Polikliniğimize Mart 2017- Mart 2021 tarihleri arasında adli makamlarca kemik yaşı tahmini istemiyle yönlendirilen ve resmi evraklarındaki doğum tarihlerinin doğru olduğunu beyan eden olgulara ait tarafımızca düzenlenmiş olan yaş tahmini raporlar retrospektif olarak incelenmiştir.

Raporlarda mevcut veriler kayıt altına alınırken; cinsiyet, kimlik yaşı, evlenme yaşı, çocuk sahibi olup olmadığı, yaş tahmini istenme sebepleri, hangi yaşta olduklarının iddia edildiği, tespit edilen kemik yaşları değerlendirme kriterleri olarak seçilmiştir. Olguların kemik yaş tahminleri Anabilim Dalımızda rutin olarak gerçekleştirilen sol omuz, sol el ve el bilek, sol dirsek ve pelvis grafileri üzerinden, Greulich-Pyle ve Gilsanz-Ratib Atlaslarına göre değerlendirilmiştir. Kişilerin iddia ettikleri yaş sözel beyanlarına göre, kimlik yaşları mevcut geçici kimlik kartlarına göre, kemik yaşları ise ilgili atlaslara göre değerlendirilerek çalışmaya veri olarak alınmış olup, tarafımıza yaş tahmini için gönderilme nedenleri ise adli mercilerin istem yazısıyla birlikte gönderilen ifade tutanakları ve adli tahkikat bilgileri üzerinden toplanmış, çocuk sahibi olma durumları ise yine adli evraklar ve çocukların kimlikleri ile elde edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM Statistics 20 programı (IBM Corp. Released 2011, Armonk, NY, USA) kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde Ki-Kare testi, gebelik geçirme durumuna bağlı farklılıkların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, minimum, maksimum olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Anabilim dalımıza başvuran olgular arasından incelemeler sonucunda kriterlere uygun olan 70 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların tamamının büyüme etkileyebilecek herhangi bir hastalığı veya ilaç kullanımının olmadığı, 35'inin (%50) çocuk sahibi olduğu, 35'inin (%50) çocuk sahibi olmadığı ve hiç gebelik geçir-

mediğini bildirdiği görülmüştür. Olguların doğru olduğunu beyan ettikleri resmi kimlik evraklarında mevcut doğum tarihlerine göre inceleme yapıldığında, en küçük yaş 12, en büyük yaş 18 olduğu, ortalama başvuru yaşının 15.21 yaş olduğu görüldü. Olguların uyrukları incelendiğinde ise 30 (%42.9) olgunun Suriye uyruklu, 40 (%57.1) olgunun Türkiye uyruklu olduğu görülmüştür. Olguların uyruklarına ve yaşlarına göre gebelik geçirme durumları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların uyruklarına ve yaşlarına göre gebelik geçirme durumları

Uyruk										
Kimlik Yaşı	Türkiye Cumhuriyeti				Suriye				Toplam	
	Geçirilmiş Gebelik Yok		Geçirilmiş Gebelik Var		Geçirilmiş Gebelik Yok		Geçirilmiş Gebelik Var		Olgu Sayısı (n)	Oran (%)
	Olgu Sayısı (n)	Oran (%)	Olgu Sayısı (n)	Oran (%)	Olgu Sayısı (n)	Oran (%)	Olgu Sayısı (n)	Oran (%)		
12 Yaş	1	1.42	-	-	-	-	-	-	1	1.42
13 Yaş	2	2.85	-	-	1	1.42	1	1.42	4	5.71
14 Yaş	10	14.3	1	1.42	1	1.42	4	5.71	16	22.9
15 Yaş	5	7.14	6	8.57	1	1.42	8	11.4	20	28.6
16 Yaş	6	8.57	3	4.28	3	4.28	7	10	19	27.1
17 Yaş	3	4.28	-	-	-	-	4	5.71	7	10.0
18 Yaş	2	2.85	1	1.42	-	-	-	-	3	4.28
Toplam	29	41.4	11	15.7	6	8.5	24	34.2	70	100

Olguların muayene sırasında ölçülen boy ve ağırlıkları ile doğru olduğunu beyan ettikleri kimlik yaşlarına göre persentil aralıklarına göre inceleme yapıldığında, 23 (%32.9) olgunun %0-25 persentil aralığında, 12 (%17.1) olgunun %25-50 persentil aralığında, 10 (%14.3) olgunun %50-75

persentil aralığında, 25 (%35.7) olgunun %75-100 persentil aralığında olduğu görülmüştür. Olguların bulunduğu persentil aralığı ve gebelik geçirme durumları Tablo 2'de gösterilmiştir. Persentil aralıkları ile gebelik geçirme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p=0.17).

Tablo 2. Olguların bulunduğu persentil aralığı ve gebelik geçirme durumları

Doğru Olduğu Beyan Edilen Kimlik Yaşına Göre Bulunulan Persentil Aralığı	Geçirilmiş Gebelik				Toplam		p=0.17
	Yok		Var		Toplam		
	Olgu Sayısı (n)	Oran %	Olgu Sayısı (n)	Oran %	Olgu Sayısı (n)	Oran %	
%0-25	14	20	9	12.8	23	32.9	
%25-50	5	7.14	7	10	12	17.1	
%50-75	7	10	3	4.28	10	14.3	
%75-100	9	12.8	16	22.9	25	35.7	
Toplam	35	50	35	50	70	100	

Olguların yapılan fizik muayene ve çekilen grafileri ile yapılan kemik yaş tahmini incelemelerine göre 60 (%85.7) olgunun nüfus kaydıyla uyumlu olarak, 9 (%12.9) olgunun nüfus kaydından büyük, 1 (%1.4) olgunun nüfus kaydından küçük olarak değerlendirilmiş olduğu görüldü. Tahmin edilen kemik yaşları ve gebelik geçirme durumları incelendiğinde, kemik yaşı kimlik yaşından büyük olduğu

tespit edilen 7 olgunun gebelik geçirmiş olduğu, 2 olgunun ise gebelik geçirmediği, tüm olgular içerisinde gebelik geçirmemiş 1 olgunun nüfus kaydından küçük olarak değerlendirilmiş olduğu tespit edilmiştir. Olguların tahmin edilen kemik yaşı ile nüfus kayıt yaşı arasındaki fark ve gebelik geçirme durumları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Olguların tahmin edilen kemik yaşı ile nüfus kayıt yaşı arasındaki fark ve gebelik geçirme durumları

Kimlik ve Kemik Yaşı Arasındaki Fark	Geçirilmiş Gebelik				Toplam		p=0.053
	Yok		Var		Olgu Sayısı (n)	Oran %	
	Olgu Sayısı (n)	Oran %	Olgu Sayısı (n)	Oran %	Olgu Sayısı (n)	Oran %	
-1	1	1.43	0	-	1	1.43	
0	32	45.7	28	40	60	85.7	
+1	1	1.43	5	7.14	6	8.57	
+2	1	1.43	2	2.86	3	4.29	
Toplam	35	50	35	50	70	100	

TARTIŞMA

Adli amaçlarla yaş tahmininde; ceset veya iskeletlerin kimliklerinin tespiti yanında medeni hukuk ve ceza hukuku davalarında kişilerin fiili, hukuki ehliyetlerinin ve ceza sorumluluklarının değerlendirilebilmesi, 18 yaş altında evlilik, nüfus kayıtlarında yanlışlıkların düzeltilmesi ve emeklilik aylığı hakkı için ilgili yaşta olup olmadığının belirlenebilmesi gibi amaçlarla adli merciler tarafından veya bireysel başvurular ile değerlendirme yapılmaktadır.⁴ Özellikle son yıllarda ülkemizin içinde bulunduğu coğrafyada meydana gelen iç savaşlar nedeniyle ülkemizde mülteci ve sığınmacı olgu sayıları artmakta ve bununla birlikte hem kimlik kayıtlarında meydana gelen yanlışlıklar hem de sosyokültürel farklılıklar veya başka sebeplerle erken yaşta yapılan evlilikler/cinsel şiddete maruz kalma nedeniyle tarafımıza yaş tahmini amacıyla adli makamlarca yönlendirilen olgu sayısında artış olduğu görülmektedir.^{3,5}

Çalışmamızda, adli amaçlarla yaş tahmini yapılan olguların uyruklarına göre gebelik geçirme durumları değerlendirildiğinde; Türkiye Cumhuriyeti uyruklu 40 olgunun 11'inin (%27.5), Suriye uyruklu 30 olgunun 24'ünün (%80) gebelik geçirmiş olduğu görülmüştür. Bu oran farklılığının göç dalgası nedeniyle özellikle çocukların buldukları mülteci kampları ve yasadışı göç yolları ile cinsel istismar ve insan ticaretine karşı savunmasız kalmaları ayrıca aile ve sosyal çevrelerindeki cinsiyet rolleri nedeniyle cinsel ilişki konusunda erken risk alma deneyimine girmeleri ve sonuç olarak erken çocuk doğurmaya maruz kaldıkları düşünülmektedir.⁶

Çocuk ve adolesan yaş grubunda adli yaş değerlendirmeleri fiziksel gelişim, diş gelişimi ve iskelet olgunlaşması gibi ortak gelişim özelliklerinin zamana bağlı aralıklarla belirlenmiş aşamalarının değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Olguların kriterlere göre buldukları gelişim durumunun referans çalışmalar ile oluşturulmuş standartize

edilmiş atlaslar ile karşılaştırılmaktadır. "Adli Yaş Teşhisi Üzerine Uluslararası ve Disiplinler Arası Çalışma Grubu" (AGFAD) tarafından önerilen muayene prosedüründe değerlendirilmede kişiden alınacak tıbbi öykünün önemli olduğu vurgulanmaktadır.⁷ Tıbbi öykü alınırken özellikle büyüme üzerine etkili olabilecek olan hastalıklar ve kullanılan ilaçlar sorgulanmalı sonrasında detaylı bir fizik muayene ile boy, ağırlık gibi antropometrik veriler ve cinsel olgunlaşma düzeylerine ilişkin veriler muayene formuna kaydedilmelidir. Bu değerlendirmeler kişinin büyüme ve gelişim düzeylerine etki eden bir hastalık durumunun olup olmadığının belirlenmesini sağlamaktadır. Ülkemizde Mayda ve arkadaşları tarafından yapılan bölgesel antropometrik verilerin değerlendirildiği bir çalışmada, belirgin bir büyüme problemi olmayan çocukların değerlendirilmesinde persentil eğrilerinin de kullanımının uygun olduğu bildirilmektedir.⁸

Çalışmamızda olguların boy ve ağırlık gibi antropometrik verilerinin değerlendirilmesi amacıyla ülkemiz popülasyonu 0-18 yaş arası verilerini içeren persentil tablosu kullanılmıştır.⁹ Çocukların büyüme ve gelişmelerinin takibinde kullanılan bu tablolara göre akut hastalıklar ağırlık persentilinde duraklama ve gerilemelere yol açarken bu hastalıklar uzadıkça ve kronikleştikçe boy ve baş çevresi persentilinin de etkilendiği bildirilmektedir.¹⁰ Çalışmamızda, tüm olguların %68.6'sının %0-25 ve %75-100 persentil aralığında bulunduğu, bu aralıkta bulunan 48 olgunun 25'inin (%52) gebelik geçirmiş olduğu görülmüştür. Bu bulgudan da görüldüğü üzere gebelik geçirme durumu kişilerin vücut gelişiminde bozulmalara neden olabilmektedir. Adolesan dönemi gebeliklerinde; prematürelilik, düşük doğum ağırlığı, baş-pelvis uyumsuzluğu, respiratuar distres sendromu gibi anne ve bebeğin sağlığını tehlikeye sokan birçok komplikasyonun riski de artmaktadır.¹¹ Yapılan bir çalışmada yaş aralığı 10-15 olan gebeliklerde yenidoğan döneminde bebek ölüm oranının %55, yaş aralığı 16-17 olan gebeliklerde yenidoğan döneminde bebek ölüm

oranının %19, yaş aralığı 18-19 olan gebeliklerde yenidoğan döneminde bebek ölüm oranının ise %6 olduğu bildirilmiştir.¹²

Yaş tahmini için iskelet gelişimi bulguları değerlendirirken iskelet gelişimini etkileyen durumların mevcudiyeti araştırılmalı ve dikkate alınmalıdır. İskelet gelişimini etkileyen faktörlerin başında hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği, adrenogenital sendrom, idiopatik seksüel prekoksiste, serebral gigantizm gibi kalıtsal ve hormonal hastalıklar gelmektedir.^{2,13} İskelet olgunlaşmasının hızlanmasına neden olan endokrin bozukluklar arasında adrenogenital sendrom, hipertiroidizm ve puberte prekoks en sık karşılaşılanlarıdır.¹⁴

Çalışmamızda, geçirilmiş gebeliği olmayan 35 olgu arasında 2 olgunun kemik yaşının kimlik yaşından büyük, 1 olgunun ise küçük olarak değerlendirilmiş olduğu tespit edilmiştir. Gebelik ve kemik mineralizasyonu ile ilgili literatüre bakıldığında yapılan çalışmaların çoğunun gebeliğe bağlı osteoporoz ile ilgili olduğu görülmektedir.¹⁵ Çoğu çalışmada meydana gelen osteoporozun ya kalsitropik hormonal mekanizmaların başarısızlığı ya da kadının gebelik öncesi mevcut osteopenisi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.^{16,17} Hamilelik sırasında X-ışını maruziyetine bağlı fetal riskler nedeniyle kemik yoğunluğuna ilişkin değişikliklerin değerlendirilebildiği çalışmalar maalesef yapılamamaktadır. Ancak gebelik sırasında, periferik iskelet bölgelerinde kemik yoğunluk ölçümü yapılan çalışmalar mevcuttur. Ultradistal bölge olarak değerlendirilen Radius kemiğinde yapılan çalışmalarda ortalama kemik yoğunluk kaybının %2 ile %2.6 arasında olduğu,^{18,19} omurgada kemik yoğunluk kaybının %2 ile %4 arasında olduğu,^{20,21} kalçada kemik yoğunluğu kaybının %2.4 ile %3.6 arasında olduğu^{20,22} bildirilmekle birlikte küçük kemik boyutları veya ölçüm sürelerinde farklılıklar nedeniyle farklılık bulunmadığı bildirilen çalışmalarda mevcuttur.²³ Ancak yapılan bir çalışmada, gebelik döneminde trabeküler kemik (omurga ve pelvis) alanlarında kemik yoğunluğunun %3 ile %4 oranında azaldığı, kortikal kemik (kollar ve bacaklar) alanlarında kemik yoğunluğunun %2 oranında artmış olduğu bildirilmektedir.²¹

Yaş tahmini olgularının değerlendirilmesinde tüm Dünya'da kullanılan atlaslar Avrupa ve Amerika popülasyonlarının takip süreçleri ile oluşturulan atlaslardır. Ancak

kemik gelişim süreçlerinin çevresel, genetik, sosyokültürel, seküler birçok faktöre bağımlı olarak değişiklik gösterebildiği bilindiğinden,²⁴ ülkemizde tıbbi verilerin bir arada bulunduğu veri bankalarının oluşturularak kendi toplumumuza özgü atlaslar oluşturulması gerekmektedir.

Güncel adli tıp hizmetlerinde sık karşılaştığımız yaş tahmini olgularının değerlendirme sonuçlarının hukuki ve cezai yaptırımlar için belirleyici olması açısından objektif, standartize, multidisipliner ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle değerlendirmeler yapılırken kemik gelişimini etkileyebilecek hastalıkların, gebelik gibi vücut gelişimini etkileyebilecek durumların, kişisel (genetik vb.) faktörlerin değerlendirilebileceği detaylı bir tıbbi ve ailesel durumları içeren anamnez alınması, yapılacak fizik muayenede boy ve ağırlık gibi antropometrik verilerle birlikte persentil durumunda dikkate alınması, ikincil seks karakterlerinin gelişimi açısından Tanner evrelemesi yapılarak yapılan radyolojik tetkiklerin sonuçlarının birleşimiyle mümkün merite radyoloji ve adli tıp hekimlerinden oluşan multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesini önermekteyiz.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Çalışmamız için 9 Temmuz 2021 tarih ve 113 sayılı T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Toplantısında Etik Yönden Uygun olduğuna dair 37 Karar numarası ile onay alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

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

KAYNAKÇA

1. Edeiken J, Dalinka M, Karasick D. Edekien's roentgen diagnosis of diseases of bone. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.
2. Schmeling A, Reisinger W, Loreck D, Vendura K, Markus W, Geserick G. Effects of ethnicity on skeletal maturation: consequences for forensic age estimations. *Int. J. Legal Med.* 2000;113(5):253-258.
3. Türk Tabipler Birliği Merkez Konseyi. Savaş, Göç ve Sağlık. https://www.ttb.org.tr/kutuphane/signmacilar_rpr.pdf. Erişim tarihi 6 Haziran, 2022.
4. Schmeling A, Geserick G, Reisinger W, Olze A. Age estimation. *Forensic Sci. Int.* 2007;165(2-3):178-181.
5. Polat F. Türkiye'de öğrenim gören yabancı uyruklu ilköğretim öğrencilerinin karşılaştıkları sorunlar ve çözüm önerileri [Yüksek Lisans]. Elazığ: Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Fırat Üniversitesi; 2012.
6. Iyakaremye I, Mukagatire C. Forced migration and sexual abuse: experience of Congolese adolescent girls in Kigeme refugee camp, Rwanda. *Health Psychol Rep.* 2016;4(3):261-271.
7. Schmeling A, Dettmeyer R, Rudolf E, Vieth V, Geserick G. Forensic Age Estimation. *Deutsches Arzteblatt international.* 2016;113(4):44-50.
8. Mayda AS, Koçoğlu G. Sivas il merkezindeki ilkökullü çocukları için referans antropometrik değerler. *Besl Diyet Derg.* 1998;27(1):8-13.
9. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalık. Derg.* 2008;51(1):1-14.
10. Ünal Z, Asilkan Ö, Canbazoglu E. Sağlık Alanında Mobil Uygulama Örneği: Çocuklardaki Gelişimin Büyüme Eğrilerine Göre Değerlendirilmesi. presented at: XVIII Akademik Bilişim Konferansı; 30 Ocak-2 Şubat 2016; Aydın. <https://ab.org.tr/ab16/bildiri/300.docx>. Erişim tarihi 06 Haziran, 2022.
11. Aydın D. Adölesan gebelik ve Adölesan annelik. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2013;16(4):250-254.
12. Mangiaterra V, Pendse R, McClure K, et al. Adolescent pregnancy. Department of making pregnancy safer (MPS). World Health Organization; 2008;1(1):1-4.
13. Özen H, Kırangil B, Fincancı Ş. Kimlik Belirtimi. *Adli Tıp Dergisi.* 1988;4:173-181.
14. Schmeling A. Forensische Altersdiagnostik bei Lebenden im Strafverfahren. Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité; 2004.
15. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine.* 2002;17(1):49-53.
16. Khashtgir G, Studd JW, King H, et al. Changes in bone density and biochemical markers of bone turnover in pregnancy-associated osteoporosis. *BJOG: Int. J. Obstet. Gynaecol.* 1996;103(7):716-718.
17. Smith R, Winearls C, Stevenson J, Woods C, Wordsworth B. Osteoporosis of pregnancy. *The Lancet.* 1985;325(8439):1178-1180.
18. Björklund K, Naessén T, Nordström M-L, Bergström S. Pregnancy-related back and pelvic pain and changes in bone density. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1999;78(8):681-685.
19. Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen SP. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clinical science.* 1998;94(4):405-412.
20. Black A, Topping J, Durham B, Farquharson R, Fraser W. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J. Bone Miner. Res.* 2000;15(3):557-563.
21. Naylor K, Iqbal P, Fledelius C, Fraser R, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J. Bone Miner. Res.* 2000;15(1):129-137.
22. Drinkwater BL, Chesnut III CH. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *J. Bone Miner. Res.* 1991;14(2):153-160.
23. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(3):514-523.
24. Uygun B, Kaya K, Köse S, Ekizoglu O, Hilal A. Applicability of Magnetic Resonance Imaging of the Knee in Forensic Age Estimation. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2021;42(2):147-154.

Spontan Spinal Epidural Apse Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients with Spontaneous Spinal Epidural Abscess

Elif AKPINAR¹ 

ÖZ

Amaç: Spontan spinal epidural apse (SSEA) nadir görülen bir durumdur. Genellikle diyabetik, immünsupresif hastalarda ve intravenöz (İV) madde bağımlılığı olanlarda, tekrarlayan cilt enfeksiyonu ve apseleri olanlarda görülür. Tedavi edilmediği takdirde mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir. En uygun tedavi şekli tartışmalıdır. Klasik triadı ağrı, ateş ve kuvvet kaybıdır. Klinik pratikte altta yatan hiçbir predispozan faktörü olmayan kişilerde de SSEA olabildiğini ve bu hastaların klasik triadı dışında kilo kaybı, iştahsızlık, genel durum bozukluğu gibi semptomlarla da hastaneye başvurabildiğini gördük. Çalışmamızda amaç klasik triad dışındaki başvuru semptomlarını belirlemek ve erken tanıya katkı sağlayabilmektir.

Araçlar ve Yöntem: Üçüncü basamak beyin ve sinir cerrahisi polikliniğine Ocak 2015 ve Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. SSEA'si olan hastalar bulundu. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri; herhangi bir ek hastalığının olup olmadığı, hastaneye başvuru şikayetleri, şikayetlerin başlamasıyla tanı konması arasında geçen süre, manyetik rezonans görüntüleme bulguları, laboratuvar test sonuçları ve prognozları not edildi.

Bulgular: Polikliniğimize başvuran hastaların 6'sında(34/100000) SSEA görüldü. Yaş ortalaması 54.67±17.06 idi. %66.6'sı (n=4) erkekti. Hastaların en sık ağrı (%66.6), kilo kaybı (%50), genel durum bozukluğu (%50) semptomlarıyla başvurduğu görüldü. Hastaların %33'ünde mortalite gelişirken %66'sı tamamen iyileşti.

Sonuç: SSEA tanısı konulan hastalarda klasik triadın olmaması hastalarda tanı ve tedaviyi geciktirmiştir. Tedavi edilmeyen hastalarda hastalık ölümcül olabilir. Erken tanı ve tedavisi mortalite ve morbidite oranlarını azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: epidural apse; santral sinir sistemi enfeksiyonları; spinal apse

ABSTRACT

Purpose: Spontaneous spinal epidural abscess (SSEA) is a rare condition. It generally affects diabetics, immunosuppressed patients, intravenous drug users, and patients with recurrent skin infections or abscesses. If untreated, mortality and morbidity rates are considerably high. The most appropriate treatment is controversial. The classical triad of SSEA consists of pain, fever, and neurological deficits. In our clinical practice, we observed that people with no underlying predisposing factors could also have SSEA, and these patients can apply to the hospital with symptoms such as weight loss, loss of appetite, and general condition disorder as well, apart from the classical triad. The aim of our study is to determine the symptoms other than the classical triad and to contribute to the early diagnosis

Materials and Methods: The files of the patients who applied to our tertiary neurosurgery outpatient clinic between January 2015 and December 2018 were scanned, and patients with SSEA were determined. Demographic data of patients, presence of any additional disease, complaints at hospital admission, the time between the onset of the symptoms and diagnosis, magnetic resonance imaging findings, laboratory test results, and prognoses were noted.

Results: SSEA was seen in 6 (34/100000) of the patients who applied to our outpatient clinic. The mean age was 54.67±17.06 years. 66.6% (n=4) of them were male. Patients most frequently applied with pain (66.6%), weight loss (50%), and general condition disorder (50%) symptoms. Mortality developed in 33% of the patients, while 66% of the patients recovered completely.

Conclusion: The absence of the classical triad in patients with SSEA delayed diagnosis and treatment of patients. If untreated, the disease can be fatal. Early diagnosis and treatment will reduce mortality and morbidity rates.

Keywords: epidural abscess; central nervous system infections; spinal abscess

Gönderilme tarihi: 03.09.2021; Kabul edilme tarihi: 03.08.2022

¹ Sultanbeyli Devlet Hastanesi, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Elif Akpınar, Sultanbeyli Devlet Hastanesi, İstanbul, Türkiye. e-posta: elifbalin@hotmail.com

Makaleye atf için: Akpınar E. Spontan spinal epidural apse saptanan hastaların değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):62-68. DOI: 10.46332/aemj.990691

GİRİŞ

Spontan spinal epidural apse (SSEA), nadir görülen, tedavi edilmediği takdirde mortal seyredebilen ve akut nörolojik defisite neden olabilen bir durumdur.^{1,2,3} Vertebral periost ve Dura mater arasında püy birikmesi sonucu oluşur.^{1,4} İlk defa 1796 yılında Morgagni tarafından bildirilmiştir.^{1,4,5,6} Bir yılda hastaneye başvuran hastalar arasında görülme oranı 0.18-1.96/10.000'dir.^{6,7} En sık başvuru nedeni boyun ve sırt ağrısıdır.² Hastaların yarısından azı ateş ve nörolojik disfonksiyonla başvururlar.⁵ Tanıda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılır.⁴ Acil tanı konması ve tedavi edilmesi prognoz açısından oldukça önemlidir.^{1,2} Genellikle intravenöz(İV) madde kullanımı olanlarda, diyabetiklerde, immünsüpresiflerde, tekrarlayan cilt enfeksiyonu ve apsesi olanlarda görülür.^{1,2} SSEA görülen hastaların %20 sinde herhangi bir predispozan faktör yoktur.³ SSEA hayatı tehdit eden bir durum olabildiği ve bası etkisinden dolayı nörolojik defisite neden olabildiği için spinal aciller arasında sayılır.³ Tedavi seçenekleri arasında cerrahi müdahale ile apse boşaltma ve antibiyoterapi, perkütan apse boşaltma ve İV antibiyoterapi veya sadece İV antibiyoterapi sayılabilir.¹

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışma 21.02.2019 tarih ve 2019/0023 karar numarası ile KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak ve hasta ve hasta yakınlarından aydınlatılmış onam formu imzalatılarak alınan gerekli onaylarla yapılmıştır. Ocak 2015-Aralık 2018 ayları arasında Beyin ve Sinir Cerrahisi Polikliniği'ne başvuran hastaların dosyaları ve radyolojik görüntülemeleri tarandı. Spinal epidural apsesi olan hastalar bulundu. Daha önce spinal cerrahi prosedür geçiren hastalar çalışmanın dışında tutuldu. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri; herhangi bir ek hastalığının olup olmadığı, hastaneye başvuru şikayetleri, şikayetlerin başlamasıyla tanı konması arasında geçen süre not edildi.

Nörolojik Muayene

Hastaların performansın değerlendirmek için için Karnofsky performans skalası (KPS) ve kas gücü değerlendirildi.

rilmesi için Oxford skalası (OS) kullanılmıştır. Her hastanın hastaneye giriş ve taburculuk esnasındaki KPS ve OS değerleri not edildi.

Biyokimyasal ve Mikrobiyolojik Değerlendirme

Hastaların tanı konduğu dönemde yapılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), beyaz küre (BK) değerleri not edildi. Hastaların operasyon esnasında apse bölgesinden steril şartlarda enjektörlere alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına iletilen püv materyalleri aerobik ve anaerobik besiyerlerine ekilmiştir. Bu materyallerin gram yayması sonucu görülen mikroorganizmalar ve kültürde üreyen mikroorganizmalar not edilmiştir.

Yapılan Tedavi

Hastaların dosyalarından açık apse drenajı veya perkütan drenaj yöntemlerinden hangisinin uygulandığı not edildi. Hastaların ikisine posterior yaklaşımla total laminektomi ile epidural apse drenajı ve posterior segmental enstrümantasyon; hastaların üçüne hemilaminotomi ile apse drenajı ve hastaların birine perkütan apse drenajı yapılmıştır.

Radyolojik Değerlendirme

Hastaların kontrastlı spinal MRG tetkikleri incelendi. Epidural apsenin bulunduğu bölge, apseye spondilodiskit ve/veya araknoiditin eşlik edip etmediği not edilmiştir. (Şekil 1)

17647 hastanın başvurduğu görüldü. Yapılan MRG tetkikinde bu hastaların 42'sinde spinal epidural apseye rastlandı. Hastaların 36'sına daha önce spinal cerrahi prosedür uygulandığı geri kalan 6 hastanın daha önce herhangi bir spinal cerrahi prosedür geçirmediği görüldü. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışma Ocak 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında; yaşları 24 ile 72 arasında değişen, ortalama yaş 54.67±17.06 olan toplam 6 olguyla yapılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Cinsiyet	Kadın	n=2(%33.3)
	Erkek	n=4(%66.6)
Yaş	Ort±Ss	54.67±17.06
	Medyan (Min-Max)	58(24-72)
Semptom Sonrası Tanı Konulma Süresi (gün)	Ort±Ss	27.5±10.37
	Medyan (Min-Max)	27.5(15-45)
Tedavi	Cerrahi + Antibiyoterapi	n=5(%83.3)
	Perkütan drenaj + antibiyoterapi	n=1(%16.7)
Hastaneye Başvuru Nedeni*	Ağrı	n=4(%66.6)
	Ateş	n=2(%33.3)
	Kilo kaybı	n=3(%50)
	Genel durum bozukluğu	n=3(%50)
	Paraparezi	n=3(%50)
	Ense sertliği	n=1(%16.7)
	İdrar gaita inkontinansı	n=1(%16.7)
ESH mm/saat	Ort±Ss	64±50.79
	Medyan (Min-Max)	59.5(3-140)
CRP mg/dl	Ort±Ss	26.63±15.07
	Medyan (Min-Max)	19.81 (14.24-54)
BK mm³	Ort±Ss	11.81±4.31
	Medyan (Min-Max)	10.55(7.53-18.8)
Apse Kültüründe Üreyen Mikroorganizma	Üreme yok	n=1(%16.7)
	MRSA	n=5(%83.3)
Prognoz	Ölüm	n=2(%33.3)
	Tam iyileşme	n=4(%66.7)
Hastalık Öyküsü	Yok	n=4(%66.7)
	Var	n=2(%33.3)
Apsenin Yeri	Lumbosakral	n=4(%66.7)
	Torakal	n=2(%33.3)
Radyolojik Bulgular*	MRG L4-L5-S1 epidural apse	n=1(%16.7)
	Araknoidit	n=1(%16.7)
	MRG L4-S1 epidural apse	n=1(%16.7)
	L5-S1 epidural apse	n=1(%16.7)
	MRG kauda equinaya baskı yapan L5-S1 epidural apse	n=1(%16.7)
	MRG T10-T11-T12 vertebra korpus seviyesinde epidural apse	n=1(%16.7)
	T10-T11 spondilodiskit	n=1(%16.7)
	MRG T8-T9-T10-T11 epidural apse	n=1(%16.7)

*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Polikliniğe başvuran hastalarda SSEA görülme oranı 34/100000'dir. Araştırmaya katılan olguların %33.3'ü (n=2) kadın, %66.6'sı (n=4) erkektir.

Olguların semptomların başlamasından sonra tanı konulma süreleri 15 ile 45 gün arasında değişmekte olup, ortalama 27.5±10.37 gündür. Olguların %83.3'ü (n=5) Cerrahi+Antibiyoterapi alırken, %16.7'si (n=1) Perkütan drenaj+Antibiyoterapi almıştır.

Araştırmaya katılan olguların hastaneye başvuru nedenleri incelendiğinde, %66.6'sında (n=4) ağrı, %50'sinde (n=3) kilo kaybı, %50'sinde (n=3) genel durum bozukluğu %33.3'ünde (n=2) ateş, %33.3'ünde (n=2) paraparezi, %16.7'sinde (n=1) ense sertliği ve %16.7'sinde (n=1) idrar gaita inkontinansı belirtilerinin olduğu görülmüştür.

Olguların ESH mm/saat ölçümleri 3 ile 140 arasında değişmekte olup, ortalama 64±50.79'dur. Normal değer aralığı 0-10 mm/saat olarak kabul edilmiştir. Olguların CRP mg/dl ölçümleri 14.24 ile 54 arasında değişmekte olup, ortalama 26.63±15.07'dir. Normal değer aralığı 0-0.5 mg/dl

saat olarak kabul edilmiştir. Araştırmaya katılan olguların BK ölçümleri 7.53 ile 18.8 mm³ arasında değişmekte olup, ortalama 11.81±4.31'dir. Normal değer aralığı 4-10 mm³ olarak kabul edilmiştir. Olguların %83.3'ünde (n=5) apse kültüründe üreyen mikroorganizma metisilin rezistan Staphylococcus aureus (MRSA) iken, %16.7'sinde (n=1) üreme görülmemiştir.

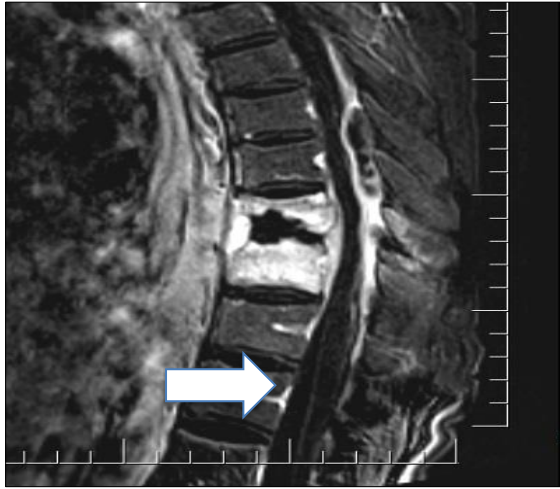
Olguların prognoz durumları incelendiğinde, %33.3'ünde (n=2) ölüm, %66.7'sinde (n=4) tam iyileşme görülmüştür. Olguların %33.3'ünde (n=2) ek hastalık öyküsü vardır. Olguların %66.7'sinde (n=4) apse lumbosakral'de, %33.3'ünde (n=2) torakal'de görülmüştür.

Olguların radyolojik bulguları incelendiğinde %16.7'sinde (n=1) MRG L4-L5-S1 epidural apse, %16.7'sinde (n=1) araknoidit, %16.7'sinde (n=1) MRG L4-S1 epidural apse, %16.7'sinde (n=1) L5-S1 epidural apse, %16.7'sinde (n=1) MRG kauda equinaya baskı yapan L5-S1 epidural apse, %16.7'sinde (n=1) MRG T10-T11-T12 vertebra korpus seviyesinde epidural apse,

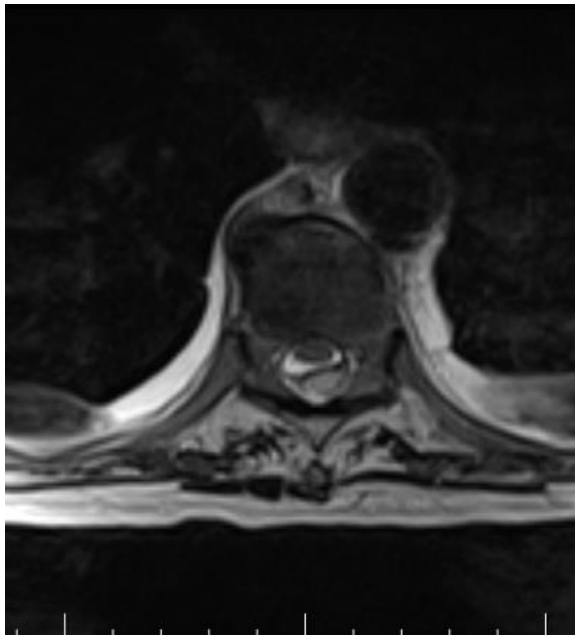
%1.7'sinde (n=1) MRG T8-T9-T10-T11 epidural apse görülmüştür.

İstatistik Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) (Lisans No:1675948377483; Seri No:N7H5-J8E5-D4G2-H5L6-W2R7) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlardan yararlanıldı.



Şekil 1. Torakal bölge T1 ağırlıklı sagittal kontrastlı MRG; T8-11 SSEA ile birlikte olan T10-11 spondilodiskit (beyaz ok)



Şekil 2. Torakal bölge kontrastlı T2 ağırlıklı aksiyal MRG; T8 seviyesinde epidural bölgede apse görünümü (beyaz ok)

TARTIŞMA

SSEA'nin herhangi bir nöroşirürjikal cerrahi prosedür geçirmeyen veya spinal enstrümantasyon yapılmayan hastalarda görülme sıklığı 0.88-12/100.000'dir. Nadir görülen medikal acillerdendir ve tanı koymak oldukça zordur.^{3,4,8,9} Kliniğimizde SSEA görülme insidansı 34/100.000'dir. Literatüre göre oldukça yüksektir.

En sık Diyabetes Mellitus (DM) ile birliktelik gösterir.⁴ DM dışında İV madde kullanımı olanlarda, immünsüpresif kişilerde, edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS), kronik böbrek yetmezliği, kanser, alkol kullananlarda, siroz hastalarında, tekrarlayan cilt enfeksiyonu ve apseleri olanlarda görülür.^{1,2,4,5,9,10} Bu etkenlerin dışında apsenin olduğu alandan uzak bir bölgeye alınan künt travmanın da SSEA gelişiminde risk faktörü olabileceği belirtilmiştir.⁹ Literatürde herhangi bir predispozan faktör olmayan hasta oranı %10-20'dir.^{3,4} Bizim hastalarımızın %66.7'sinde (n=4) SSEA gelişimine neden olacak herhangi bir risk faktörü yoktu.

Hastalar erken dönemde %13 oranında klasik triad olan ateş, sırt ağrısı, değişken motor defisit şikayetleriyle başvururlar.^{8,9,11} Yapılan çalışmalarda hastaların neredeyse tamamının hastaneye başvuru şikayeti aksiyal ve/veya radiküler ağrı iken; hastaların az bir kısmında değişik derecelerde motor defisit ve inkontinans olduğu görülmüştür.^{1,3,4,6,7,9,13,15,16,18,24}

MRG tanıyı koyma ve hastalığı yönetmede %90 sensitiviteyle önemli bir araçtır ve spinal epidural apseleri görüntülemeye altın standarttır.^{4,8,10} Ancak hastalarda motor defisit olmadığı zaman MRG yapılmayarak doğru tanı atlanabilir. Tanıda gecikme olduğu zaman kalıcı nörolojik hasara ve %15 oranında ölüme neden olabilir.¹⁰ Kliniğimizde tedavi edilen hastalar en sık ağrı, kilo kaybı ve genel durum bozukluğu şikayetleriyle başvurmuşlardır. Hastaların hiçbirinde klasik triad görülmemiştir. Bu da hastaların birçok farklı doktora ve hastaneye başvurmalarına; nörodefisit ilk günlerde gelişmediği için nörogörüntüleme yapılmamasına ve doğru tanı alamamalarına neden olmuştur.

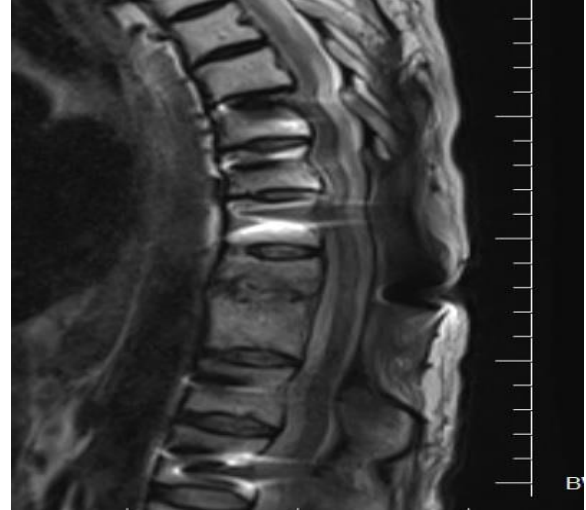
SSEA'ler en sık torakal bölgede; takiben lomber ve servikal bölgelerde görülür.⁴ Hematojen yolla yayılan spinal

epidural apseler genellikle spinal kanalın posterior bölgesine yerleşir. Omurgaya bitişik bir kaynaktan (örneğin spondilit veya diskite) enfeksiyonun epidural boşluğa doğrudan yayılımıyla oluşan apseler ise genellikle spinal kanalın ön tarafında yer alır.²⁸ Hastalarımızın tümünde apse posterior spinal yerleşimlidir. Bu da yayılımın hematogen kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Ve literatürün aksine çoğunlukla %66.6(n=4) lomber bölgede görülmüş olup, bunu torakal bölge %33.3(n=2) takip etmiştir.

Spernovasilis ve arkadaşları'nın¹ yaptığı çalışmada 21 SSEA'si olan hastaya konservatif tedavi uygulanmış ve sonuçları incelenmiştir. Konservatif tedavinin başarısız olduğu görülmüştür ve bu sonuca neden olan en büyük etkenlerin MRSA enfeksiyonu ve nörolojik defisit varlığı olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde bildirilen çalışma ve olgularda en sık neden olan bakteri Staphylococcus aureus'tur. Bunu Streptococcus, anaerobik bakteriler, Staphylococcus epidermidis ve Escherichia coli izlemektedir.^{4,12} Diğer görülen mikroorganizmalar; Pseudomonas, Brusella ve Mycobacterium tuberculosis'tir.⁸ MRSA oranı hiç de sanıldığı gibi az değildir. Yaptığımız çalışmada hastalarımızın %83.3(n=5)'ünde MRSA üremesi olurken; %16.7'sinde üreme olmamıştır.

Epidural ve paraspinal apselerin tedavisi tartışmalıdır. Spinal kord kompresyonu olduğu anda hastaya saatler içinde müdahale etmek gerekir¹³ (Şekil 1,2). Cerrahide amaç sadece dekompresyon değil, mikroorganizmayı izole etmek, apseyi boşaltmak ve nekrotik dokuları debride etmektir.^{4,8} Böylece etkene yönelik antibiyotik uygulanabilir.⁷ İnstabilite geliştiği taktirde enstrümantasyon yapmak gerekebilir (Şekil 3).⁴

Sinir kökü veya spinal kord basısına neden olabilecek büyüklükteki apselerde cerrahi debridman sonrası uzun süreli antibiyotik tedavisi önerilirken basıya neden olmayan küçük boyuttaki apselerde ise konservatif tedavi önerilir.¹³ Cerrahi olarak perkütan drenaj, korpektomi, laminektomi(özellikle nörolojik defisit olanlarda) veya posterior segmental enstrümantasyon yapılabilir. Eğer hastada vertebral osteomyelit varsa stabilizasyonla eş zamanlı olarak disektomi, korpektomi, debridman yapılmalıdır.⁴ Geç tanıdan dolayı nörolojik gerilemesi olan hastalarda cerrahi, tanı konar konmaz yapılmalıdır.⁸



Şekil 3. Apsenin drenajı ve posterior elemanların enstrümantasyonu sonrası hastanın torakal bölge T2 ağırlıklı sagittal MRG görüntüsü; T7-L1 bilateral posterior enstrümantasyon. Epidural apse görünümü mevcut değil.

Hastalarımıza tanı konma süresi ortalama 27.5 gün olduğu için cerrahi de dolayısıyla gecikmiştir. Bu yüzden %33.3 oranında mortalite gelişmiştir.

Mortalite gelişen hastaların her ikisi de hastaneye ağrı, genel durum bozukluğu, kilo kaybı şikayetleriyle başvurmuştur. Şikayetleri ve başvuru süreleri arasındaki süre yaklaşık olarak 30 gündür. Hastaların birinde apse torakal bölgede diğesinde lomber bölgededir. Her ikisine de cerrahi apse drenajı ve antibiyoterapi uygulanmıştır. Hastanede yatış süreleri ortalama 4.5 gündür. Kültürlerinde MRSA üremesi olmuştur. Hastalar taburculuktan ortalama 30 gün sonra tekrar aynı şikayetlerle hastaneye başvurmuş ve yatış esnasında yoğun bakım şartlarında hayatlarını kaybetmişlerdir. Hastaneye yatış esnasında yapılan tetkiklerde hastaların enfeksiyon parametrelerinin bozuk olduğu görülmüş, hastalarda solunum sıkıntısı meydana gelmiş ve ilerleyen dönemde renal parametrelerde bozulmalar görülmüş olup, yapılan tedavilere yanıt alınamamıştır.

Hastalara ampirik antibiyoterapi düzenlenmesi gerekmektedir. Başlanacak olan ampirik tedavi gram pozitif koklara özellikle MRSA da dahil olmak üzere stafilokoklara ve gram negatif basillere yönelik olmalıdır.¹⁴ İzole edilen Staphylococcus aureus metisiline duyarlıysa birinci kuşak sefalosporinler; penisiline dirençliyse vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonu veya trimetoprim sulfametoksazol tercih edilmelidir.²⁸ Hastalarımızın %83.3'ünde kültürde MRSA üremesi olmuştur. Hastalara ampirik olarak

MRSA üreyebileceğini öngörülemediği için uygun antibiyoterapi başlanmamıştır, ancak kültür sonuçları çıktıktan sonra etkene yönelik tedaviye başlanabilmektedir. Bu da tedavinin gecikmesine neden olmuştur.

SSEA oldukça nadir görülen bir hastalık olduğundan hasta sayımız istatistiksel analiz yapmayı mümkün kılmamaktadır. Bu nedenle farklı cerrahi teknikleri karşılaştıramamış olmamız çalışmamızın limitasyonu olarak sayılabilir.

Sonuç

SSEA son derece nadir görülen medikal acillerdendir ve tanı koymak oldukça zordur. Tedavi edilmediği takdirde mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir. DM, İV madde kullanımı olanlarda, immünsüpresif kişilerde, edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS), kronik böbrek yetmezliği, kanser, alkol kullananlarda, siroz hastalarında sık görülmekle birlikte hiçbir predispozan faktörü olmayan kişilerde de görülebilmektedir. Hastalar klasik triad olan ateş, ağrı, kas gücü kaybı dışında kilo kaybı ve genel durum bozukluğu şikayetleriyle başvurabilirler. Bu durumda mutlaka nörogörüntüleme yapılarak tanı konmalı; en kısa sürede uygun antibiyoterapi başlanmalıdır.

Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Çalışma 21.02.2019 tarih ve 2019/0023 karar numarası ile KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak ve hasta ve hasta yakınlarından aydınlatılmış onam formu imzalatılarak alınan gerekli onaylarla yapılmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: EA. Veri toplama/İşleme: EA. Veri analizi ve yorumlama: EA. Literatür taraması: EA. Yazım: EA.

KAYNAKÇA

1. Spenovasilis N, Demetriou S, Bachlitzanaki M, et al.

- Characteristics and predictors of outcome of spontaneous spinal epidural abscesses treated conservatively: A retrospective cohort study in a referral center. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;156:11-17.
2. McDonald AM, Rollins JL. Spontaneous spinal epidural abscess presenting in a previously healthy young adult man. *Case Rep Med.* 2013;2013:1-3.
3. Sales JG, Tabrizi A, Elmi A, Soleimanpour J, Gavidel E. Adolescence spinal epidural abscess with neurological symptoms: case report, a lesson to be re-learned. *Med J Islam Repub Iran.* 2013;27(1):38-41.
4. Aycan A, Aktas OY, Guzey FK, ve ark. Rapidly Progressive Spontaneous Spinal Epidural Abscess. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016:1-4.
5. Oktenoglu T, Sasani M, Cetin B, ve ark. Spontaneous pyogenic spinal epidural abscess. *Turk Neurosurg.* 2011;21(1):74-82.
6. González-López JJ, Górgolas M, Muñoz J, et al. Spontaneous epidural abscess: analysis of 15 cases with emphasis on diagnostic and prognostic factors. *Eur J Intern Med.* 2009;20(5):514-517.
7. Ptaszynski AE, Hooten WM, Huntoon MA. The incidence of spontaneous epidural abscess in Olmsted County from 1990 through 2000: a rare cause of spinal pain. *Pain Med.* 2007;8(4):338-343.
8. Kumar A, Kumar V, Dhath SS, Lal H, Bahadur R. Spontaneous spinal epidural abscess in a normoglycemic diabetic patient - Keep it as a differential. *J Clin Orthop Trauma.* 2017;8(2):178-180.
9. Purkayastha S. Spontaneous Extensive Spinal Epidural Abscess without Any Identifiable Risk Factor. A Case Report. *Neuroradiol J.* 2008;21(3):371-373.
10. Parkins MD, Gregson DB. Community-acquired Serratia marcescens spinal epidural abscess in a patient without risk factors: Case report and review. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19(3):250-252.
11. Quast MB, Carr CM, Hooten WM. Multilevel lumbar spine infection due to poor dentition in an immunocompetent adult: a case report. *J Med Case Rep.* 2017;11:328-331.
12. Kim MC, Jung HT. Pediatric lumbar epidural abscess combined with cauda equina syndrome: case report. *Asian Spine J.* 2011;5(2):133-137.
13. Kiyamaz N, Demir O. Spontaneous cervical paraspinal and epidural giant abscess in a child-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2005;45(10):540-542.
14. Güler İ, Kılıç H, Atalay MA, Perçin D, Erçal BD. In-vitro susceptibility-resistant Staphylococcus aureus strains to antibiotics. *Dicle Med J.* 2011;38(4):466-470.
15. Adogwa O, Karikari IO, Carr KR, et al. Spontaneous spinal epidural abscess in patients 50 years of age and older: a 15-year institutional perspective and review of the literature: clinical article. *J Neurosurg Spine.* 2014;20(3):344-349.
16. Karikari IO, Powers CJ, Reynolds RM, Mehta AI, Isaacs RE. Management of a spontaneous spinal epidural abscess: a single-center 10-year experience. *Neurosurgery.* 2009;65(5):919-923.
17. Rea GL, McGregor JM, Miller CA, Miner ME. Surgical treatment of the spontaneous spinal epidural abscess. *Surg Neurol.* 1992;37(4):274-279.
18. Alton TB, Patel AR, Bransford RJ, Lee MJ, Bellabarba CB, Chapman JR. Spinal epidural abscesses: risk factors, medical versus surgical management, a retrospective review of 128 cases. *Spine J.* 2014;14(2):326-330.
19. Verner EF, Musher DM. Spinal epidural abscess. *Med Clin North Am.* 1985;69(2):375-384.
20. Ergun T, Lakadamyali H, Gokay E. A posterior epidural mass causing paraparesis in a 20-year-old healthy individual. *Int J Emerg Med.* 2009;2(3):195-198.
21. Dickson JM, Warren DJ, Chapman AL, Anoop U, Hayat H, Bhattacharya D. Spontaneous abscess of the lumbar spine presenting as subacute back pain. *BMJ*

- Case Rep. 2010;16:1-6.
22. Connealy BD, Lovgren TR, Tomich PG, Smith CV, Berg TG. Spontaneous methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidural abscess in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2):498-501.
 23. Elanti P, Morris S. Spontaneous spinal epidural abscess. *Ir. Med. J.* 2011;104(9):281-282.
 24. Sales JG, Tabrizi A, Elmi A, Soleimanpour J, Gavidel E. Adolescence spinal epidural abscess with neurological symptoms: case report, a lesson to be relearned. *Med J Islam Repub Iran.* 2013;27(1):38-41.
 25. Verma R, Chaudhari TS, Lachuriya G. Spontaneous extensive spinal epidural abscess presenting as acute quadriplegia. *BMJ Case Rep.* 2014;4:1-2.
 26. Webb A, Cawcutt K, Lioudmila V, Karnat. Air in the Spinal C–An Unusual Presentation of Spontaneous Spinal Epidural Abscess. *J. Neurol Disord.* 2014;2(6):1000i102.
 27. Vergori A, Cerase A, Migliorini L, et al. Pediatric spinal epidural abscess in an immunocompetent host without risk factors: Case report and review of the literature. *ID Cases.* 2015;2(4):109-115.
 28. Mackenzie AR, Laing RBS, Smith CC, Kaa GFr, Smith FW. Spinal epidural abscess: the importance of early diagnosis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(2):209-212.

Cyclophosphamide Exerts an Anti-Metastatic Effect by Reducing the Expression of MMP-2 and -9 in Saos-2 Osteosarcoma Cells

Siklofosfamid, Saos-2 Osteosarkom Hücrelerinde MMP-2 ve -9'un Ekspresyonunu Azaltarak Anti-Metastatik Etki Gösterir

Gülistan Sanem SARIBAŞ¹ 

ÖZ

Amaç: Osteosarkoma, ergenler ve genç yetişkinler arasında en sık rastlanan primer malign kemik tümörü olmakla birlikte, kanser gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmalar tam anlamıyla aydınlatılmamıştır. Siklofosfamid (CYC), çeşitli kanserlerin ve kronik inflamatuvar hastalıkların tedavi rejimlerinde oldukça yaygın kullanılan alkilleyici antineoplastik bir ajandır. Bu çalışmanın amacı, CYC'nin Saos-2 hücreleri üzerine olan etkisini kanser progresyonu ilişkili genlere ait bazı matris metalloproteaz (MMP-2 ve MMP-9) proteinlerinin ekspresyon seviyelerini belirleyerek moleküler düzeyde ortaya koymaktır.

Araçlar ve Yöntem: Geliştirilen insan osteosarkoma (Saos-2) hücre kültürlerinde CYC uygulanarak sitotoksite analizleri yapıldı. Belirlenen dozda CYC, iki boyutlu hücre hatlarına 12, 24 ve 48 saatlik sürelerde uygulandı. Ajan uygulaması sonucunda bu kültürlerdeki metastatik belirteçler olan MMP'lerin ekspresyon seviyeleri immünohistokimyasal yöntem ile belirlendi.

Bulgular: MMP2 ve MMP-9 protein ekspresyon seviyeleri oluşturulan hücre kültürlerinde artan süre ile korele olarak kontrol (PBS) gruplarında artarken; CYC uygulaması ile birlikte azalmıştır.

Sonuç: Saos-2 hücrelerine CYC uygulaması ile MMP-2 ve MMP-9 gibi metastazda rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerini azaltıldığı belirlendi. Bu sonuçlar osteosarkoma kanseri tedavisi için moleküler çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: kanser; Saos-2; siklofosfamid; MMP; osteosarkoma

ABSTRACT

Purpose: Although osteosarcoma is the most common primary malignant bone tumor among adolescents and young adults, the molecular mechanisms underlying the development of cancer are not fully elucidated. Cyclophosphamide (CYC) is an alkylating antineoplastic agent widely used in the treatment regimens of various cancers and chronic inflammatory diseases. The aim of this study is to reveal the effect of CYC on Saos-2 cells at the molecular level by determining the expression levels of some matrix metalloprotease proteins (MMP-2 and MMP-9) of cancer progression-related genes.

Materials and Methods: Cytotoxicity analyzes were performed by applying CYC to the developed human osteosarcoma (Saos-2) cell cultures. The determined dose of CYC was applied to the 2D cell lines for 12, 24 and 48 hours. As a result of agent application, the expression levels of MMPs, which are metastatic markers in these cultures, were determined by the immunocytochemical method.

Results: While MMP-2 and MMP-9 protein expression levels increased in control (PBS) groups in correlation with the extent of duration in the cell cultures created, decreased with CYC administration.

Conclusion: It was determined that the expression levels of genes that play a role in metastasis, such as MMP-2 and MMP-9, were decreased by CYC application to Saos-2 cells. These results shed light on molecular studies for the treatment of osteosarcoma cancer.

Keywords: cancer; cyclophosphamide; Saos-2; MMP; osteosarcoma

Received: 03.07.2022; Accepted: 28.08.2022

¹ Kırşehir Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Kırşehir, Türkiye.

Corresponding Author: Gülistan Sanem Sarıbaş, Kırşehir Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Kırşehir, Türkiye.
e-mail: sanemarik@gmail.com

How to cite: Sarıbaş GS. Cyclophosphamide exerts an anti-metastatic effect by reducing the expression of MMP-2 and -9 in Saos-2 osteosarcoma cells. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):69-74. DOI: 10.46332/aemj.1140022

INTRODUCTION

Cancer is a pathological condition that occurs as a result of the disruption of the balance between cell death and proliferation due to excessive cell proliferation or reduced apoptosis. It has been reported that suppressed or decreased apoptosis plays an important role in the cancer formation process. The data from the WHO show that as of 2018, 18.1 million new cancer cases have been diagnosed worldwide, and an average of 600.000 deaths due to cancer have occurred. In line with these data, cancer is defined as the second most common cause of death among non-communicable diseases, with an average of 30% death rate.¹ Because different types of cancers grow at different rates and show different ways of spreading, each type of cancer responds differently to treatments. Therefore, different treatments can be applied in the treatment of cancer patients, depending on the type of cancer today. Three main treatment approaches are used in cancer treatment: surgery, radiotherapy and chemotherapy. Sarcoma is a type of cancer originating from the connective tissue (bone, cartilage, fat, nerve) and each develops from cells of mesenchymal cell origin outside the bone marrow.^{2,3}

Osteosarcoma (OS) is the most common primary bone cancer in children and adolescents, and its diagnosis is difficult due to the known heterogeneous nature of its pathogenesis. OS has been associated with dysfunctional mutations in tumor suppressors and genetic and cytogenetic abnormalities such as the activation of oncogenes.⁴ Osteosarcomas are very common primary malignant bone tumors, containing cells with unusual cellular functions. Typically occurs in the middle of the long bones.⁵

Cyclophosphamide (CYC) is a nitrogenous mustard derivative antineoplastic chemotherapeutic agent, which is basically in the alkylating group. It has a place in clinical use as an immunosuppressive agent at different application doses.⁶ CYC is used especially in the treatment of hematological malignancies such as lymphoma, multiple myeloma, and lymphocytic leukemia. It is also used in the treatment of some solid tumors such as neuroblastoma, retinoblastoma and breast cancer.⁷

The aim of this study is to contribute to the elucidation of tumor progression by investigating the effect of CYC on the osteosarcoma cell line Saos-2. In accordance with this purpose, after determining the appropriate dose for CYC, this dose was applied in Saos-2 cultures for 12, 24 and 48

hours. Then, the effects of these applications on the protein expressions of the determined genes were revealed by the immunocytochemical method.

MATERIALS and METHODS

Cell Culture

The osteosarcoma cell lines (Saos-2) were purchased from ATCC (USA). Human osteosarcoma cell lines were grown in 88% RPMI-1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum and 1% Gentamicin and 1% Penicillin antibiotic in flasks at 37°C and 5% CO₂ incubator. When 80% of the flask surface was covered by cells, cells were passaged using trypsin.

Cytotoxicity Assay

XTT assay (Biological Industries, USA) was performed to determine the effects of CYC on viability in Saos-2 cells. 5x10⁴ cells were seeded in a flat-bottom 96 well plate and incubated at 37 °C for 72 h. Then, different doses of the drug were applied to each well, and an activated XTT solution was added after incubation. The formazan dye formed in the wells was measured with the BioTek ELx880 Absorbance Microplate Reader (absorbance measured at wavelength 450 nm). Finally, the dose-response curve was plotted with the calculated viability rates relative to the negative and positive controls. The IC₅₀ value, a measure of drug resistance, was calculated and immunocytochemical experiments were performed at this concentration.

Immunocytochemical Assay

Immunocytochemical staining of cultured Saos-2 cells was performed by Streptavidin-Biotin-Peroxidase method using polyclonal primary antibodies against antigens. Briefly, cells treated with optimal concentrations of agents for different durations (12, 24, 48 hours) were fixed in 4% paraformaldehyde for 20 minutes. After washing the cells with PBS with 0.1% Triton X-100, they were incubated with rabbit polyclonal MMP-2 (bs-0412R, Bioss, USA) and rabbit polyclonal MMP-9 (bs-41146R, Bioss, USA) primary antibodies overnight at 4°C. At the end of the incubation, cells washed with PBS were incubated with the

HRP secondary kit (TP-125-BN, Lab Vision, Thermo Scientific) specific for primary antibodies. Next, cells were stained with aminoethyl carbazole (AEC) chromogen (TA-125-HA, Lab Vision, Thermo Scientific). Nuclear labeling of cells was then performed with hematoxylin. Preparations were photographed under a computer-aided microscope. The regions where the primary antibody reacts with the AEC chromogen are marked in red-brown tones; nuclei of the cells were observed as blue-violet by ground staining with hematoxylin. Immunocytochemical analyzes were performed in 24-well plates. Six wells were allocated for each group. Images were taken randomly from 4 fields from each well. Immune positivity values in the images were determined as a percentage using the Image J program.

Statistical Analysis

Data distribution was evaluated by the Shapiro-Wilk test. Mean, standard deviation (SD), median, minimum, and maximum values were used to define the variables. Column charts were created with the mean and SD values of the immunopositivity of all groups. Independent data that did not show normal distribution were evaluated with the Kruskal-Wallis test. When there was a statistically significant difference among the groups, post-hoc pairwise comparisons were used to identify the different groups. Statistical analyzes were performed using IBM SPSS Statistics 21 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY). $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Cytotoxicity Findings

MTT analysis was performed to determine the toxic doses of the CYC. As a result of this analysis, the IC_{50} values of the CYC in Saos-2 cell cultures were determined to be $56.51 \mu\text{mol/L}$ (Figure 1).

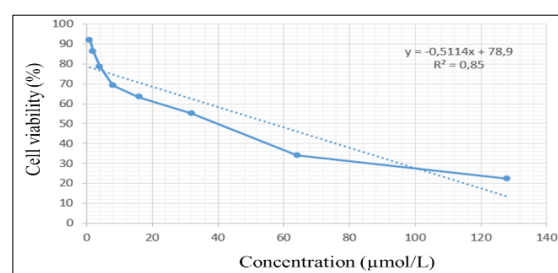


Figure 1. Effect of CYC on cell viability after 24 h incubation in Saos-2 cell line (IC_{50} : $56.51 \mu\text{mol/L}$)

Immunocytochemical Findings

When MMP-2 immunopositivity was evaluated in 12-, 24-, and 48-hour Saos-2 cell cultures immunocytochemically (Table 1 and 2, Figures 2 and 3), MMP-2 positivity increased as the incubation period extended in the control (PBS) group. In the CYC-treated groups, MMP-2 immunopositivity levels decreased with the extend in duration. While no significant difference was observed between CYC groups in different time applications; it was statistically significant only between the 12- and 48-hour groups in the control group ($p = 0.021$). The 24-hour CYC group showed a statistically significant reduction compared to the control group ($p < 0.001$). Likewise, the 48-hour CYC group showed a statistically significant decrease compared to the control group ($p < 0.001$).

Table 1. Immunopositivity descriptive values of MMP-2 and MMP-9 in Saos-2 cells of different durations (%)

		Groups	Mean±SD	Median	Minimum	Maximum
MMP-2	PBS	12h	60.67±10.89	61	39	82
		24h	76.88±12.13	78.5	53	90
		48h	86.88±7.41	88	63	97
	CYC	12h	36.33±12.57	35	20	59
		24h	20.58±9.16	19.5	9	41
		48h	16.13±8.15	14.5	8	35
MMP-9	PBS	12h	62.96±11.67	62	46	86
		24h	70.83±13.96	73	46	91
		48h	78.54±12.46	81	56	94
	CYC	12h	52.29±14.41	54.5	28	75
		24h	25.33±12.32	24	9	48
		48h	21.25±11.54	16.5	9	42

Table 2. Kruskal-Wallis post-hoc pairwise comparisons

Pairwise groups	Adjusted <i>p</i> -value	
	MMP-2	MMP-9
PBS-12h vs. PBS-24h	0.865	1.000
PBS-12h vs. PBS-48h	0.021	0.266
PBS-24h vs. PBS-48h	1.000	1.000
CYC-12h vs. CYC-24h	0.690	0.006
CYC-12h vs. CYC-48h	0.068	0.001
CYC-24h vs. CYC-48h	1.000	1.000
PBS-12h vs. CYC-12h	0.157	1.000
PBS-24h vs. CYC-24h	<0.001	<0.001
PBS-48h vs. CYC-48h	<0.001	<0.001

Bolded values remain significant after correction for multiple comparisons

When MMP-9 immunopositivity was evaluated in 12-, 24- and 48-hour Saos-2 cell cultures immunocytochemically (Table 1 and 2, Figures 2 and 4), MMP-9 positivity increased as the incubation period extended in the PBS group. However, in the CYC-treated groups, MMP-9 immunopositivity levels decreased with the extension in duration. The difference between the control groups was not statistically significant in different time applications. This difference was statistically significant between the 12- and 24-hour CYC groups and between the 12- and 48-hour CYC groups ($p=0.006$; 0.001 , respectively). The 24-hour CYC group showed a statistically significant decrease compared to the control group ($p<0.001$). Likewise, the 48-hour CYC group showed a statistically significant decrease compared to the control group ($p<0.001$).

In summary, MMP-2 and MMP-9 protein expression levels, which we determined as metastatic markers in cancer development, decreased with CYC application in correlation with the prolonged time in cell cultures.

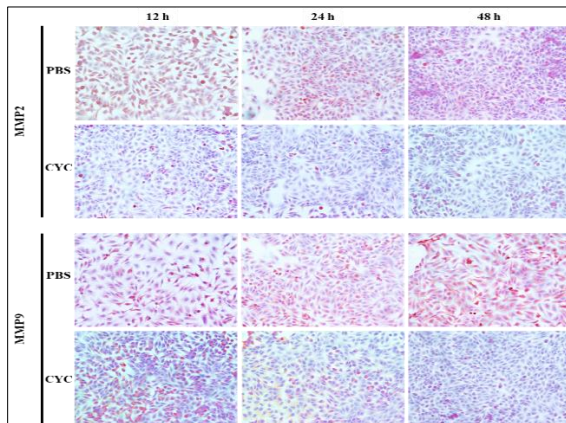


Figure 2. Immunoreactivity of MMP-2 and MMP-9 in Saos-2 cells of different durations (AEC&Hematoksilen) (X100)

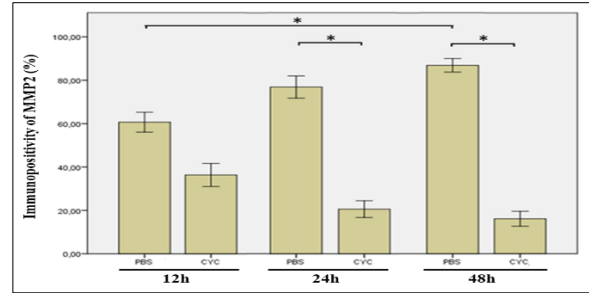


Figure 3. Immunopositivity values of MMP-2 in Saos-2 cells of different durations (n=24, for each group) (*: $p<0.05$; Bonferroni correction post-hoc tests)

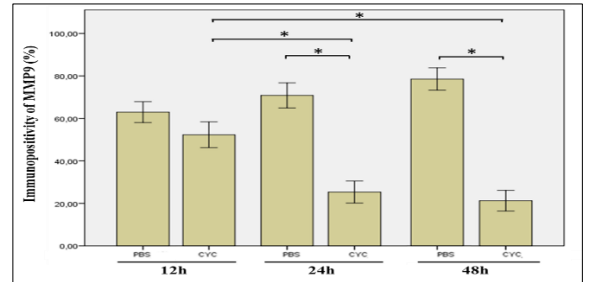


Figure 4. Immunopositivity values of MMP-9 in Saos-2 cells of different durations (n=24, for each group) (*: $p<0.05$; Bonferroni correction post-hoc tests)

DISCUSSION

Cancer occurs as a result of cells in different parts of our body gaining growth advantage and uncontrolled division as a result of errors at the genetic and epigenetic levels. Genetic changes in oncogenes or tumor suppressors cause abnormalities in various mechanisms such as proliferation, signal transduction, regulation of cell cycle, and apoptosis. Cancer is the second cause of death after cardiovascular diseases both in the world and in our country, and it is becoming a serious public health problem day by day.^{2,3}

Osteosarcoma is the most common primary malignant bone tumor among adolescents and young adults. However, the molecular mechanisms underlying disease development have not been fully elucidated. New approaches and alternative applications in disease treatment are promising for treatment success. And many approaches are being studied for this purpose.^{8,9}

Cyclophosphamide is a biologically inactive substance and requires metabolic activation. It has two main active metabolites, phosphoramidate mustard (FAM) and acrolein. Both of these metabolites are strongly cytotoxic by binding to the macromolecules of the cell. It is thought that FAM inhibits cell division by binding to DNA, and in this way, Cyclophosphamide also mediates its anti-tumor effects. Also, acrolein is thought to play a role in suppressing the immune system. Different effects of formed intermediates

or end metabolites, such as mutagenicity, teratogenicity, genotoxicity, and carcinogenicity were also emphasized.^{10,11}

Singh et al.¹² showed that administration of 5 mM CYC in breast cancer cell line MCF-7 cells increased their susceptibility to exposure to apoptosis using flow cytometry time-dependent analysis. In the study, it was also shown that control cells only exhibited basal apoptosis. In addition, a significant increase ($p < 0.01$) in the apoptotic fraction was shown after 12 hours in the MCF-7 cell line treated with 5 mM CYC. Also, this apoptotic index increased proportionally with the increase in the application time.

Matrix metalloproteases (MMPs) play a role in tumor metastasis. MMPs can degrade most of the proteins in the extracellular matrix to destroy the tissue barrier against tumor metastasis. MMP-9 and MMP-2 are important subgroups of MMP. MMP-9 and -2 are isozymes with similar mechanisms of action in most cancer tumorigenesis, invasion, and metastasis. In many studies, it has been shown that MMP-2 and MMP-9 levels are significantly higher in patients with various cancers than in healthy individuals or those with benign breast disease.¹³⁻¹⁵ In many studies in the literature,¹⁶⁻¹⁸ a significant reduction in tumor weight and size was observed in mice treated with CYC. In the study published by Sun et al.,¹⁶ a significant decrease in protein and mRNA levels of MMP-9 was also revealed in CYC groups. Another report showed that MMP-2 was up-regulated and TIMP-2, an inhibitor of MMP-2, was down-regulated in the breast cancer cell line with CMF (100 mg/kg cyclophosphamide, 50 mg/kg methotrexate, 100 mg/kg 5-fluorouracil) combined therapy.¹⁹ In our study, the effects of 56.51 $\mu\text{mol/L}$ CYC concentration on the expression levels of MMPs in osteosarcoma SaOs2 cells were examined.

Despite all these study reports, some studies emphasize that CYC contributes to the metastasis process with the synergistic effect of MMPs and some proteins create confusion.

For instance, in a study by Man et al.,²⁰ lung and liver tissues from CYC-treated mice expressed high levels of MMP-2, while tissues from untreated mice expressed high levels of the MMP inhibitor TIMP2. As a result of these findings, the researchers emphasized that CYC may be associated with the secretion of some metastasis proteases.

Hung et al.²¹ stated that CYC could increase the metastasis pathway in breast cancer. Hung and team evaluated the metastasis outcomes of CYC in cancer cells and its association with the cancer metastasis marker chemokine receptor 4 (CXCR4). The result of these evaluations showed that increasing CYC concentrations in breast cancer cells induce CXCR4 expression and thus facilitate cell migration. Also, the expression of MMP-9 was elevated in cells treated with CYC.

Zhang et al.²² also stated in their study that CYC increased MMP-9 levels. They studied the effect of CYC on kidney tissue in rats with diabetes. As a result, they showed that the expression of TGF- β 1 was decreased, but the level of MMP-9 increased.

Izdebska et al.²³ observed that CYC could increase MMP-9 expression. In addition, the researchers observed that the administration of CYC alone did not result in a statistically significant anti-tumor effect. In the study, it was emphasized that if the treatment is used together with an agent targeting MMP-9, it may be more effective for CYC treatments.

Although there are studies examining the anticarcinogenic effects of CYC in the literature, studies on MMP-2 and MMP-9, which are the precursors of metastatic markers, are contradictory. The increased metastasis results of CYC, which is widely used for cancer treatment, in some cancer cells are troubling. In our study, in which we investigated the effects of CYC on Saos-2 cells, an immunocytochemical method was used to determine the expression levels of MMP-2 and MMP-9 proteins in cell cultures. Despite conflicting study findings in the literature, we confirmed the antimetastatic effects of 56.51 $\mu\text{mol/L}$ CYC concentration in osteosarcoma Saos-2 cells with reduced expression of MMP-2 and MMP-9. A statistically significant reduction in the expression of MMPs was observed in CYC-treated cells, especially at the 24- and 48-hour periods.

In conclusion, in our study, it was determined that CYC application to Saos-2 cells significantly reduced the expression levels of proteins that play a role in tumorigenesis, such as MMP-2 and MMP-9. The results of this study will shed light on the molecular studies necessary to cope with cancer and will enable the development of current treatment approaches.

Conflict of Interest

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

Acknowledgments

This work was supported by the Scientific Researches Project Unit at Kirsehir Ahi Evran University [grant number TIP.A4.20.002].

Ethics Committee Permission

Ethics committee approval is not required for the study.

Authors' Contributions

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

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Koutsogiannouli E, Papavassiliou AG, Papanikolaou NA. Complexity in cancer biology: is systems biology the answer? *Cancer Med.* 2013;2(2):164-177.
3. Yokota J. Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis.* 2000;21(3):497-503.
4. Ram Kumar RM, Boro A, Fuchs B. Involvement and clinical aspects of microRNA in osteosarcoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(6):877.
5. Pautke C, Schieker M, Tischer T, et al. Characterization of osteosarcoma cell lines MG-63, Saos-2 and U-2 OS in comparison to human osteoblasts. *Anticancer Res.* 2004;24(6):3743-3748.
6. Coggins PR, Ravdin RG, Eisman SH. Clinical evaluation of a new alkylating agent: Cytosin (cyclophosphamide). *Cancer.* 1960;13(6):1254-1260.
7. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer.* 1977;39(4):1403-1409.
8. Messerschmitt PJ, Garcia RM, Abdul-Karim FW, Greenfield EM, Getty PJ. Osteosarcoma. *JAAOS- J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17(8):515-527.
9. Lindsey BA, Markel JE, Kleinerman ES. Osteosarcoma overview. *Rheumatol Ther.* 2017;4(1): 25-43.
10. Lopez SG, Luderer U. Effects of cyclophosphamide and buthionine sulfoximine on ovarian glutathione and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2004;36(11):1366-1377.
11. Kawabata TT, Chapman MY, Dong-Hyun K, Stevens WD, Holsapple MP. Mechanisms of in vitro immunosuppression by hepatocyte-generated cyclophosphamide metabolites and 4-hydroperoxy cyclophosphamide. *Biochem. Pharmacol.* 1990;40(5): 927-935.
12. Singh N, Nigam M, Ranjan V, et al. Resveratrol as an adjunct therapy in cyclophosphamide-treated MCF-7 cells and breast tumor explants. *Cancer Sci.* 2011;102(5):1059-1067.
13. Sliwowska I, Kopczyński Z. Zymography--method for quantitation of activity on gelatinase A (pro-MMP-2, 72 kDa) and gelatinase B (pro-MMP-9, 92 kDa) in serum of patients with breast cancer. *Wiad. Lek.* 2007;60(5-6):241-247.
14. Wu ZS, Wu Q, Yang JH, et al. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer. *Int. J. Cancer Res.* 2008;122(9):2050-2056.
15. Provatopoulou X, Gounaris A, Kalogera E, et al. Circulating levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and their complex MMP-9/NGAL in breast cancer disease. *BMC cancer.* 2009;9(1):1-7.
16. Sun Z, Yzu T, Chen J, et al. Effects of ulinastatin and cyclophosphamide on the growth of xenograft breast cancer and expression of CXC chemokine receptor 4 and matrix metalloproteinase-9 in cancers. *Int. J. Med. Res.* 2010;38(3):967-976.
17. Guo H, Ge Y, Li X, et al. Targeting the CXCR4/CXCL12 axis with the peptide antagonist E5 to inhibit breast tumor progression. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2017;2(1):1-8.
18. Qin Y, Zhang Q, Lee S, et al. Doxycycline reverses epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses the proliferation and metastasis of lung cancer cells. *Oncotarget.* 2015;6(38):40667.
19. Paulus P, Stanley ER, Schäfer R, Abraham D, Aharinejad S. Colony-stimulating factor-1 antibody reverses chemoresistance in human MCF-7 breast cancer xenografts. *Cancer Res.* 2006;66(8):4349-4356.
20. Man S, Zhang Y, Gao W, Yan L, Ma C. Cyclophosphamide promotes pulmonary metastasis on mouse lung adenocarcinoma. *Clin. Exp. Metastasis.* 2008;25(8):855-864.
21. Hung CM, Hsu YC, Chen TY, Chang CC, Lee MJ. Cyclophosphamide promotes breast cancer cell migration through CXCR4 and matrix metalloproteinases. *Cell Biol. Int.* 2017;41(3):345-352.
22. Zhang Y, Wu G, Hu X, Zhang J. Effect of Cyclophosphamide on Expression of MMP-9 and TGF-β1 in Renal Tissue of Rats with Diabetes Mellitus. *Cell Biochem. Biophys.* 2015;72(2):399-403.
23. Izdebska M, Zielińska W, Krajewski A, et al. Downregulation of MMP-9 enhances the anti-migratory effect of cyclophosphamide in MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cell lines. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(23):12783.

Hasta Beklentileri Memnuniyet ve Fonksiyonel Sonuçlarını Etkiler Mi?: Sistemik Derleme

Do the Patient Expectations Affect Their Satisfaction and Functional Outcomes?: A Systematic Review

Arzu TAT ÇATAL¹  Fatma CEBECİ¹ 

ÖZ

Amaç: Bu sistemik derlemenin amacı hastaların lomber omurga cerrahisinden beklentileri ile ameliyat sonrası memnuniyet ve fonksiyonel sonuçları arasındaki ilişkileri değerlendiren araştırmaları sistemik olarak incelemektir.

Araçlar ve Yöntem: 02 Mayıs-15 Mayıs 2019 tarihleri arasında İngilizce anahtar kelimeler ile Pubmed, CINAHL, Cochrane Central, Science Direct, Scopus ve Web of Science, Türkçe anahtar kelimeler ile de ULAKBİM Ulusal Veri Tabanları tarandı. Taramalar sonucunda ulaşılan 1250 araştırmanın 13'ü dahil etme kriterlerini karşıladı.

Bulgular: Hastaların beklentileri ile memnuniyet ve fonksiyonel sonuçları arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte tam tersini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur. Ancak genel sağlık, bel ve bacak ağrısı, aktivite ve iyileşme için olumlu beklentileri olan hastaların memnuniyetlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Olumlu beklentilerin ameliyat sonrası memnuniyet ve fonksiyonel sonuç ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar ağırlıktadır.

Sonuç: Bu sistemik derleme sonucunda ameliyat öncesindeki beklentilerin ameliyat sonrası memnuniyet ve fonksiyonel sonuçları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hastaların beklentileri ile gerçek durum arasındaki açığın kapatılması klinik sonuçların iyileştirilmesi, memnuniyetin artırılması ve hasta şikayetlerinin azaltılması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: beklenti; hasta memnuniyeti; omurga; sonuç

ABSTRACT

Purpose: In this systematic review, it was aimed to systematically examine the studies that evaluate the relationship between patients' expectations from lumbar spinal surgery and postoperative satisfaction and/or functional results.

Materials and Methods: The databases, which were Pubmed, CINAHL, Cochrane Central, Science Direct, Scopus, and Web of Science, were scanned using keywords in English, and ULAKBİM National Databases were scanned using keywords in Turkish between 2nd May and 15th May 2019. Of the 1250 studies, 13 studies met the inclusion criteria.

Results: Although some reports claim a relationship between patients' expectations and satisfaction and functional results, there are also others emphasizing the opposite. However, patients with positive expectations of their general state of health, lower back and leg pain, activity, and recovery also had higher satisfaction levels. Most studies indicate that positive expectations are significantly related to postoperative satisfaction and functional results.

Conclusion: As a result of this systematic review, it was seen that preoperative expectations were associated with postoperative satisfaction and functional results. Closing the gap between the expectations of the patients and the actual outcomes is important for improving clinical results, increasing satisfaction, and reducing patient complaints.

Keywords: expectation; outcome; patient satisfaction; spine

Gönderilme tarihi: 11.11.2021; Kabul edilme tarihi: 14.09.2022

¹ Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Fatma Cebeci, Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye.
e-posta: fcebeci@akdeniz.edu.tr

Makaleye atf için: Tat Çatal A, Cebeci F. Hasta beklentileri memnuniyet ve fonksiyonel sonuçlarını etkiler mi?: sistemik derleme. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):75-82. DOI: 10.46332/aemj.1022193

GİRİŞ

Cerrahi girişim planlanan hastaların beklentilerinin ele alınması ve objektif bir bakış açısı ile gerçek durumun yansıtılması bakımın bireyselleştirilmesi bağlamında son derece önemlidir. Son yıllarda sağlık kuruluşları bireysel ihtiyaçları daha iyi ele almak ve bakım kalitesini artırmak için hasta merkezli bakım sağlamaya odaklanmaktadır. Hastanın bakımla ilgili beklentilerini anlamak, sağlık hizmetinin kalitesini değerlendirmede önemli bir bileşen haline gelmiştir.¹ Toplumda omurga ile ilgili defektler ve tedavi masrafları artmaktadır. Bu durum omurga cerrahisine yönelik araştırmalara olan ihtiyacı arttırmaktadır. Hastaların ameliyatın yararına ilişkin algısı ve genel hasta memnuniyeti, ameliyatın başarısı için önemli ölçütler olarak kabul edilmektedir.² Sağlık bakım kalitesinin önemli bir bileşeni olarak hasta memnuniyeti hasta beklentileri ile ilişkilidir.³ Hastaların semptom veya fonksiyonlarına yönelik ameliyat sonrası sonuçları ile ilgili hasta tercihlerini ifade eden ameliyat öncesi beklentiler, omurga cerrahisinde de hasta memnuniyetinin önemli bir belirleyicisidir.² Sağlık Hizmetleri Araştırma ve Kalite Ajansı (Agency for Healthcare Research and Quality-AHRQ) hasta memnuniyetini, hasta güvenliğine ilişkin faktörler arasında sıralamaktadır.⁴ Ülkemizde de sağlık hizmet kalitesinin artırılması amacı ile hasta memnuniyeti rutin değerlendirmeler arasında yer almaktadır.^{5,6} Hasta memnuniyetine ilişkin kanıtlar, hastanın endişelerini anlamak, hasta güvenliğini sağlamak, kaliteli bakım ortamı oluşturmak ve olası malpraktis iddialarını ortadan kaldırmak için kritik öneme sahiptir.^{7,8} Poulos ve ark.⁹ hasta memnuniyet oranları ve tıbbi malpraktis davaları arasında ters bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Ameliyat sonrası hastalar tarafından bildirilen memnuniyet ve fonksiyonel sonuçlar, başarılı bakımın anlamlı ve geçerli ölçütleri olarak giderek daha fazla kabul görmektedir.¹⁰ Hastalar spinal cerrahiye, büyük ölçüde belirli semptomları iyileştirme, mevcut fonksiyonel sınırlamaları hafifletme ve genel yaşam kalitesini artırma beklentilerine göre kararlar verirler. Bu nedenle, hastaların ameliyat öncesi tedaviden beklentilerinin ameliyat sonrası memnuniyet ve fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkisini anlamak önemlidir.¹¹ Ameliyattan önce gerçekçi olmayan ve çok yüksek beklentileri olan hastalar, ameliyattan

sonra olumsuz sonuçlar yaşayabilirler.¹² Yapılan çalışmalar, hastaların beklentilerinin lomber omurga cerrahisinde ameliyat sonrası memnuniyet ve fonksiyonel sonuç ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^{2,11} Bu çalışmalar aynı zamanda ameliyat öncesi ağrı ile ilgili beklentilerin ele alındığını ve gerçekçi beklentiler hakkında bilgilendirmenin önemini vurgulamaktadır. Hastaların ameliyat öncesinde, semptomlarda iyileşme, fonksiyonel kısıtlamalarda hafifleme ve genel yaşam kalitelerinde artma gibi beklentileri olmaktadır. Cerrahi öncesi beklentiler ile cerrahi sonrası memnuniyeti etkileyen bir çok faktör olduğu bilinmektedir.¹³ Hastaların omurga cerrahisi için ameliyat öncesi beklentilerinin belirlenmesi, hasta eğitimi ve bilinçli karar verme açısından önemli çıkarımlara sahiptir. Lomber omurga cerrahisi geçirecek hastaların ameliyattan beklentileri ile ameliyat sonrası memnuniyetleri arasındaki belirsizlikleri azaltmak ve yönetmek gerekmektedir. Çalışmamız, hastaların omurga cerrahisinden beklentileri ile memnuniyetsizliklerinin resmi şikayetler ve malpraktis davalarına dönüşmesini önlemek için de fırsatlar sunabilir. Bu sistematik derlemenin amacı hastaların lomber omurga cerrahisinden beklentileri ile ameliyat sonrası memnuniyet ve fonksiyonel sonuçları arasındaki ilişkilerin incelenmesidir. Araştırma sorusu: Hastaların lomber omurga cerrahisinden beklentileri, ameliyat sonrası memnuniyetlerini ve fonksiyonel sonuçlarını etkiler mi?

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Araştırma Tasarımı

Çalışmanın verileri 1 Mart 2019 ile 15 Mayıs 2019 tarihleri arasında taranmıştır. Çalışmada İngilizce anahtar kelimeler kullanılarak Pubmed, CINAHL, Cochrane Central, Science Direct, Scopus ve Web of Science; Türkçe anahtar kelimeler ile de ULAKBİM veri tabanlarında tarama yapılmıştır. Literatür taramasında yıl sınırlaması yapılmamıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda Ocak 1975 ile 2 Mayıs 2019 tarihleri arasında yayınlanan ve dahil edilme kriterlerine uyan 13 makale incelenmiştir. Türkçe makaleye ulaşılamamıştır.

Anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MeSH)"e uygun olarak belirlenmiş ve kombinasyonlar oluşturularak tarama yapılmıştır (Tablo 1). Tarama Boolean operatö-

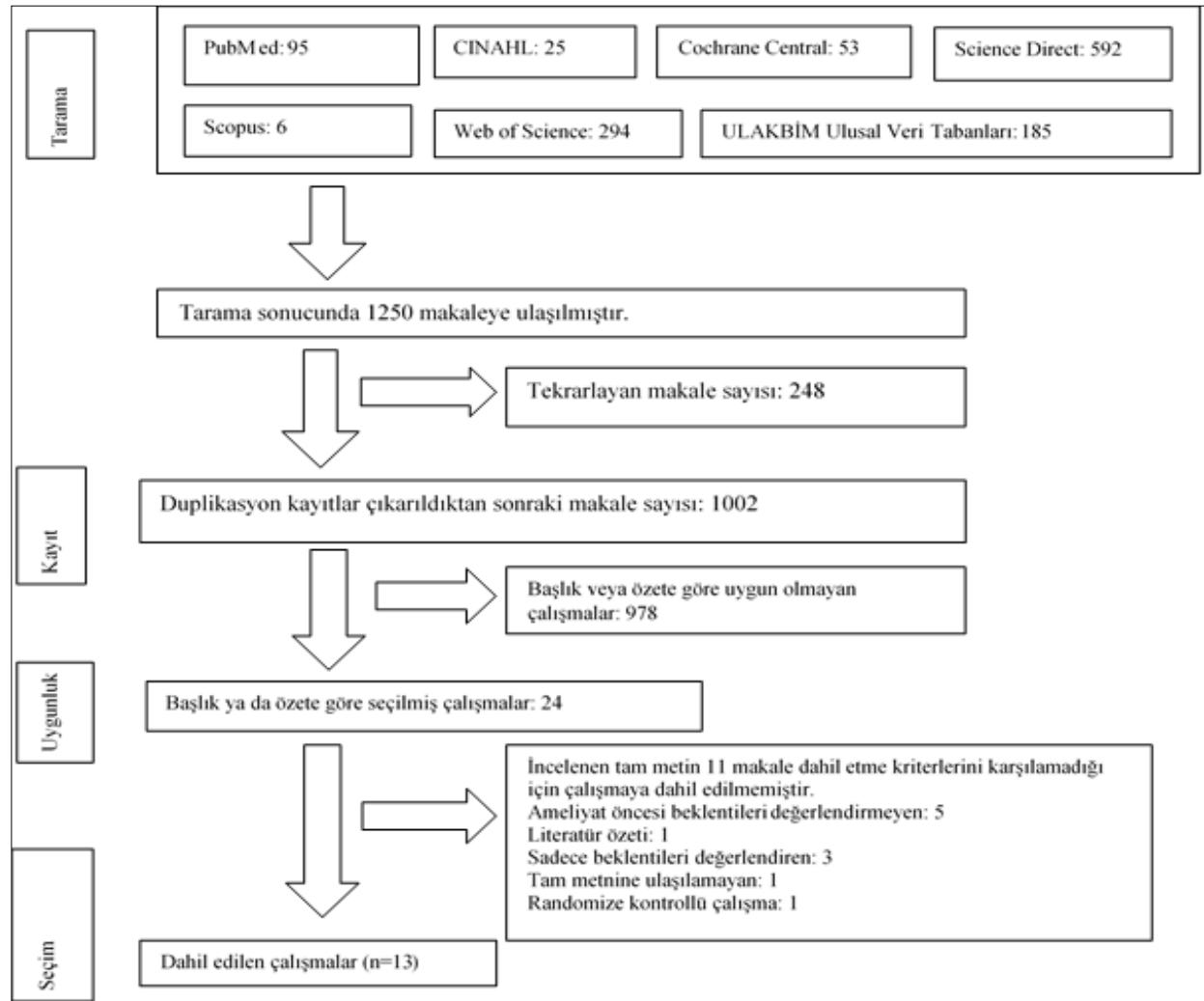
rü olan “AND” ve “OR” kelimeleri, Türkçe olarak “VE” “VEYA” kombinasyonları yapılarak tanımlanmıştır. Çalışmada dahil etme kriterlerini karşılayan tüm prospektif ve retrospektif Kohort çalışmalarını tanımlamak amaçlanmıştır.

Tablo 1. Taramada kullanılan anahtar kelimeler

Anahtar Kelimeler	MeSH karşılığı
“Lumbar Spine Surgery”	-
“Spinal Stenosis”	“Spinal Stenosis”
“Intervertebral Disc Degeneration”	“Intervertebral Disk Displacement”
“Spinal Fusion”	“Laminectomy”
“Spinal Diseases”	“Spinal Diseases”
“Preoperative Expectations”	-
“Patient Satisfaction”	“Patient Acceptance of Health Care”
“Functional Outcome”	-

Çalışmaya lomber omurga cerrahisi geçiren yetişkin hastalar ile yapılan, ameliyat öncesi beklentiler ile ameliyat sonrası memnuniyet ve/veya fonksiyonel sonuçları değerlendiren orijinal araştırmalar dahil edilmiştir. 18 yaş altı, lomber omurga cerrahisi dışında omurga ameliyatı geçiren, ameliyat öncesi beklentileri değerlendirmeyen, Türkçe ve İngilizce dışında yazılmış, literatür tarama ve tam metnine ulaşılamayan makaleler çalışma dışında bırakılmıştır.

İlk tarama sonucunda 1250 makaleye ulaşılmıştır. Çalışmalar dahil etme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirildiğinde 24 makale tespit edilmiştir. Bu makaleler tam metin olarak incelendiğinde çalışmaya İngilizce dilinde yazılmış 13 makale dahil edilmiştir (Şekil 1). Çalışmaların tarama, seçim, kalite değerlendirme ve veri çıkarma işlemleri iki araştırmacı tarafından bağımsız incelenmiş, görüş farklılığının ortaya çıktığı durumlarda tartışılarak uzlaşmaya varılmıştır.



Şekil 1. PRISMA akış şeması

Dahil Edilen Çalışmaların Kalite Değerlendirmesi

Çalışmaların kalite değerlendirmeleri Johanna Briggs Enstitüsü Kohort çalışmaları için kontrol listesi (2017)'ne göre değerlendirilmiştir (Tablo 2).¹⁴ Değerlendirme listesi 11 maddeden oluşmaktadır. Her kriter "Evet (yerine getirilmiş), Hayır (yerine getirilmemiş), U (uygulanamaz), B (bilinmeyen)" olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar değerlendirilirken toplam geçerli kriterlere bölünen

toplam pozitif kriterler referans alınmıştır. Çalışmaların kalite puanları %77 ile %100 arasında değişmiştir. Yedi çalışmada tüm maddeler eksiksiz olarak değerlendirilmiştir.¹⁵⁻¹⁷

Tablo 2. Çalışmaların kalite değerlendirmesi*

Değişkenler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Toplam Puan	Toplam Puan %
De Groot, 1999	-	B	B	B	B	+	+	+	+	+	+	6/7	85
Gepstein et al., 2006	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	9/11	81
Johansson et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	11/11	100
Lee et al., 2017	+	B	B	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9	100
Lutz et al., 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	11/11	100
Mancuso et al., 2016	-	B	B	+	+	+	+	+	+	+	+	8/9	88
Mancuso et al., 2017	+	B	B	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9	100
Mannion et al., 2009	+	B	B	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9	100
McGregor et al., 2013	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	11/11	100
Soriano et al., 2010	+	B	B	-	-	+	+	+	+	+	+	7/9	77
Soroceanu et al., 2012	-	B	B	+	+	+	+	+	+	+	+	8/9	88
Toyone et al., 2005	+	B	B	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9	100
Yee et al., 2008	-	B	B	+	+	+	+	+	+	+	+	8/9	88

*Makaleler, kalite değerlendirme listesinin her bir kriterine göre gözden geçirilmiştir. Yerine getirilmiş kriterler "+"; yerine getirilmemiş kriterler "-"; uygulanamaz "U" veya bilinmeyen "B" olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR**Çalışma Özellikleri**

Bu bölümde çalışmaya dahil edilen makalelerin özelliklerinden bahsedilmiştir (Ek dosya Tablo 3). İncelenen çalışmalar en az 59,¹⁵ en fazla 422¹⁸ hasta ile yürütülmüştür. Takip süreleri ise 3 ay^{19,20} ile 24 ay^{15,18,21-23} arasında değişmektedir. Bir çalışmada ise retrospektif kohortların ortalama takipleri (41.6 ay) bildirilmiştir.¹³ Yapılan ameliyatlarda diskektomi,^{15-17,19,23} dekompresyon,^{12-13,17,19,21,24-25} füzyon^{12,19-21,25} ve laminatomidir.²³ İki çalışmada yapılan ameliyat belirtilmemiştir.^{18,22}

Ameliyat Öncesi Beklentiler

Ameliyat öncesinde en sık değerlendirilen beklentilerin bel ve bacak ağrısı,^{12,17,19,21,23-24} ameliyat sonrasında ise genel sağlık ile ilgili beklentiler^{13,18,20,25} işe dönüş^{12,15,19} ve iyileşme oranı^{16,19,22} olduğu görülmüştür. Ameliyat öncesi beklentiler açık uçlu sorular, 100mm Vizüel Analog Skala (VAS) ve çoklu likert ölçekler kullanılarak ölçülmüştür. Sekiz çalışmada dört veya daha fazla puanlı ölçekler uygulanmış,^{12,16,19-24} bir çalışmada ikili likert ölçek kullanılmış¹³ diğer bir çalışmada ise VAS kullanılmıştır.¹⁷ İki çalışmanın soruları açık uçludur,^{15,25} bir çalışmada beklentiler yüz yüze sorulmuştur.¹⁸

Ameliyat Sonrası Memnuniyet

Memnuniyet çoklu likert ölçekler, VAS ve MODEMS memnuniyet anketi kullanılarak ölçülmüştür. Yedi çalış-

mada memnuniyet, spesifik semptomlar üzerinden değerlendirilmiştir.^{12,16,17,19-21,24} İki çalışma genel memnuniyeti değerlendirirken,^{13,23} dört çalışmada memnuniyet değerlendirilmemiştir.^{15,18,22,25}

Fonksiyonel Sonuç

En sık değerlendirilen fonksiyonel sonuçlar bel ve bacak ağrısı olmuştur. İki çalışmada yürüme mesafesi değerlendirilmiştir.^{13,23} Sekiz çalışmada VAS kullanılarak ağrı değerlendirmesi yapılmıştır. Oswestry disabilite indeksi (ODİ)^{12,15,18,20-22,25} ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeği^{12,16,20,23} içeren yedi fonksiyonel sonuç aracı kullanılmıştır. Kullanılan diğer fonksiyonel sonuç araçları: EuroQol 5D,¹⁷ Barthel indeksi,¹³ Roland-Morris disabilite indeksi^{16,23,24} ve SF-12 yaşam kalitesi ölçeğidir.²³

Ameliyat Öncesi Beklentiler ile Ameliyat Sonrası Memnuniyet Arasındaki İlişki

Ameliyat öncesi beklentileri yüksek olan^{12,13,16} ve beklentileri karşılanan hastaların^{20,21,23} memnuniyet düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Bir çalışmada ameliyattan sonra bacak ya da bel ağrılarının ortadan kalkması beklentisi ile memnuniyet arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu,¹⁹ iki çalışmada ise anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir.^{17,23} Yürüme beklentisiyle 24 aylık yürüme performansı ve memnuniyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.²³

Genel sağlık ile ilgili beklentiler ve memnuniyet arasında pozitif korelasyon olduğunu bildiren^{13,23} ve ilişki olmadığını belirten^{16,23} çalışmalar bulunmaktadır. Diskektomi ve dekompresyon yapılan hastaları takip eden bir çalışmada sadece diskektomi grubu için 24 aylık memnuniyetle, genel sağlık arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.²³ McGregor ve ark.¹⁷ ameliyattan yüksek beklentisi olan hastaların %74'ünün memnun kaldıklarını belirtmişlerdir. Bir diğer çalışmada ise hastaların %52'si, ameliyat sonuçları ile ev ve iş yerindeki fiziksel kapasitelerinden memnuniyet belirtmişlerdir.¹⁸ İyileşme beklentileri farklı olan hastaların işe dönüş ile hayal kırıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.¹⁹ Hastaların Lomber Omurga Cerrahisinden sonra iyileşme beklentileri ile memnuniyet arasındaki ilişkinin aylara göre farklılık gösterdiği de görülmüştür. İyileşme beklentileri ile memnuniyetin arasında üçüncü¹⁹ ve 24. aylarda anlamlı korelas-

yon göstermeyen,²³ ancak 19 ve 24. aylarda anlamlı bir ilişki saptanan çalışmalar mevcuttur.¹⁶

Ameliyat Öncesi Beklentiler ile Fonksiyonel Sonuçlar Arasındaki İlişki

Genel sağlık ile ilgili beklentiler ile bacak ağrısında azalma ve yaşam kalitesinin fiziksel boyutunda artış arasında ilişki olduğu görülmüştür.²⁵ Genel fiziksel kapasite beklentisi ile ameliyat sonrası Roland-Morris disabilite indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.²⁴ Mannion ve ark.²⁴ hastaların ameliyat öncesi beklentilerinin bir çok alanda (%29-49 oranlarında) karşılanmadığını bulmuşlardır. Ayrıca, bacakta uyuşuklukta beklenen iyileşme, normal aktiviteler ve ameliyat sonrası Roland Morris disabilite indeksi ile iyileşme beklentisi arasında bir ilişki de bulunmamıştır.¹⁶

Ameliyat öncesi iyimser beklentileri olan hastaların ameliyat sonrası bacak ağrısı ve ODİ skorlarının daha iyi olduğu²⁵ ve olumlu beklentilere sahip hastaların daha fazla iyileşme gösterdiği saptanmıştır.¹⁶ Ameliyat öncesi beklentileri yüksek olan hastaların yaşam kalitesi fiziksel alan skorlarının daha iyi olduğu görülmüştür.^{12,23} Beklentileri karşılanmayan hastaların yaşam kalitesi ve ODİ skorlarının daha az düzeldiği^{12,23} ve ameliyat sonrası ağrıda daha az iyileşme olduğu belirtilirken,¹⁶ beklentileri yüksek düzeyde karşılanan hastaların ise fonksiyonel sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir.²⁰

Ameliyat öncesi beklentiler ile ameliyat sonrası fonksiyonel sonuçlar^{13,24} ve ağrı²³ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ağrı ile ilgili olarak, De Groot ve ark.¹⁹ bel ve bacak ağrısı beklentileri yüksek olan hastaların ağrı skorlarının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. McGregor ve ark.'nın çalışmasında,¹⁷ ameliyattan sonra altıncı hafta, altı ve 12. aydaki sonuçları ile bel ve bacak ağrısı beklentileri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bir çalışmada ise, ameliyattan iki yıl sonra hastaların çoğunun bel ve bacak ağrılarının beklediklerinden daha az iyileştiği belirlenmiştir.¹⁸ Johansson ve ark.¹⁵ ameliyattan üç ay sonra işe dönme beklentileri yüksek olan hastalarda, ameliyattan sonra ağrı şiddeti ve yeti kaybı için anlamlı öngörü olduğunu belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

Sağlık hizmet kalitesini artırmak, risk ve maliyeti azaltmak için hizmetlerin optimize edilmesi gerekmektedir. Sunulan sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesinde hastaların memnuniyetleri ve hizmete ilişkin algılarının önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir.²⁶ Sağlık hizmeti yöneticileri hasta memnuniyetini değerlendirmeli ve hastaların sesini, sağlık hizmetlerini iyileştirmek için değerli bir bilgi kaynağı olarak görmelidir. Hastaların gerçekçi olmayan beklentileri ve sonuçta ortaya çıkan memnuniyetsizlik hastaların şikayet nedenleri arasında yer almaktadır.²⁷ Ameliyatın olası komplikasyonlarının gerçekçi bir değerlendirme ile paylaşılması ameliyat öncesi aydınlatılmış onanın ayrılmaz bir parçasıdır. Olası faydaların ve potansiyel risklerin tanımı, hastanın başarı ve başarısızlık algılarını kalibre etmeye hizmet eder ve uygun beklentileri saptama fırsatı sunar.¹¹ Tıbbi bakımlarından memnuniyetleri yüksek olan hastaların uzun dönem sonuçlarının daha iyi olduğu bilinmektedir.²⁸ Memnun hastalar tedavi süreçleri ile daha uyumludur, sağlık çalışanları ile kalıcı ilişkiler geliştirirler, yeni belirti ve bulgu durumunda hemen başvurmaya daha yatkındırlar. Ayrıca hastaların memnuniyetlerindeki artış tıbbi hata davalarında azaltmaktadır. Uygulanan ameliyat sonunda ameliyat öncesi beklentiler ile memnuniyet ve fonksiyonel sonuçlar arasında ilişki kurulmasına ihtiyaç vardır.

Omurga cerrahisi geçiren hastalarda ameliyat öncesi beklentiler ile ameliyat sonrası fonksiyonel sonuç ve memnuniyet arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildiren iki sistematik derleme mevcuttur.^{2,11} Ancak bu çalışmada farklı veri tabanları taranmış ve bu iki çalışmada ele alınmayan makalelerde sistematik derlemeye dahil edilmiştir.

LDH nedeniyle ameliyat geçiren hastaların ameliyat öncesi süreçte, bel, bacak ağrısının ortadan kalkması, kişisel bakımını yapabilme ve işe dönüş gibi birçok alanda iyileşme beklentisi vardır.²⁹ Bu sistematik derlemeye dahil edilen çalışmalarda da çoğunlukla değerlendirilen beklentiler bel ve bacak ağrısı, genel sağlık ile ilgili beklentiler, işe dönüş ve iyileşme oranlarıdır. Yoo ve ark.'nın çalışmasında²⁹ hastaların beklentilerinin gerçek sonuçları ile karşılaştırıldığında sonuç ölçütlerinin hiçbirini

çin beklenenden daha iyi ameliyat sonrası sonuç raporlanmamıştır. Gerçek hasta sonuçları ile hasta memnuniyeti arasında ise güçlü bir ilişki saptanmıştır.

İncelenen çalışmaların çoğunluğunun sonucunda, ameliyat öncesi beklentileri yüksek olan ve beklentileri karşılanan hastaların memnuniyet düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Genel olarak, lomber cerrahide, genel sağlık, aktivite ve iyileşme beklentileri ile memnuniyet pozitif yönde ilişkili görülmektedir. Aktivite ve iyileşme beklentilerinin, altı ay ve daha sonraki dönemlerde memnuniyetle pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ağrı beklentileri ve memnuniyet ilişkisinin, sonuçlardaki heterojenlik nedeniyle belirlenmesi güçtür. Ancak ağrının, altı aydan önceki ve 24 aydan sonraki zaman noktalarında, memnuniyetle pozitif korelasyon gösterdiği, ancak önemsiz olduğu belirtilmiştir. Literatürde ameliyat öncesi beklentilerin etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yüksek beklentilerin daha yüksek memnuniyet düzeyleri ile ilişkili olduğunu^{30,31} bildiren çalışmalar ile tam tersini vurgulayan araştırma sonuçları mevcuttur.³²⁻³³ Bu sistematik derlemenin sonuçları da literatür ile benzer şekilde çelişkili sonuçlar göstermektedir. Konuya ilişkin daha fazla ve yüksek katılımlı çalışmaların yapılması çelişkilerin ortadan kaldırılmasında yararlı olabilir.

LDH nedeniyle tedavi edilen hastalarda beklentilerin yüksekliği ile ameliyat sonrası memnuniyet/fonksiyonel sonuçlar arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmektedir. Ameliyat öncesinde beklentileri yüksek olan hastaların ameliyat sonrası memnuniyetlerinin de arttığı görülmüştür.^{12,13,16} Genel sağlık ile ilgili beklentilerin, yaşam kalitesi ve fonksiyonlar açısından ameliyat sonrası sonuçlar ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Kas fonksiyonu, duyarlılığı ve işe dönüş beklentileri fonksiyonel sonuçlar ile pozitif yönde ilişkilidir. Yapılan bir sistematik derlemede araştırmacılar, olumlu beklentilerin kısa süreli ameliyat sonrası fonksiyonel sonuç ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.² Yapılan başka bir çalışmada ise hastaların ameliyat öncesi beklentileri ile cerrahi sonuçtan memnuniyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.³¹ Hastaların ameliyat sonrası memnun olmalarının en önemli göstergesinin ameliyat öncesi beklentiden veya

beklenen sonucun karşılanma derecesinden ziyade gerçek sonuç olabilmektedir. Ameliyat sonrası gerçek sonuçlar ile hasta memnuniyeti arasında güçlü korelasyon gösterilmiştir.²⁹

Hastaların lomber omurga cerrahisi geçirmesinin temel nedenlerinden biri ağrının hafifletilmesidir. Ancak, hastaların etiyojileri, semptomları, şikayet süreleri, tıbbi ve cerrahi öyküleri farklı olduğundan semptomlarında görülen rahatlama farkları farklı olabilmektedir. Bu nedenle hastaların durumlarının bireysel olarak ele alınması objektif bir beklenti edinebilmeleri için gereklidir. Lomber omurga cerrahisinde ağrıdan kurtulmada, beklentilerinin memnuniyet ve fonksiyonel sonuç üzerindeki etkisini anlamak önemlidir.² Rönnberg ve ark.³⁴ ameliyat sonrası ağrı kontrolü ile ilgili artan beklentilerin memnuniyeti düşürdüğünü, ameliyat sonrası fonksiyonla ilgili artan beklentilerin ise daha yüksek memnuniyete yol açtığını bulmuşlardır. Bu sistematik derlemeye dahil edilen bir çalışmada bel ve bacak ağrısı beklentileri yüksek olan hastaların ağrı skorlarının daha yüksek olduğu,¹⁹ bir diğer çalışmada ise ameliyattan altı hafta, altı ay ve 12. ayda bel ve bacak ağrısı beklentisi ile fonksiyonel sonuçlar arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.¹⁷

Yapılan çalışmalarda, lomber omurga cerrahisinde hastaların ameliyattan önceki beklentilerinin, ameliyat sonrası memnuniyet ve fonksiyonel sonuç ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^{2,11} Bu sistematik derleme sonucu da daha önce yapılan sistematik derleme sonuçları ile benzerdir. Ameliyat geçiren hastaların beklentilerini karşılamak ve memnuniyeti sağlamak önemli sonuçlardır. Ancak bu öznel değişkenlerin nesnel olarak değerlendirilmesi ve yorumlanması zordur. Geçerli ve güvenilir ölçüm araçları kullanılarak geniş ölçekli çalışmalar yapmak konunun önemini ortaya koymak açısından önemlidir. Beklentilerin ölçülmesi gerçekçi olmayan beklentileri belirleyebilir ve danışmanlara yol gösterebilir.

Çalışmalarda demografik özellikler, cerrahi endikasyonlar, ameliyat türü, operasyon düzeyi ve takip süresi açısından farklılıklar olması sonuçların genellemesini zorlaştırmaktadır. Araştırmalarda, beklentilerin, memnuniyetin ve işlevsel sonuçların, çoktan seçmeli ve açık uçlu sorular da dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle incelenmiş olması da sınırlılık olarak düşünülebilir. Türkçe

yayına ulaşılamaması ve sadece İngilizce makalelerin dahil edilmiş olması da çalışmanın sınırlılığı olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, bu sistematik derlemede hastalar arasındaki heterojenlik, cerrahi endikasyonlar, değerlendirme ve ölçüm yöntemlerinden kaynaklanan sınırlılıklara rağmen genel olarak yüksek ameliyat öncesi beklentilerin tutarlı bir şekilde yüksek memnuniyet ve ameliyat sonrası fonksiyonel sonuçlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ameliyat öncesinde hasta beklentilerinin değerlendirilmesi, beklenen ve gerçek arasındaki tutarsızlığı azaltmak açısından önemlidir. Yararları ve riskleri konusunda danışmanlık eğitimi verilmesi ve uygun beklentilerin oluşturulması hastaların ameliyatlarına bakış açısının şekillenmesine yardımcı olabilir ve memnuniyeti artırarak olası şikayetleri önleyebilir. Hastaların beklentilerinin değerlendirilmesinin, ameliyat öncesi rutin değerlendirmenin bir parçası olması gerekmektedir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmalarda beklenti, memnuniyet ve fonksiyonel sonuçların değerlendirilmesinde geçerli ve güvenilir araçların kullanılması ve ülkemizde de ameliyat öncesinde hasta beklentilerini değerlendiren çalışmaların yapılması önerilebilir.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Çalışma Sistematik Derleme olmasından dolayı etik kurul izni gerekmemektedir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: ATÇ, FC. Veri toplama/İşleme: ATÇ, FC. Veri analizi ve yorumlama: ATÇ, FC. Literatür taraması: ATÇ, FC. Yazım: ATÇ, FC.

KAYNAKÇA

1. Canizares M, Gleenie RA, Perruccio AV, et al. Patients' expectations of spine surgery for degenerative conditions: results from the Canadian Spine Outcomes and Research Network (CSORN). *Spine J.* 2020;20(3):399-408.
2. Ellis DJ, Mallozzi SS, Mathews JE, et al. The relationship between preoperative expectations and the

- short-term postoperative satisfaction and functional outcome in lumbar spine surgery: A systematic review. *Global Spine J.* 2015;5(5):436-452.
3. Chotai S, Sivaganesan A, Parker SL, McGirt MJ, Devin CJ. Patient-specific factors associated with dissatisfaction after elective surgery for degenerative spine diseases. *Neurosurgery.* 2015;77(2):157-163.
 4. Murray E. Improving and managing safe and quality care. In: Murray E, ed. *Nursing leadership and management for patient safety and quality care.* Philadelphia: FA. Davis Company; 2017:247-248.
 5. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Dairesi Başkanlığı. 2020. <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/Eklenti/40082/0/sks-gosterge-yonetimi-rehberi-15022021pdf.pdf/>. Erişim tarihi 10 Şubat, 2021.
 6. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Dairesi Başkanlığı. 2019. <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/TR-54210/saglikta-kalite-standartlari-sks-anket-uygulama-rehberi-yayimlandi.html/>. Erişim tarihi 10 Şubat, 2021.
 7. Murray E. Ethical and legal aspects. Murray E, editor. *Nursing leadership and management for patient safety and quality care.* Philadelphia: F. A. Davis Company; 2017:85-92.
 8. Scibilia JP. Patient dissatisfaction: Opportunity to improve quality, reduce risk. <https://www.aapublications.org/news/2019/10/22/law102219/>. Erişim tarihi 8 Şubat, 2021.
 9. Poulos GA, Brodell RT, Mostow EN. Improving quality and patient satisfaction in dermatology office practice. *Arch Dermatol.* 2008;144(2):263-265.
 10. Menendez JY, Omar NB, Chagoya G, et al. Patient Satisfaction in Spine Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Asian Spine J.* 2019;13(6):1047-1057.
 11. Witiw CD, Mansouri A, Mathieu F, Nassiri F, Badhiwala JH, Fessler RG. Exploring the expectation-actuality discrepancy: a systematic review of the impact of preoperative expectations on satisfaction and patient reported outcomes in spinal surgery. *Neurosurg Rev.* 2018;41(1):19-30.
 12. Yee A, Adjei N, Do J, Ford M, Finkelstein J. Do patient expectations of spinal surgery relate to functional outcome? *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(5):1154-1161.
 13. Gepstein R, Arinzon Z, Adunsky A, Folman Y. Decompression surgery for lumbar spinal stenosis in the elderly: preoperative expectations and postoperative satisfaction. *Spinal Cord.* 2006;44(7):427-431.
 14. Johanna Briggs Institute. Checklist for Cohort Studies 2017. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools/>. Erişim tarihi 10 Mart, 2020.
 15. Johansson AC, Ohrvik J, Soderlund A. Associations among pain, disability and psychosocial factors and the predictive value of expectations on returning to work in patients who undergo lumbar disc surgery. *Eur Spine J.* 2016;25(1):296-303.
 16. Lutz GK, Butzlaff ME, Atlas SJ, Keller RB, Singer DE, Deyo RA. The relation between expectations and outcomes in surgery for sciatica. *J Gen Intern Med.* 1999;14(12):740-744.
 17. McGregor AH, Doré CJ, Morris TP. An exploration of patients' expectation of and satisfaction with surgical outcome. *Eur Spine J.* 2013;22(12):2836-2844.
 18. Mancuso CA, Reid MC, Duculan R, Girardi FP. Improvement in Pain After Lumbar Spine Surgery: The Role of Preoperative Expectations of Pain Relief. *Clin J Pain.* 2017;33(2):93-98.
 19. De Groot KI, Boeke S, Passchier J. Preoperative expectations of pain and recovery in relation to postoperative disappointment in patients undergoing lumbar surgery. *Med Care.* 1999;37(2):149-156.
 20. Soroceanu A, Ching A, Abdu W, McGuire K. Relationship Between Preoperative Expectations, Satisfaction, and Functional Outcomes in Lumbar and Cervical Spine Surgery. *Spine.* 2012;37(2):E103-E108.
 21. Lee J, Kim HS, Shim KD, Park YS. The Effect of Anxiety, Depression, and Optimism on Postoperative Satisfaction and Clinical Outcomes in Lumbar Spinal Stenosis and Degenerative Spondylolisthesis Patients: Cohort Study. *Clin Orthop Surg.* 2017;9(2):177-183.
 22. Mancuso CA, Duculan R, Cammisia FP, et al. Fulfillment of patients' expectations of lumbar and cervical spine surgery. *Spine J.* 2016;16(10):1167-1174.
 23. Toyone T, Tanaka T, Kato D, et al. Patients' expectations and satisfaction in lumbar spine surgery. *Spine.* 2005;30(23):2689-2694.
 24. Mannion AF, Junge A, Elfering A, et al. Great Expectations Really the Novel Predictor of Outcome After Spinal Surgery? *Spine.* 2009;34(15):1590-1599.
 25. Soriano JC, Revuelta MS, Fuente MF, Kaneyama R, Otsuka M. Predictors of outcome after decompressive lumbar surgery and instrumented posterolateral fusion. *Eur Spine J.* 2010;19(11):1841-1848.
 26. Brook RH. Can the Patient-Centered Outcomes Research Institute become relevant to controlling medical costs and improving value? *Jama.* 2011;306(18):2020-2021.
 27. Schaad B, Bourquin C, Panese F, Stiefel F. How physicians make sense of their experience of being involved in hospital users' complaints and the associated mediation. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):1-8.
 28. Aharony L, Strasser S. Patient satisfaction: what we know about and what we still need to explore. *Med Care Rev.* 1993;50(1):49-79.
 29. Yoo JS, Patel DV, Mayo BC, et al. Postoperative satisfaction following lumbar spinal fusion surgery: patient expectation versus actuality. *J Neurosurg Spine.* 2019;26:1-7.
 30. Carr FA, Healy KM, Villavicencio AT, et al. Effect on clinical outcomes of patient pain expectancies and preoperative Mental Component Summary scores from the 36-Item Short Form Health Survey following anterior cervical discectomy and fusion. *J Neurosurg Spine.* 2011;15(5):486-490.
 31. Licina P, Johnston M, Ewing L, Percy M. Patient expectations, outcomes and satisfaction: related, relevant or redundant? *Evid Based Spine Care J.* 2012;3(4):13-19.
 32. McGregor AH, Hughes SP. The evaluation of the surgical management of nerve root compression in patients with low back pain: Part 2: patient expectations and satisfaction. *Spine.* 2002;27(13):1471-1476.
 33. Culliton SE, Bryant DM, Overend TJ, MacDonald SJ, Chesworth BM. The relationship between expectations and satisfaction in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2012;27(3):490-492.
 34. Ronnberg K, Lind B, Zoega B, Halldin K, Gellerstedt M, Brisby H. Patients' satisfaction with provided care/information and expectations on clinical outcome after lumbar disc herniation surgery. *Spine.* 2007;32(2):256-261.

Investigation of COVID-19 Serology in a Tertiary Care Center

Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Hastalarda COVID-19 Serolojisinin İncelenmesi

Pelin ONARER¹  Tuğçe ÜNALAN ALTINTOP¹  Fikriye MİLLETLİ SEZGİN² 

ÖZ

Amaç: Hastanemize başvuran hastalarda PCR testi sonrası SARS-CoV-2 spesifik antikor bakılan hastalar retrospektif olarak taranıp, ilimizin serolojik profili hakkında fikir edinmek amaçlanmıştır.

Araçlar ve Yöntem: Laboratuvarımıza Ocak-Haziran 2021 tarihleri arasında, serum örneklerinde anti SARS-CoV-2 IgG ve/veya IgM çalışılan hastalar retrospektif olarak incelenip dahil edildi. Eş zamanlı olarak SARS-CoV-2 PCR testi uygulandı.

Bulgular: 725 hastanın 123'üne IgM veya IgG olmak üzere yalnızca bir istem yapılmış, 602 kişiye ise IgM ve IgG birlikte istenmişti. PCR testi ile anti SARS-CoV-2 IgG ve/veya IgM istemleri arasında 30 gün süre bulunan hastalara bakıldığında ise toplam 304 (%42) hastanın 40 (%13)'ünün PCR testi pozitif olarak saptanmıştır, bu hastaların 60%'ının 30 gün içindeki IgM ve IgG iki testi birlikte pozitif olarak bulunmuştur. PCR testi negatif 264 hastadan %64'ünün IgM ve IgG testi negatif bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre, testlerin %58'i PCR istemi olmadan istenmiştir. PCR ve seroloji istemleri arasındaki süreler incelendiğinde ilk 7 gün içerisinde 233 (%76.6) seroloji istemi, 8-14 gün içinde 27 (%8.8), 15-21 gün içinde 7 (%2.3), 22-30 gün içinde 37 (%12.3) istem yapıldığı görülmüştür. 117 (%38.5) istemde PCR ve serolojinin aynı anda yapıldığı saptanmıştır.

Sonuç: DSÖ serolojik test istemlerinin PCR testinden sonraki 1. ve 3-4. haftalarda yapılmasını önermektedir. Hastanemizde yüksek oranda uygun olmayan istem yapıldığı görülmekte olup bu durum serolojik test istem algoritma eksikliğini göstermektedir. Serolojik testlerin COVID19 hastalığının tanısında tek başına kullanımı değil; nükleik asit testleriyle birlikte ve onlara yardımcı olarak kullanımı önerilmektedir. Bu durum bize aşı sonrası antikor yanıtını görmek için gereksiz test istemine yol açıldığını düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: CLIA; COVID19; IgG; IgM; PCR

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to screen the patients admitted to our hospital for SARS-CoV-2 specific antibodies after a PCR test and understand the local serological profile.

Materials and Methods: The patients tested for anti-SARS-CoV-2 IgG and/or IgM between January-June 2021 were included in the study. SARS-CoV-2 PCR test was performed simultaneously.

Results: Either IgM or IgG alone was requested in 123 of 725 patients, and IgM and IgG together in 602. The PCR test was positive in 40 (13%) of 304 (42%) patients who had a PCR test after 30 days of the serology request. Of these PCR-positive patients, 60% had IgM and IgG antibodies together, whereas among 204 PCR-negative patients, 64% tested negative for IgM and IgG. 58% of the tests were ordered without a PCR request. The period between PCR and serology testing was as follows: 233 (76.6%) in 7 days, 27 (8.8%) in 8-14 days, 7 (2.3%) in 15-21 days, and 37 (12.3%) in 22-30 days. 117 (38.5%) of the requests were made simultaneously.

Conclusion: WHO recommends that serology testing should be performed after the 1st and 3-4th week of the initial PCR test. The high rate of inappropriate testing demonstrates a lack of algorithms. The use of serological tests is recommended in conjunction with nucleic acid tests but not to be used alone in the diagnosis of COVID-19. Our results demonstrated the high rate of unnecessary requests for serology testing to determine the antibody response against SARS-CoV-2 vaccines.

Keywords: CLIA; COVID19; IgG; IgM; PCR

Received: 21.01.2022; Accepted: 21.09.2022

¹ Amasya University Sabuncuoğlu Serefeddin Research and Training Hospital, Department of Medical Microbiology, Amasya, Türkiye.

² Amasya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Amasya, Türkiye.

Corresponding Author: Pelin Onarer, Amasya University Sabuncuoğlu Serefeddin Research and Training Hospital, Department of Medical Microbiology, Amasya, Türkiye. e-mail: drpelincetin@gmail.com

How to cite: Onarer P, Ünalın Altıntop T, Milletli Sezgin F. Investigation of COVID-19 serology in a tertiary care center COVID-19 and results of antibody. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):83-88. DOI: 10.46332/aemj.1061193

INTRODUCTION

Coronaviruses are positive-sense single-stranded RNA viruses with an envelope that belongs to the Nidovirales order, Coronaviridae family. Four subgroups have been identified: alpha, beta, gamma, and delta. It has been defined that only alpha and beta groups are pathogenic to humans, and four subtypes (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, and HCoV-HKU1) are responsible for seasonal upper respiratory infections.¹ On the other hand, the Severe Acute Respiratory Syndrome virus (SARS-CoV), transmitted from bats to humans, has caused acute-severe lower respiratory symptoms and led to epidemics in 2002 in China, which ended after one year. Ten years later, the Middle East Respiratory Syndrome virus (MERS), transmitted from cattle to humans, has caused severe lower respiratory symptoms.²

Coronaviruses are susceptible to mutations due to their abundance in nature and animals and their ability to transmit between various species.^{1,3} In December 2019, cases of pneumonia with unknown origin occurred in Wuhan, Hubei, China, and it was determined that a new species of Coronavirus is the causative agent of these cases. This virus has been identified as Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) due to its similarity with beta coronaviruses by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). The disease caused by SARS-CoV-2 has been named Coronavirus Disease (COVID-19).⁴ Due to the increase in the transportation opportunities between countries, it rapidly spread intercontinental, and World Health Organization (WHO) declared this disease a pandemic on 11th March 2020.⁵

There have been over 315 million cases and 5.5 million deaths until today - when the second year of the pandemic has ended. Early diagnosis and isolation strategies are crucial to eliminating the exposure routes, which include direct contact, airborne droplets, and contaminated surfaces.⁶ The diagnosis of COVID-19 is made using clinical symptoms, computational tomography, and laboratory findings. Microbiological analysis is needed for a definite diagnosis. These include genomic sequencing, PCR-based methods, and serology.⁷ Sequencing is an advanced method used for the first identification of a new pathogen or determining genomic mutations. The gold standard

method utilized for nucleic acid amplification test is to detect the viral nucleic acids by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR). The results of this test are affected by the pre-analytical process, including sample collection method, sampled area, conditions of transportation, and sampling time. Positive results provide a definite diagnosis due to its high sensitivity. However, negative results could not be used for exclusion, and tests should be repeated if the clinical suspicion continues. Repetitive negative results are common in the late phases of COVID-19. Additional tests are needed in these situations. Serological tests are based on the measuring of antibody responses against the virus. These tests help us understand the transmission dynamics of an infection in a certain population by seroprevalence studies. Their conjunct use with nucleic acid amplification tests but not alone is recommended in the diagnosis of COVID-19.⁸⁻¹² They are beneficial in the confirmation of the diagnosis in late phases with a negative PCR test.^{8,10,13,14}

This study aims to achieve a better understanding of the serological profile of our city by analyzing retrospective results of SARS-CoV-2 specific antibodies after a PCR test was performed.

MATERIALS and METHODS

This study was approved by the TR Ministry of Health, General Directorate of Health Services (Date: 17.06.2021, Decision No: 2021-06-17T10_22_48) and Amasya University Non-Interventional Research Ethics Committee. (Date: 08.07.2021, Decision No:109).

Patients admitted to Amasya University Sabuncuoğlu Şerefeddin Research and Training Hospital between January-June 2021, whose serum samples were analyzed for anti-SARS-CoV-2 IgG and/or IgM, were included in the study. Anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies against N antigen and IgM antibodies against S antigen were detected semi-quantitatively in serum using the chemiluminescence enzyme immunoassay method (Abbott, USA). According to the manufacturer's recommendations, values above 1.4 for anti-SARS-CoV-2 IgG and 1 for anti-SARS-CoV-2 IgM were interpreted as positive and others as negative.

In the meantime, the Bio-speedy SARS-CoV-2 (2019-nCoV) RT-qPCR detection kit (Bioeksen, Istanbul, Turkey) was. The patients' demographic values were determined using medical records.

RESULTS

A total of 1478 requests were performed from 725 patients; 813 were IgG requests, whereas 665 were IgM. Either IgM or IgG test was demanded in 123 patients, whereas both IgM and IgG tests were inquired together in 602 individuals. Repetitive tests were performed on 82 patients. The number of positive results was 352/813 (43.3%) for IgG and 227/665 (34.1%) for IgM.

A total of 304 patients, who had both serology and PCR requests for SAR-CoV-2 in 30 days between January and June 2021, were investigated. 154 of the patients were female and 150 were male. The age range of these patients was 18-94, and the mean age was 53.3 years. 169 of the patients were from outpatient clinics, 109 from inpatient, and 26 from intensive care units.

Forty (13%) of the patients had positive PCR results. Twenty-four (60%) of these PCR-positive patients had both IgG and IgM antibodies, whereas 15% had IgG and 7% had IgM. However, 18% of patients were PCR positive, but IgM or IgG antibodies could not be detected. 264 (87%) of patients were PCR negative, 20% had both IgM and IgG antibodies, 10% had IgG, and 6% had IgM. Among 264 PCR-negative patients, 64% tested negative for IgM and IgG (Table 1).

Table 1. COVID-19 PCR and antibody tests

SARS-CoV-2 Antibody	SARS-CoV-2 PCR		
	Positive (13%)	Negative (87%)	Total (100%)
IgG Positive	6 (15%)	27 (10%)	33 (11%)
IgM Positive	3 (7%)	16 (6%)	19 (6%)
IgG and IgM Positive	24 (60%)	52 (20%)	76 (25%)
IgG and IgM Negative	7 (18%)	169 (64%)	176 (58%)
Total	40 (13%)	264 (87%)	304 (100%)

The time range between PCR and serology requests was evaluated. 233 (76.6%) of the tests were in the first 7 days, 27 (8.8%) in 8-14 days, 7 (2.3%) in 15-21 days, and 37 (12.3%) in 22-30 days. 117 (38.5%) of them were demanded simultaneously.

DISCUSSION

It is obvious that microbiologic tests have gained importance and awareness among the public due to this pandemic because of the use of rRT-PCR as a gold standard method in diagnosis. It provides a definite diagnosis due to its high sensitivity. However, repetitive negative results can be obtained in the late phases of the disease. In these cases, serological tests take over as alternative methods. Serological tests are based on the detection of antigen or antibody testing. In this study, antibody presence is evaluated.

There are various types of serological tests based on their methodologies, such as Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Lateral flow immunoassay (LFIA), and Chemiluminescence Immunoassay (CLIA). These tests detect the antibodies against certain peptide structures of the virus. There are four structural peptides of SARS-CoV-2: envelope (E), spike (S), membrane (M), and nucleocapsid (N). S peptide is found to have a role in specific antibody response,¹⁵ N peptide in triggering an immune response in the host.¹⁶ N peptide is shown to demonstrate more cross-reactions than S peptide against other coronaviruses.^{17,18} This implies that tests that use S peptide or its fragments may cause fewer cross-reactions.¹⁸ To conclude, the peptide to which the antibody binds is important because it defines its sensitivity and purpose of use. In our study, a commercial kit based on the semiquantitative CLIA method that detects IgG antibodies against N antigen and IgM antibodies against S antigen has been utilized.

Various commercial kits for antibody detection against SARS-CoV-2 have been developed during the COVID-19 pandemic. The commercial kit used in this study detects the IgM antibodies against S antigen, which demonstrates the patients' encounter with the virus. However, it does not provide information on the time that passed. As a result, it is not sufficient for the diagnosis of acute infection. Furthermore, S antigen is used in studies on neutralizing antibodies and vaccines.¹⁹⁻²¹ The IgG antibodies against N antigen detected by the kit in this study might establish an immune response in the host but could not give information on neutralizing antibodies. Hence, patients that have IgG antibodies might still be RNA positive.²² Serological tests cannot demonstrate viral clearance or spread

of live viruses; as a result, they cannot replace molecular tests.²²

To prevent the spread of an infectious pathogen, it is crucial to isolate the contacts, determine the local propagation rate, establish the attack rate, and demonstrate the mortality rates, as well as the detection of patients.²³ Establishing the seroprevalence in a society, the size of asymptomatic patients, the vulnerable groups, and the risk factors can guide the choice of preventive measures. For this reason, serological tests can be preferred to scan the specific groups, as they are cost-effective and rapid methods. Scanning with serology testing can guide the authorities to estimate the size of vulnerable individuals and prevalence in high-risked groups, such as healthcare workers, and to determine the seropositive patients who can volunteer for plasma treatment.²³ This study aims to provide information on the local serological profile of COVID-19 in Amasya. In our study, either IgM or IgG test was demanded in 123/725 (16.9%) patients. Whereas both IgM and IgG tests were inquired together in 602/725 (83.1%) individuals. IgM antibodies are known to be formed earlier than IgG. Conjunctive testing of IgM and IgG is recommended, especially in the acute phase, to prevent the risk of false negatives.²⁴⁻²⁶

The performance of the serological test kits depends on the host factors, immune status of the host, viral incubation period, and the sampling time. The immunosuppressive individuals may not form antibodies, or the amount of antibody response can be in the non-detectable range. The viral incubation period changes interpersonal due to the encountered amount of viral load. In a study, it was demonstrated that the viral incubation period affected the seroconversion time. Seroconversion was detected on the 10th day in the group of patients with an incubation period lasting less than five days; on the contrary, seroconversion was detected on the 7th day in the group of patients with an incubation period lasting over five days.²⁵ False-negative results can be obtained from mild symptomatic, asymptomatic, or patients in early stages due to the small amount of antibody response.²² The sampling time is another important factor affecting the results. WHO recommends that samples for serology testing should be obtained after three weeks from the onset of the disease if only one

sample is to be taken. However, the ideal collection time of samples is recommended as the first and 3rd-4th weeks of the infection.²⁷ Because the primary immune response develops in 10-14 days, several studies have recommended not to test before these initial two weeks.^{25,26,28} There are various studies with different outcomes in seroconversion studies. There are studies reporting that IgM titer can be detected 10-12 days after the symptom onset and IgG titer 12-14 days after initial IgM detection.^{11,25} In another study, it was reported that IgM antibodies could be detected in 3-42 days and IgG antibodies in 5-47 days.²⁹ Haveri et al. investigated the antibody responses on the 4th, 9th, and 20th days of symptom onset and detected no antibody response on the 4th day. On the 9th and 20th days, anti-SARS-CoV-2 IgM were detected as 80 and 320, respectively, and IgG as 80 and 1280.³⁰ In our study, patients who had 30 days between PCR and anti-SARS-CoV-2 IgG and/or IgM test requests were included. Only 42% of tests fit these criteria. 58% of the serology tests were requested without a PCR test. The recommendations for serology testing are to perform them together with PCR. These results indicate the algorithms for test requests should be re-evaluated. 76.6 % of the serology tests were within the first week. Half of these tests were simultaneously requested. Only 14.6% of the tests were after two weeks. These results demonstrate that only very few COVID-19 serology testing was performed according to the recommendations of WHO.

Zhao et al. reported the sensitivity of PCR tests as 66.7% and serological tests as 33.8% in the first week of the disease. However, the sensitivity of PCR decreased to 33.8%, and serology testing increased to 90% in the second week. As a result, researchers suggested the conjunctive use of PCR and serology testing in the diagnosis of COVID-19.¹¹ In our study, the patients who had SARS-CoV-2 antibody testing after a PCR examination were evaluated. Out of 40 PCR-positive patients, 60% had IgM and IgG antibodies together, whereas among 264 PCR-negative patients, 64% tested negative for IgM and IgG. Only 304 out of 725 patients were tested for both PCR and ELISA in 6 months period. These results demonstrated the unnecessary testing for evaluating the antibody responses after vaccine administration since in the period the study was conducted, the

vaccine administration for COVID-19 was initiated, prioritizing healthcare workers and older age. In this retrospective study, vaccination status and the presence of symptoms were not examined. These are the limitations of our study. Various serology tests were developed during the pandemic. The aim of serology testing should be planned carefully. In national guidelines of the Ministry of Health and international guidelines of WHO, serology testing before /or after vaccination was not recommended.

In our study, 40 out of 304 patients (13%) had a positive PCR test, and 82% of them were IgM- and/or IgG-positive. Among the 264 individuals that had a negative PCR result, 95 (36%) were found as seropositive. These patients were considered to be in the late phase of the disease, mild/asymptomatic cases, or vaccinated. In conclusion, it is crucial that the results of COVID-19 serology testing should be interpreted with considering the clinical symptoms, sampling time, and contact history. In addition, clinicians should keep in mind that serological tests, which are performed in the recommended period of the disease, are meaningful in understanding the dynamics of COVID-19.

Conflict of Interest

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

Acknowledgments

PS-030 poster presentation was made on 20-24 October 2021 at the 6th National Clinical Microbiology Hybrid Congress (online).

Ethics Committee Permission

This study was approved by the TR Ministry of Health, General Directorate of Health Services (Date: 17.06.2021, Decision No: 2021-06-17T10_22_48) and Amasya University Non-Interventional Research Ethics Committee. (Date: 08.07.2021, Decision No:109).

Authors' Contributions

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

REFERENCES

1. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502.
2. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-534.
3. Zhang YZ, Holmes EC. A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell.* 2020;181(2):223-227.
4. Li X, Zai J, Zhao Q, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;92(6):602-611.
5. World Health Organisation. Dünya Sağlık Örgütü. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Access date 18 December, 2021.
6. BMJ Best Practice. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/aetiology>. Access date 18 December, 2021.
7. Bozdayı G, Çağlar K, Fidan I. COVID-19 Pandemisi: Tıbbi Viroloji Laboratuvarının Rolü. *GMJ.* 2020;31:251-254.
8. Krajewski R, Gołębiowska J, Makuch S, Mazur G, Agrawal S. Update on serologic testing in COVID-19. *Clinica Chimica Acta.* 2020;510:746-750.
9. Erensoy S. COVID-19 Pandemisinde SARS-CoV-2 ve Mikrobiyolojik Tam Dinamikleri. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(3):497-509.
10. Ong D.S.Y, Fragkou P.C, Schweitzer V.A, et al. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(7):981-986.
11. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel Coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-2034.
12. Winter A.K, Hegde S.D. The important role of serology for COVID-19 control. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):758-759.
13. Durmaz B. Microbiological Diagnosis in Covid-19 Infection. *YIU Saglik Bil Derg.* 2020;1:12-17.
14. Patel R, Babady E, Theel E, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *MBio.* 2020;11(2):1-5.
15. Walls A.C, Park Y.-J, Tortorici M.A, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;180(2):281-292.
16. Tang Y.W, Schmitz J.E, Persing D.H, Stratton C.W. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J. Clin. Microbiol.* 2020;58(6):512-520.
17. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):778-785.
18. Long Q.X, Liu B.Z, Deng H.J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine.* 2020;26(6):845-848.

19. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-2251.
20. Lu H, Stratton CW, Tang YW. An evolving approach to the laboratory assessment of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(10):1812-1817.
21. Zhong L, Chuan J, Gong B, et al. Detection of serum IgM and IgG for COVID-19 diagnosis. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):777-780.
22. Peeling R.W, Wedderburn C.J, Garcia P.J, et al. Serology testing in the COVID-19 pandemic response. *Lancet Infect Dis* 2020;20(9):e245-e249.
23. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):398-400.
24. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J. Med. Virol*. 2020;92(9):1518-1524.
25. Lou B, Li T.D, Zheng S.F, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2000763.
26. Sun B, Feng Y, Mo X, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect*. 2020;9(1):940-948.
27. World Health Organisation. Dünya Sağlık Örgütü. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. 2020. Access date 18 December, 2021.
28. Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang, Wai-Shing Leung, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis*. 2020;20(5):565-574.
29. Chen X, Zhou B, Li M, et al. Serology of severe acute respiratory syndrome: implications for surveillance and outcome. *J Infect Dis*. 2004;189(7):1158-1163.
30. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020, *Euro Surveill*. 2020;25(11):2000266.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Başvuran Gebelerde Doğum Öncesi Bakım Hizmeti Alma Durumlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Using Prenatalcare Services in Outpatients Applying to Gynecology and Obstetric Polyclinic

Merve GÜRSOY DEMİR¹ Can ÖNER¹ Hüseyin ÇETİN¹ Engin Ersin ŞİMŞEK¹

ÖZ

Amaç: Gebenin gebelik süresince eğitilmiş sağlık personeli tarafından düzenli aralıklarla izlenmesi ana çocuk sağlığının korunması ve geliştirilmesi için uygulanan stratejilerden biridir. Bu çalışmanın amacı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerine muayene olan gebelerin doğum öncesi bakım hizmeti alma durumunun değerlendirilmesidir.

Araçlar ve Yöntem: Kesitsel desendeki çalışmanın evreni Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 01.08.2020-01.09.2020 tarihleri arasında başvuran gebelerden oluşturulmuştur. Katılımcılara araştırmacılarca oluşturulan anket yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır.

Bulgular: Katılımcıların tamamı (n=403) herhangi bir sağlık kuruluşundan en az bir kez doğum öncesi bakım hizmeti almıştır. Gebelerin %73.4'ü (n=296) nicel olarak gebelik haftalarına göre alması gerekli olan doğum öncesi bakım hizmetini almıştır. Doğum öncesi bakım izlemlerinde en yüksek oranda bakılan fizik muayene fetal kalp atımı iken, en düşük oranda bakılan parametre gebenin kalp oskültasyonu ve ödem muayenesi olmuştur.

Sonuç: Gebelerin tamamının en az bir defa doğum öncesi bakım hizmeti aldığı ancak gebelik haftaları ile uyumlu alması gerekli doğum öncesi bakım izlem sayısının halen istenilen düzeyde olmadığı görülmektedir. Bu nedenle izlemlere uyumu engelleyen faktörlerin belirlenmesi ve tüm gebelerin ideal olan dört izleminin de yapılması konusunda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: ana çocuk sağlığı; birinci basamak sağlık hizmeti; doğum öncesi bakım; gebe

ABSTRACT

Purpose: Antenatal care, one of the strategies aimed at protecting maternal and child health, is to monitor the mother by trained health personnel at regular intervals throughout pregnancy. This study aimed to evaluate the prenatal care service use of pregnant women who attend Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital Gynecology and Obstetrics Polyclinics.

Materials and Methods: The sample universe of this cross-sectional study was pregnant women attending Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital Gynecology and Obstetrics Polyclinic between 01.08.2020-01.09.2020. The questionnaire developed by the researchers was applied to the participants by face-to-face interview technique.

Results: All the participants (n=403) received at least one prenatal care service from a health institution. 73.4% (n=296) of the pregnant women received prenatal care, which is required according to their weeks of gestation quantitatively. The highest rate of physical examination in antenatal care follow-ups was fetal heart rate, while the lowest rate was the cardiac auscultation and edema examination rates of the pregnant woman.

Conclusion: It was seen that all of the pregnant women received antenatal care at least once, but the number of prenatal care follow-ups required in accordance with their gestational weeks was still not at the desired level. For this reason, there is a need for a study to determine the factors that prevent compliance with the follow-ups and to carry out the ideal four follow-ups of all pregnant women.

Keywords: mother and child health; pregnancy; prenatal care services; primary care services

Gönderilme tarihi: 11.03.2022; Kabul edilme tarihi: 23.09.2022

¹ Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul /Türkiye

Sorumlu Yazar: Can Öner, Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye. e-posta: drcanoner@gmail.com

Makaleye atf için: Gürsoy Demir M, Öner C, Çetin H, Şimşek EE. Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran gebelerde doğum öncesi bakım hizmeti alma durumlarının değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):89-95. DOI: 10.46332/aemj.1085499

GİRİŞ

Gebelik ana ve çocuk sağlığını etkileyen bir süreçtir. Gebelik ve lohusalık dönemindeki komplikasyonlar hali hazırda gelişmekte olan ülkelerde başlıca ölüm ve sakatlık nedeni olmaya devam etmektedir.¹ Bu komplikasyonların başında gebelik ve doğuma bağlı kanama, hipertansif hastalıklar, cerrahi komplikasyonlar, emboli ve toksemi gibi önlenemez nedenler gelmektedir.² Doğum öncesi bakım (DÖB) gebelerin, gebelik sürecini, bebek bakımı, besleme ve gelişimini, gebelikte karşılaşılabilecek zorlukları tanımasını, aşılmasını ve bebeğin anne karnında gelişimini izlemeyi ve bu sayede anne ve bebek ölümünü engellemeyi amaçlar.³

En kaba tanımıyla DÖB gebelik süresince anne ve bebeğin bu konuda eğitim almış sağlık personeli tarafından belirli aralıklarla izlenmesidir.⁴ Doğum öncesi bakımın temel amacı ana ve çocuk sağlığının korunması ve geliştirilmesidir. DOB sayesinde gebelerin, gebelik boyunca ortaya çıkan sağlık sorunları erken dönemde tanınır ve tedavisi sağlanır.⁵

Doğum öncesi bakım alma davranışı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine farklılıklar göstermektedir. Uluslararası literatür incelendiğinde bu hizmeti en az bir defa alma oranının gelişmiş ülkelerde %100-96 arasında, az gelişmiş ülkelerde ise %46-92 arasında değiştiği bildirilmektedir.⁶ Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) (2018) sonuçlarına göre ise ülkemizde gebeliği süresince en az bir defa DÖB alan kadın oranı %96'dır.¹

Ülkemizde DÖB hizmetlerinin standardizasyonu amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından "Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi (DÖB-YR)" hazırlanmıştır. Bu rehbere göre DÖB ilki 14. Gebelik haftasından önce olmak şartıyla dört izlemden oluşmaktadır. Diğer izlemler ise gebeliğin 18-24. haftaları, 28-32. haftaları ve 36-38. haftaları arasında yapılmalıdır. Her bir izlemden uygulanacak prosedürler detaylı olarak rehberde açıklanmıştır.⁷

Bu çalışmanın amacı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran gebelerin DÖB hizmetlerini kullanma durumlarının değerlendirilmesidir.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul onayı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (2020/514/184/13 numaralı, 26.08.2020 tarihli etik kurul onayı).

Kesitsel desendeki çalışmaya 1 Ağustos 2020 – 1 Eylül 2020 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde muayene olan ve çalışma kriterlerini karşılayan gebeler dâhil edilmiştir. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin 2019 ve 2020 yıllarına ait muayene verileri göz önünde bulundurulduğunda bir yılda ortalama 2279 muayene gerçekleştiği saptanmıştır. Çalışmaya alınacak asgari kişi sayısı bilinen örnekleme %50 sıklık, %95 güven aralığı ve %10 hata payı ile yapılan hesaplamada 408 kişi bulunmuştur. Bunlara %10 veri kaybı eklenerek 422 katılımcıya ulaşılması hedeflenmiştir. Çalışmamız 403 katılımcıyla tamamlanmıştır. Gönüllü onam formu vermeyecek, deliryum, demans veya kısıtlı akli melekeli olan gebeler ile 18 yaş altı gebeler çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Çalışma verileri araştırmacılar tarafından oluşturulan form ile yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır. Veri toplama formu üç kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda katılımcıların sosyodemografik özellikleri, ikinci kısımda obstetrik özellikleri ve son kısımda ise aldıkları doğum öncesi bakım hizmetleri sorgulanmıştır. Katılımcıların aldıkları doğum öncesi bakım ile ilgili sorular Sağlık Bakanlığı DÖB-YR dikkate alınarak oluşturulmuştur. Nicel açıdan yeterlilik DÖB-YR'nde önerilen izlem sayısı ve zamanı dikkate alınarak hesaplanmıştır. DÖB İzlemleri ile ilgili olarak katılımcılara 18 soru yöneltilmiştir (boy, kilo, tansiyon ölçümlerinin sorgulanması, kalp oskültasyon muayenesi, fetal kalp atım muayenesi, vajinal muayene, ödem muayenesi, kan idrar tetkiki bakılması, gebelikte beslenme, gebelikteki yakınmaların eğitimi, gebelikte cinsel yaşam, emzirme danışmalığı, gebelikte acil durumların bilgisi, doğum yapılacak yerin planlanması, aile planlaması eğitimi).

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS 21.0 paket programında analiz edilmiştir. Analizlerde tanımlayıcı ölçütler (sıklık, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma ve minimum maksimum değerler) kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya kadın doğum polikliniklerinden hizmet alan 403 gebe dâhil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 29.4±5.9 yıldır. Katılımcıların büyük bir kısmı çalışmamaktadır (%74.4; n=300). Çalışmaya katılan katılımcıların %13.4'ünün gebelikleri (n=54) 14 hafta ve altındadır. Katılımcıların obstetrik özellikleri incelendiğinde büyük çoğunluğunun üç ve üstü gebelik öyküsü mevcuttur (%43.9; n=177). Katılımcıların ortanca gebelik sayısı 2.0 (min:1- max:11), ortanca yaşayan çocuk sayısı 1 (min:0- max:7) idi. Çalışmaya katılan gebelerin %17.9(n=72)'u riskli gebelik kategorisindedir. Çalışmaya katılanların obstetrik ve demografik özellikleri Tablo 1'de derlenmiştir.

Katılımcıların tamamı en az bir defa DÖB hizmeti almıştır. Gebelik haftalarına göre bakıldığında ilk 14 hafta içinde olan tüm gebeler en az bir defa DÖB almıştır. 15-24 haftalık gebeliği olanlar dikkate alındığında gebelik haftasıyla uyumlu olarak en az 2 defa DÖB alanların oranı %78.4'dür (n=87). Gebelik haftasına göre nicel olarak yetersiz DÖB alanların oranı ise %21.6'dır (n=24). Gebelerden 25-32 hafta arasında olanların %45.8'i (n=43) nicel olarak yetersiz DÖB almışken, 33 hafta ve üstü gebelik haftası olanlarda bu oran % 35.4'tür (n=51). Gebelik haftalarına göre yapılan izlem sayısı Tablo 2'de derlenmiştir.

Doğum Öncesi Bakım izlemleri sırasında ulusal DOB-YR'ne göre gebelerden alınan öyküde sorgulanması gerekli parametreler ve sorgulanma oranları Tablo 3'te verilmiştir. Tablo incelendiğinde, en az sorgulanan parametrenin gebelerde aile planlaması eğitimi en sık sorgulanan parametrenin ise fetal kalp atımı kontrolü olduğu görülmektedir. Genel olarak bakıldığında muayene ve laboratuvar parametrelerinde uygulanma oranlarının yüksek, eğitim ve danışmanlık hizmetlerinde düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 1. Katılımcıların Obstetrik ve Demografik Özellikleri

Parametreler	%	n	
Yaş	≤18	7.4	30
	19-34	70.5	284
	≥35	22.1	89
Eğitim Düzeyi	Eğitimsiz/Okur-Yazar	7.4	30
	İlkokul-Ortaokul	43.9	177
	Lise	25.6	103
	Üniversite ve üstü	23.1	93
Çalışma Durumu	Çalışıyor	25.5	103
	Çalışmıyor	74.5	300
	Eğitimsiz/Okur-Yazar	3.4	14
Eş Eğitim Düzeyi	İlkokul-Ortaokul	38.7	156
	Lise	34.2	138
	Üniversite ve üstü	23.6	95
Eşinin Çalışma Durumu	Çalışıyor	97.5	393
	Çalışmıyor	2.5	10
Gelir düzeyi	Asgari ücret ve altı	54.3	219
	Asgari ücretten çok	45.7	184
Aile tipi	Çekirdek	91.1	367
	Geniş	8.9	36
Konut	Müstakil ev	3.2	13
	Apartman dairesi	96.8	390
Hane Halkı Büyüklüğü	≤4 kişi	86.8	350
	≥5 kişi	13.1	53
Gebelik Haftası	≤14 hafta	13.4	54
	15-24 hafta	27.55	111
	25-32 hafta	23.3	94
	33 ve üstü	35.7	144
Gravida	1	31.8	128
	2	24.3	98
	≥3	43.9	177
Yaşayan Çocuk	0	37.2	150
	1	30.5	123
	≥3	22.8	92
Düşük	0	9.4	38
	1	79.4	320
	≥3	14.1	57
Küretaj	1	3.7	15
	≥3	2.7	11
	Yok	91.1	367
	Var	8.9	36

Tablo 2. Gebelik Haftalarına Göre Yapılan İzlem Sayısı

İzlem Sayısı	≤14 hafta %*, (n)	15-24 hafta %*, (n)	25-32 hafta %*, (n)	≥33 hafta %*, (n)	Toplam
0	0	0	0	0	0
1	100 (54)	21.6 (24)	6.4 (6)	1.4 (2)	86
2	0	76.6 (85)	39.4 (37)	5.6 (8)	130
3	0	0.9 (1)	50 (47)	28.5 (41)	89
4+	0	0.9 (1)	4.3(4)	64.6 (93)	98
Toplam	100 (54)	100 (111)	100 (94)	100 (144)	403

* Satır yüzdesi

Tablo 3: Öykü Alınırken Sorgulanması Gerekli Parametreler ve Karşılama Oranları

Parametreler	Evet %, (n)	Hayır %, (n)
Boyu ölçüldü mü?	60.3(243)	39.7 (160)
Kilo ölçüldü mü?	77.2(311)	22.8 (92)
Tansiyon bakıldı mı?	84.6 (341)	15.4 (62)
Kalp sesiniz dinlendi mi?	8.2 (33)	91.8(370)
Bebek kalp sesi dinlendi mi?	99.0 (399)	1.0 (4)
Vajinal muayene yapıldı mı?	34.5(139)	65.5(264)
Ödem muayenesi yapıldı mı?	6.9 (28)	93.1 (375)
Demir desteği sorgulandı mı?	86.1 (347)	13.9 (56)
Bağışıklama sorgulandı mı?	73.9 (298)	26.1(105)
Kan tetkik yapıldı mı?	95.0 (383)	5.0(20)
İdrar tetkik yapıldı mı?	99.3 (400)	0.7 (3)
Beslenme bilgisi verildi mi?	30.3(122)	69.7(281)
Cinsel yaşam bilgisi verildi mi?	20.6(83)	79.4(320)
Emzirme bilgisi verildi mi?	4.7(19)	95.3 (384)
Gebelikte oluşabilecek yakınmalar ile ilgili bilgi verildi mi?	33.3(134)	66.7(269)
Gebelikteki tehlikeli durumlar bilgisi verildi mi?	33.5(135)	66.5(268)
Doğum yapılacak yer planlandı mı?	35.7(144)	64.3(259)
Aile planlaması ile ilgili bilgi verildi mi?	1.0(4)	99.0(399)

TARTIŞMA

Bu çalışmada Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne muayene olmak için başvuran gebelerin DÖB hizmetlerini alma durumlarının ve bunları etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Toplamda 403 gebeye ulaşılmıştır. Katılımcıların tamamı (n=403) gebelikleri süresince en az bir defa DÖB hizmeti almıştır. Gebelerin %73.4 (n=296)'ü nicel olarak gebelik haftalarına göre alması gerekli olan doğum öncesi bakım hizmetini almıştı. Doğum öncesi bakım izlemlerinde en yüksek oranda bakılan fizik muayene fetal kalp atımı iken, en düşük oranda bakılan parametre gebenin kalp oskültasyonu ve ödem muayenesi olmuştur.

İlk bakımın mümkün olduğunca erken gebelik haftalarında yapılması, DÖB kalitesini etkileyen önemli bir bileşendir.⁸ Doğum öncesi bakım için ilk ziyaretin, bir sağlık personeli (doktor, ebe/hemşire) tarafından gebeliğin ilk 3 aylık döneminde yapılması önerilmektedir.^{7,8} Sağlık Bakanlığı hazırladığı DÖB Yönetim Rehberi'nde, gebelerin 14. haftadan önce tespit edilerek takip edilmesini tavsiye etmektedir. Araştırmamıza katılan kadınların tamamına yakınının (%97) gebelikleri ilk trimesterde tespit edilmiştir. Ulusal bir çalışmada gebelerin ilk 14 hafta içinde %81.1'inin aile hekiminden, %94.3'ünün kadın doğum uzmanından bu hizmeti aldığı bildirilirken, bir başka ulusal çalışmada ilk üç ayda gebeliği tespit edilen gebe oranı %88.5 olarak bil-

dirilmektedir.^{4,9} Bu oranlar bizim belirlediğimiz rakamların çok altındadır. Bu farklılığın temel nedeni gerek çalışma bölgelerinin farklılığı ve gerekse çalışma yıllarının farklılığıdır. Doğum öncesi bakım hizmetlerinde temel görevi gören aile sağlığı merkezlerinin kapsayıcılığının zaman içinde artmış olması bunun nedeni olabilir.

Çalışmamızda kadınların tamamı en az bir defa DÖB hizmeti almışlardır. 2018 yılında yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre son beş yıl içinde doğum yapan kadınların %96'sı en az bir defa uzman bir sağlık personeline (%94 hekim) doğum öncesi bakım hizmeti almıştı. Yine aynı çalışmaya göre doğum öncesi bakım hizmeti alanların %90'ı bu hizmeti gebeliğinin ilk üç ayında almıştır.¹ Çatak ve arkadaşlarının araştırmasında 33 hafta ve üzeri gebeler ile doğum yapmış annelerin aile hekimlerinden DÖB alma oranı %96.3, kadın doğum uzmanlarından DÖB alma oranı ise %100 olarak belirlenmiştir.⁴

Çalışmamızda gebelik haftasına göre nicel olarak yeterli doğum öncesi bakım alanların oranı %73.4'tür (n=296). Çatak ve arkadaşlarının çalışmasında dört izlemi tam olan gebelerin oranı %66,7 olarak bildirilmektedir. Aynı çalışmaya göre üç gebeden birisinin nicel açıdan yetersiz izlendiği görülmüştür. İlk izlem zamanı dikkate alındığında kadınların %15.6'sının da ilk izlem zamanının 15 hafta ve üzeri olduğu bulunmuştur.¹⁰ Aydında yapılan bir çalışmada gebelerin %40'ının gebelik tespitlerinin geç yapıldığı (15. hafta ve üstü), ilk iki trimesterde olan gebelerin ise %90'ının sağlık personeli tarafından izlendiği görülmüştür.⁹ Omac ve arkadaşları gebelerin dört ve üzeri DÖB izlemi alma oranlarını %9.6 olarak saptanmıştır.¹¹ Bir diğer çalışmada ise gebelerin aldıkları toplam DÖB sayısı ortalaması 12.41±4.33 iken ilk izlemi 14. gebelik haftasına kadar yapılan gebelerin oranı ise %97.8'dir.¹² Çalışma yılları dikkate alındığında en az bir DÖB hizmeti alan gebelerin oranında belirgin artış olduğu ve gebelerin hepsine ulaşıldığı, gebelik haftası ile uyumlu olarak yapılması gereken izlem oranlarında da belirgin düzelme olduğu söylenebilir. Ancak özellikle son trimester içinde nicel olarak yeterli DÖB alanların oranı azalmaktadır. Bunun temel nedeni aile hekimliği uygulamasının zaman içinde yerleşmesi olabileceği gibi sağlık personeline erişimdeki kolaylaşmanın da etkisi olabilir.

Gebelikte kilo yönetimi önemli bir konudur bu açıdan DÖB-YR' de her izlemede gebenin boy ve kilosunun ölçülmesi önerilmektedir.⁷ Çalışmamızda gebelerin %77.2'sinin kilosunun ölçüldüğü belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda kilo ölçüm oranı %56.7-93.0 arasında değişmektedir.^{4,5,11,14} Bu farklılığın temel nedeni çalışmaların yapıldığı örneklemelerin farklılığı olabilir.

Preeklampsi/eklampsi tüm dünyada anne ölümlerinin önde gelen üç nedeninden biridir. Preeklampsinin kontrolü için her izlemede tansiyonun ölçülmesi, idrarda proteinüri taranması ve pretibial ödem muayenesinin yapılması gerekmektedir.⁷ Çalışmamıza katılan gebelerin %84.6'sına tansiyon bakılmış ve %15.4'üne tansiyon bakılmamıştır. Bu oran Çatak ve arkadaşlarının çalışmasında %97.3, Pirinççi ve arkadaşlarının çalışmalarında %98, Joshi ve arkadaşlarının çalışmasında %86.2 olarak bulunmuştur.^{4,5,13} Çalışma sonucumuz literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olup bazı çalışmalardan düşük çıkmıştır. Bunun temel nedeni çalışmaların yürütüldüğü örneklemelerin farklılığıdır.

Çalışmamızda gebelerin kalp sesi dinlenme oranı gebelik izlem sırasına bakılmaksızın %8.2 olup en az yapılan fizik muayenelerden biri olarak değerlendirilmiştir. Çatak ve arkadaşlarının İstanbul örneğinde kalp oskültasyonu sıklığı (aynı izlem haftalarında sırasıyla %23.3, %20.1, %29.2 ve %27.3) olarak bulunmuştur.¹⁴ Çanakkale'de yapılan bir çalışmada ise DÖB alan kadınlarda göğüs ve kalp oskültasyon oranı %24.7'dir.¹⁵

Çalışmamızda fetal kalp sesi dinlenme oranı %98.8 olup diğer çalışmalarla benzerdir. Fetal kalp sesinin dinlenmesi ulusal rehber gereğince 14. haftadan sonraki tüm gebe izlemlerinde yer almaktadır. Fetal kalp sesleri 10-12. haftadan itibaren duyulabilir ve fetüsün canlılığı hakkında bilgi verir.¹⁶ Sağlık Bakanlığı her izlemede fetüs kalp seslerinin dinlenmesini önermektedir.⁷ Pirinççi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gebelerin %98.7'sinin çocuk kalp sesinin dinlendiği bildirilmiştir.⁵ Yapılan bir çalışmada DÖB izlemleri sırasında gebelerin %80'inin fetal kalp seslerinin kontrol edildiği bildirilmektedir.¹⁷ Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatürdeki sonuçlarla benzer çıkmıştır.

Gebelerde tetanos aşılması neonatal tetanos mortalitesini önlemek için en önemli yöntemdir. Araştırmamızdaki ka-

dınların %73.9'una son gebeliğinde tetanos aşısı yapılmıştır. Ulusal literatür izlendiğinde gebelerde tetanos aşısı yaptırma oranının %66.7-90.4 arasında değiştiği görülmektedir.^{11,14,19} Yapılan bir çalışmada son gebeliğinde tetanos aşısı yaptıran kadınların oranı %81 olarak bildirilmektedir.¹⁸ On ülkenin verilerinin sunulduğu bir çalışmada ise neonatal tetanosun elimine edildiği iki orta gelir düzeyine sahip ülkede gebelerde tetanos aşılama oranının düşük olduğu bildirilmektedir.²⁰ Bu farklılıkların temel sebebinin gerek araştırma metodolojileri ve gerekse örneklemelerde farklılıklar olması muhtemeldir. Bunun yanı sıra bölgede neonatal tetanos vakalarının elimine edilmiş olması sağlık personellerinin tetanos aşılmasını öncelmesini engelliyor olabilir.

DÖB Yönetim Rehberine göre 28. haftadan sonra emzirme ve anne sütü danışmanlığı verilmeye başlanmalıdır. Çalışmamızda gebeliği 28 hafta ve üzerinde olanların %4.7'si emzirme eğitimi verilmiş olup bu oran oldukça düşüktür. Gaziosmanpaşa araştırmasına katılan 36 ve üzeri gebelik haftasına sahip gebelerin %40'na emzirme danışmanlığı verilmiştir.¹⁸ Çatak ve arkadaşları 33 hafta ve üzeri gebelerde emzirme danışmanlığı verilme oranını Bursa örneğinde %40.6, Karabük örneğinde %80.7, İstanbul örneğinde %14.5 olarak tespit etmiştir.^{4,10,14}

Ana sağlığı programlarının birçoğu komplikasyon riski taşıyan gebelerin tespit edilmesine odaklanmıştır. Ancak bu tip programlar ana sağlığına birçok olumlu katkıları olmasına karşın, anne ölümlerini engelleme konusunda yeterli düşüşü sağlayamamıştır. Bir gebenin yeterli düzeyde doğum öncesi bakım alsa dahi, komplikasyon gelişip gelişmeyeceği ya da acil bakım hizmetine ihtiyacı olup olmayacağına önceden belirlenmesi mümkün değildir. Çalışmamızda gebelere acil durumlar hakkında bilgi verilme oranı %33.5 olup düşük sayıdadır. Özellikle 36. haftadan sonra doğumun nerede ve kim tarafından yaptırılacağına kararlaştırılması ve plan yapılması, ani gelişecek doğum eylemine bir sağlık kuruluşunda devam edilmesi ve doğumun sağlık kuruluşunda yapılması anne ve çocuk sağlığı açısından önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda ise doğum yapılacak yerin planlanma oranı %35.7 olup oldukça düşük orandadır. 33 hafta ve üzeri gebelerde doğum yapılacak yerin planlanma oranı Bursa'da (%67.4), Karabük'te (%59.6), İstanbul'da (%49.7) ve Çanakkale'de (%42.9)

olarak raporlanmıştır.^{4,9,14,15} Çalışmamızın sonucu literatür sonuçlarına benzer çıkmıştır.

Araştırmamızda gebelerin aile planlaması danışmanlığı alma oranı % 1 bulunmuş olup en az bilgi verilen parametredir. Çatak ve arkadaşlarının İstanbul genelinde yaptıkları çalışmada 33 haftayı doldurmuş gebelerde aile planlaması hakkında danışmanlık alan gebelerin oranı %11 bulunmuştur.¹⁴

Sonuç

Sonuç olarak nicel açıdan gebelerin en az bir kez DÖB hizmetlerinden yararlanması sağlanmıştır. Ancak nitelik açısından bu kapsamda verilen hizmetlerin henüz DÖB-YR'nin önerdiği kriterleri tam olarak karşıladığı söylenebilir. Nicel olarak ideal olan izlem sayısına (4 ve üstü) ulaşılması ve izlemlerinin niteliğinin artırılması için daha fazla sosyal, tıbbi ve akademik çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu bağlamda doğum öncesi bakım hizmeti veren sağlık personelinin doğum öncesi bakıma yönelik bilgi düzeyini, tutum ve davranış düzeylerinin belirlenmesi ve hizmet içi eğitimler verilerek bilgi düzeyleri artırılması hedeflenmelidir. Benzer şekilde gebe olan kadınlara doğum öncesinde doğum sonu dönem ve bu dönemde yapılması gereken bakım hizmetleri ile ilgili eğitimler düzenlenerek farkındalıkları artırılmalı, antenatal eğitim vermeyi amaçlayan gebe okulu benzeri uygulamalar teşvik edilmelidir.

Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Çalışmanın etik kurul onayı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (2020/514/184/13 numaralı, 26.08.2020 tarihli etik kurul onayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: CÖ, HÇ, EES, MGD. Veri toplama/İşleme: CÖ, MGD. Veri analizi ve yorumlama: CÖ, HÇ, EES, MGD. Literatür taraması: CÖ, HÇ, EES, MGD. Yazım: CÖ, HÇ, EES, MGD.

KAYNAKÇA

1. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜ-BİTAK. Anne Sağlığı ve Bakımı. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Türkiye: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü; 2019:112-117.
2. World Health Organization. Maternal Mortality Media Center. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>. Erişim tarihi: 06 Mayıs, 2020.
3. Özvarış ŞB, Akın A. Türkiye'de doğum öncesi bakım hizmetlerinden yararlanma. http://www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/SayfaDosya/turkiyede_dogum_öncesi.pdf. Erişim tarihi: 06 Mayıs, 2020.
4. Çatak B, Öner C, Gülay M, Baştürk S, Oğuz İ, Özbek R. Doğum öncesi bakım hizmetlerinin sahada izlemi ve değerlendirilmesi: Bursa örneği. *Türk Aile Hek Derg.* 2014;18(2):63-69.
5. Piriñçi E, Polat A, Köroğlu A, Kumru S. Bir üniversite hastanesinde doğum yapan kadınların doğum öncesi bakım alma durumu ve etkileyen faktörler. *ADÜ Tıp Fak Derg.* 2010;11(2):1-7.
6. World Health Organization. Provision of effective antenatal care 2006. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/effective_antenatal_care.pdf. 2006. Erişim tarihi 06 Mayıs, 2020.
7. Sağlık Bakanlığı. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. <https://kirklareliism.saglik.gov.tr/Eklenti/115527/0/dogum-oncesi-bakim-rehberi-2018.pdf>. Erişim tarihi 06 Mayıs, 2020.
8. Beeckman K, Louckx F, Putman K. Content and timing of antenatal care: predisposing, enabling and pregnancy-related determinants of antenatal care trajectories. *Eur J Public Health.* 2013;23(1):67-73.
9. Beşer E, Ergin F, Sönmez A. Aydın il merkezinde doğum öncesi bakım hizmetleri. *TAF Prev Med Bull.* 2007;6(2):137-141.
10. Çatak B, Aksan AD, Zincir, M. Karabük. Toplum Sağlığı Merkezi Bölgesinde Doğum Öncesi Bakım Hizmetlerinin Nicelik ve Niteliği. *TAF Prev Med Bull.* 2012;11(2):112-119.
11. Omac M, Güneş G, Karaoğlu L, Pehlivan E. Arapgir Devlet Hastanesine başvuran gebelerin doğum öncesi bakım hizmetlerinden yararlanma durumları ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi (Haziran 2004-2005). *Firat Tıp Derg.* 2009;14(2):115-119.
12. Yücel U, Çiçeklioğlu M, Öcek ZA, Taner Ş. Prenatal care utilization level of pregnant women living in three different neighborhoods of Izmir's Bornova district. *TAF Prev Med Bull.* 2015;14(5):370-377.
13. Joshi C, Torvaldsen S, Hodgson R, Hayen A. Factors associated with the use and quality of antenatal care in Nepal: a population-based study using the demographic and health survey data. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14(94):1-11.
14. Çatak B, İkişik H, Kartal SB, Öner C, Uluç HH, Seğmen Ö. İstanbul'da doğum öncesi bakım hizmetlerinin değerlendirilmesi: toplum tabanlı bir araştırma. *Perinatoloji Derg.* 2012;20(3):126-134.
15. Kaya F, Serin O. Doğum Öncesi Bakımın Niteliği. *J Turk Soc of Obstet Gynecol.* 2008;5(1):28-35.
16. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Caesarean Section. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115309/>. Erişim tarihi: 06 Mayıs, 2021.
17. Mirkovic KR, Lathrop E, Hulland EN. Quality and uptake of antenatal and postnatal care in Haiti. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):1-10.
18. Eryurt MA, Arslan H, Güneş K, Bani B. Türkiye'de ve Suriyeli sığınmacılarda anne çocuk sağlığı hizmetlerinin kullanımına karşılaştırmalı bir bakış: doğum öncesi bakım, doğum hizmetleri, doğum sonrası bakım. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması İleri Analiz

- Çalışması. Türkiye: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü; 2021:1-77.
19. Yılmaz L, Koruk F, Koruk İ. Şanlıurfa'da bir devlet hastanesinde doğum yapmış kadınların doğum öncesi bakım hizmetlerini alma durumu, bu hizmetlerin niteliği ve etkileyen faktörler. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg. 2018;11(2):209-218.
 20. Benova L, Tunçalp Ö, Moran AC, Campbell OMR. Not just a number: examining coverage and content of antenatal care in low-income and middle-income countries. BMJ Glob Health. 2018;3(2):e000779.

Efficacy of Tenodermodesis Method in Chronic Mallet Finger Surgery

Kronik Çekiç Parmak Cerrahisinde Tenodermodez Yönteminin Etkinliği

Emre YURDAKUL¹  Mehmet YETİŞ² 

ÖZ

Amaç: Mallet finger, distal interfalangeal (DIP) eklemin distalindeki ekstansör tendonun terminal insersiyonunun kısmen veya tamamen yırtılması nedeniyle yaygın olarak ortaya çıkan bir yaralanmadır. Genellikle DIP ekleminin zorlanmış fleksiyonundan kaynaklanır. Bu çalışmanın amacı Tenodermodez cerrahisinin kronik çekiç parmak yaralanmasındaki etkinliğini belirlemektir.

Araçlar ve Yöntem: Toplam 15 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Konservatif tedavisi başarısız olan ve tenodermodez yöntemi ile çekiç parmak cerrahisi uygulanan tüm hastalar dahil edildi. Biz yöntemi modifiye ederek tendon ve kapsül sütürasyonu yapıldıktan sonra ayrıca cilt ve tendonu beraber kateden sütürasyon şeklinde uyguladık.

Bulgular: Hastalar 24 aya kadar takip edildi. Tüm hastalarda DIP eklem hareketinde iyileşme vardı. Dokuz hasta DIP ekleminin tam ekstansiyonuna ulaştı. Crawford'un kriterlerine göre tüm hastalarda 'ağrı yok' ve işlem sonrası 'mükemmel' veya 'iyi' skoru elde edildi. Postop komplikasyon bildirilmedi.

Sonuç: Tenodermodez yöntemi, kronik tendinöz çekiç parmak deformitesi için yüksek başarı sonuç oranına sahip küratif bir cerrahi tekniktir.

Anahtar Kelimeler: cerrahi; kronik yaralanma; mallet finger; tenodermodez

ABSTRACT

Purpose: Hammertoe is an injury that usually results from partial or complete rupture of the terminal insertion of the extensor tendon distal to the distal interphalangeal (DIP) joint. It is usually caused by forced bending of the DIP joint. The aim of this study is to determine the effectiveness of tenodermodesis surgery in chronic mallet finger injury.

Materials and Methods: A total of 15 patients' data was investigated retrospectively. All the patients whose conservative treatment failed and underwent a mallet finger surgery with the tenodermodesis method were included. The technic was slightly modified: Sutures were applied, so they traverse the skin and tendon together after suturing the tendon and capsule.

Results: The patients were followed up for up to 24 months. All patients had improvements in DIP joint motion. Nine patients reached a full extension of the DIP joint. According to Crawford's criteria, all the patients had no pain and had excellent and good scores after the procedure. No postop complication was reported.

Conclusion: Tenodermodesis method is a curative surgery technic with a high success outcome rate for chronic tendinous mallet finger deformity.

Keywords: chronic injury; mallet finger; surgery; tenodermodesis

Received: 17.01.2022; Accepted: 28.09.2022

¹ System Hospital, Clinic of Orthopedics, Kayseri, Türkiye.

² Kırşehir Ahi Evran University School of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology Kırşehir, Türkiye.

Corresponding Author: Emre Yurdakul, System Hospital, Clinic of Orthopedics, Kayseri, Türkiye. e-mail: md.emreyurdakul@gmail.com

How to cite: Yurdakul E, Yetiş M. Efficacy of tenodermodesis method in chronic mallet finger surgery. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):96-100. DOI: 10.46332/aemj.1058957

INTRODUCTION

Mallet finger deformity is the most common closed tendon injury of the finger. It commonly occurs in the workplace or as a sports injury. It is most common in young and middle-aged men.¹ The purpose of mallet finger treatment is to maximize the distal interphalangeal (DIP) joint function and minimize discomfort. Most mallet fingers are amenable to treatment with immobilization (i.e., splinting), especially in the earlier stage. However, when the injury remains untreated, some complex injuries warrant surgical referral. Although primary and conservative treatment is promising, secondary treatment approaches are less successful in neglected and chronic cases. Complications of mallet finger may result from lack of timely recognition and treatment, leading to chronic stiffness and deformity of the DIP joint.² Complications may also occur as a result of splinting or surgery. Nearly all patients will have a small degree of extensor lag that does not interfere with daily activities. Surgical complications are more complex and more likely to persist. They include infection, nail plate deformity, joint incongruity, osteonecrosis, loss of reduction, hardware failure, and DIP joint deformity. Some complications require further corrective surgery. Although many different techniques have been described, there is still no unique, widely accepted, and preferred technique.³

The present study aimed to show that the tenodesis method is highly successful in mallet finger cases that did not benefit from conservative treatments and underwent surgery as a secondary treatment option.

MATERIALS and METHODS

This study was approved by Kırşehir Ahi Evran University Clinical Research Ethics Committee with the date 18-05-2021 and number 2021-09/105. An informed consent form was obtained from each patient. In this study, national and international ethical rules are observed.

Study Patients

We enrolled 15 patients with DIP injuries. The mallet finger cases that were unresponsive to the conservative splinting treatment, and the patients who were followed-up up

to at least 12 months after the surgery, were included. In addition, we obtained the data retrospectively.

Statistical Analysis

No comparative analysis of the variables was performed. The data was given in the descriptive table. There was no need for any analytic program.

Surgical Technique and the Rehabilitation Procedures

We performed the procedure under block anesthesia. First, we applied a transverse incision to make the scar lay on the DIPJ (Pic 1).



Picture 1. The transverse incision on DIP joint

We aimed to benefit from the deformity-correcting effect of transverse skin excision applied in proximal swan neck deformity. Next, we tested the joint range of motion and then made a straight incision towards the joint by resecting the tendinous scar tissue. We checked for a full passive extension so that the two edges touch each other. To avoid resection of too much tissue, removing a smaller ellipse initially and, if necessary, widening it is recommended so that there is complete contact between the two wound edges, but normal flexion is still possible.

Three to four robust and absorbable monofilament sutures are placed 2 mm from the edge on one side and the skin, tendon, and joint capsule on the other. We modified the method and applied it as suturing that traverses the skin and tendon together after suturing the tendon and capsule. After all the sutures were passed, the joint position (hyperextension) was given, and knotting was performed. Due to the skin problems and patient compliance problems caused by long-term splinting, Kirschner -wire positioning was applied to all patients (Pic. 2a-b).

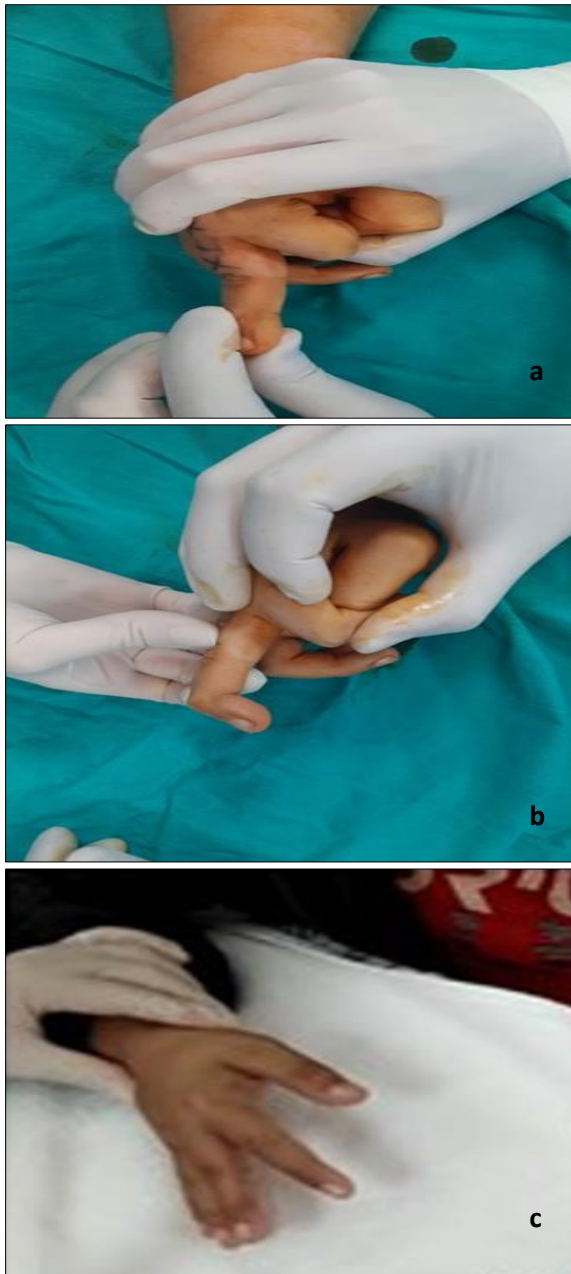


Figure 2 a-b. Perioperative view, showing the range of DIP joint motion. **2 c** Postoperative view, showing active full extension of DIP joint

No permanent splint was used. Skin sutures were removed in 4 weeks. The Kirschner wires were removed at week 8. Movement and rehabilitation towards the proximal interphalangeal joint were followed under the control of the hand therapist. After the Kirschner wire was removed, a controlled passive movement was started, and gradual loading was performed under the control of the hand therapist. Satisfactory results were achieved in all patients after 12 weeks by using a night splint for four weeks after

removing the Kirschner wire. All the patients were assessed on pain, cold intolerance, limitations in daily life, nail deformity, and the need to re-operate. All the patients underwent controlled rehabilitation for the proximal and distal joints after the 8th week.

During routine outpatient controls, the ROM of the DI joint of the affected finger was recorded using a finger goniometer. Clinical scoring was done using Crawford criteria. Patients were questioned for pain on a 10 cm long visual analog scale and grouped as no pain, mild pain, moderate pain, severe pain, and very severe pain. In addition, all the patients were assessed on pain, cold intolerance, limitations in daily life, nail deformity, and the need to re-operate.

RESULTS

A total of fifteen patients were evaluated; male patients were in the minority, %26.6 (n=4) and %73.3 (n=11), respectively. The average follow-up was 16 months (range, 10 to 24 months). The average age of the patients was 40 years (range 25 to 66 years). Pathology was dominant in the right hand (66.6%, n=10), and the ring of the finger was most affected (60%, n=9). The distribution of injured fingers was as follows: 7 affected third fingers, 3 affected fourth fingers, 3 affected fifth fingers, and 2 affected second fingers.

All the patients reported no pain at the follow-up (100%, n=15)

According to Crawford criteria, the patients (53.3%, n=8) were rated excellent, and the rest were rated as good (46.6%, n=7). No patients were graded modest or poor postoperatively.

No peri or-post operative complications such as infection, nail deformity, or bone deformity were encountered. Table 1. presents the features of the study patients in detail.

Table 1. The features of study patients and the surgery outcomes.

Patient	Sex	Affected digit	Age at surgery, Y	Follow-up, month	Injury mechanism	DIPJ extension	DIPJ flexion	Pain	Nail deformity
1	M	R, ring	36	24	slash	full	full	None	None
2	F	R,ring	45	22	slash	10°lag	full	None	None
3	M	R,ring	37	24	axial load	5° lag	full	None	None
4	F	R,index	45	18	slash	full	full	None	None
5	F	R,ring	55	14	axial load	full	full	None	None
6	F	R,index	66	12	axial load	full	full	None	None
7	F	L,ring	25	10	axial load	5° lag	full	None	None
8	F	L,index	33	18	slash	full	full	None	None
9	M	R,ring	46	12	slash	full	full	None	None
10	F	R,index	55	16	axial load	5° lag	full	None	None
11	M	R,ring	42	14	axial load	full	full	None	None
12	F	L,index	28	12	slash	5° lag	full	None	None
13	F	L,ring	32	11	axial load	full	full	None	None
14	F	L,index	31	17	axial load	5° lag	full	None	None
15	F	R,ring	33	15	slash	full	full	None	None

M- male, F- female, DIPJ- distal interphalangeal joint.

DISCUSSION

Usually, splinting is the first choice to treat chronic tendinous mallet finger, as adults are more compliant with extremity immobilization. However, the consensus among experts is that uncomplicated mallet finger injuries are best treated with splinting.³ When the mallet finger injury evolves into a chronic injury, or when the injury is complicated, surgical treatment options are considered. Systemic reviews show that both surgical and splint techniques have a high success rate.^{4,5} Our study, too, reports a good outcome of surgery for mallet finger deformity. Therefore, it appears that these treatments are equivalent and should be individualized to the patient.

The tenodesis technique has some shortcomings. Due to them, tenodesis is less suggested for pediatric age mallet finger deformity. Because of the redundant dorsal tendon and skin excision, the dorsal soft tissue of DIPJ could be tight compared with the palmar tissue after the operation. Therefore, the flexion function of DIPJ could be restricted, and it can even affect the development of the young finger. Nevertheless, their literature reports successful outcomes in the pediatric population, too.^{2,6,7} Again, valid for both pediatric group and adults, the postoperative adhesions of tendon and skin may get more severe because the scars of the tendon and skin are at the same plane in the tenodesis operation, which can impair the movement of DIPJ. We modified the method and applied it as a suturing that traverses the skin and tendon together after suturing the tendon and capsule. So, we aimed to loosen

the probable stiffness of healing skin. Our surgery outcomes are satisfactory and compatible with some previous report.⁸⁻¹⁰

A relatively small patient population may present a limitation for our study. However, we could emphasize that most reports in the literature consist of a similar number of cases. Thus, our study may contribute to the literature review and future meta-analyses. Again, the clinical conclusions of our study may be criticizable, but all our patients were scored as excellent and good after the surgery according to Crawford's criteria.

In conclusion, this study presents the tenodesis method as a highly effective and curative surgery technique for chronic tendinous mallet finger deformity. Nevertheless, increasing the value of the study would be even more effective in proving the effectiveness of the tendon technique if the present study were conducted with a control group.

Conflict of Interest

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

Ethics Committee Permission

This study was approved by Kırşehir Ahi Evran University Clinical Research Ethics Committee with the date 18-05-2021 and number 2021-09/105.

Authors' Contributions

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

REFERENCES

1. Bendre AA, Hartigan BJ, Kalainov DM. Mallet finger. *JAAOS-J Am Acad Orthop Surg.* 2005;13(5):336-344.
2. Zhang L, Zuo Y-M, Huo Y-X, Wang G-Q, Zhang L. Scar overlapping suture for treating chronic tendinous mallet finger in children. *J. Orthop. Surg. Res.* 2019;14(1):1-5.
3. Lin JS, Samora JB. Surgical and nonsurgical management of mallet finger: a systematic review. *J Hand Surg Am.* 2018;43(2):146-163.
4. Smit JM, Beets MR, Zeebregts CJ, Rood A, Welters CF. Treatment options for mallet finger: a review. *Plast. Reconstr. Surg.* 2010;126(5):1624-1629.
5. Gurnani N, Hoogendoorn J, Rhemrev S. Mallet finger: surgery versus splinting. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2014;158:A6941-A6941.
6. Shin EK, Bae DS. Tenodesis for chronic mallet finger deformities in children. *Tech Hand Up Extrem Surg.* 2007;11(4):262-265.
7. Kardestuncer T, Bae DS, Waters PM. The results of tenodesis for severe chronic mallet finger deformity in children. *J. Pediatr. Orthop.* 2008;28(1):81-85.
8. Sorene E, Goodwin D. Tenodesis for established mallet finger deformity. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2004;38(1):43-45.
9. Makhlof VM, Al Deek N. Surgical treatment of chronic mallet finger. *Ann. Plast. Surg.* 2011;66(6):670-672.
10. Alla SR, Deal ND, Dempsey IJ. Current concepts: mallet finger. *Hand.* 2014;9(2):138-144.

Homocysteine Levels in Patients with Hemorrhagic Stroke

Hemorajik İnmeli Hastalarda Homosistein Düzeyleri

Aysu YETİŞ¹  Asuman ÇELİKBİLEK¹  Aysel KAYA TEKESİN²  Orhan YAĞIZ² 

ÖZ

Amaç: Biriken veriler, artan homosistein iskemik inme için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ancak, yükselmiş homosistein seviyesinin, inme hastalarının yaklaşık beşte birini oluşturan hemorajik inme için de bir risk faktörü olup olmadığı belirsizdir. Amacımız, olası bir bağlantıyı araştırmak için hemorajik inmeli hastalarda plazma homosistein düzeylerini ölçmektir.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmaya otuz iskemik inmeli hasta, otuz hemorajik inmeli hasta ve otuz sağlıklı gönüllü aldık. Bütün hastalar, konvansiyonel risk faktörleri ve homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından incelendi.

Bulgular: Hipertansiyon, hem iskemik inme hem de hemorajik inme hastalarında sağlıklı katılımcılara göre daha yüksekti ($p=0.029$). Homosistein düzeyleri, hem iskemik inme hem de hemorajik inme gruplarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki olarak yüksek bulundu ($p=0.001$) ve aralarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). B12 vitamini düzeyleri hem iskemik inme hem de hemorajik inme hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.001$) ve aralarında istatistiki olarak fark yoktu ($p>0.05$). Folik asit seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamız, hemorajik inme hastalarında homosistein düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Hemorajik inmede homosisteinin rolünü netleştirmek için daha büyük kohortlara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: B12 vitamini; folik asit; hemorajik inme; homosistein

ABSTRACT

Purpose: Accumulating data demonstrated that raised homocysteine is a risk factor for ischemic stroke. However, it remains unclear whether high homocysteine level is also a risk factor for hemorrhagic stroke, which accounts for about one-fifth of stroke patients. Our aim was to measure the plasma homocysteine levels in patients with hemorrhagic stroke to explore a possible link.

Materials and Methods: We included thirty patients with ischemic stroke, thirty patients with hemorrhagic stroke, and thirty healthy volunteers. All participants were examined for traditional risk factors and levels of folic acid, homocysteine, and vitamin B12.

Results: Hypertension was higher in both ischemic stroke and hemorrhagic stroke patients than in healthy participants ($p=0.029$). Homocysteine levels were significantly higher in both ischemic stroke and hemorrhagic stroke groups than in the control group ($p=0.001$), with no statistically difference between each other ($p>0.05$). Vitamin B12 levels were significantly lower in both ischemic stroke and hemorrhagic stroke patients than in the controls ($p=0.001$), with no statistically difference between each other ($p>0.05$). Folic acid levels did not significantly differ between the groups ($p>0.05$). We did not find correlation between homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels ($p>0.05$).

Conclusion: Our study indicated that the homocysteine levels were high in patients with hemorrhagic stroke. Larger cohorts are needed to clarify the role of homocysteine in hemorrhagic stroke.

Keywords: folic acid; hemorrhagic stroke; homocysteine; vitamin B12

Received: 08.02.2022; Accepted: 10.10.2022

¹Ahi Evran University Medical School, Department of Neurology, Kirsehir, Türkiye.

²Health Sciences University, Istanbul Training and Research Hospital, Clinic of Neurology, Istanbul, Türkiye.

Corresponding Author: Asuman Çelikbilek, Ahi Evran University Medical School, Department of Neurology, Kirsehir, Türkiye. e-mail: asunebioglu@yahoo.com

How to cite: Yetiş A, Çelikbilek A, Kaya Tekesin A, Yağız O. Homocysteine Levels in Patients with Hemorrhagic Stroke. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):101-105. DOI: 10.46332/aemj.1069981

INTRODUCTION

Homocysteine (Hcy) is obtained from metabolic demethylation of dietary methionine.¹ High Hcy levels may be occurred by many factors, such as inadequate intake, absorption, or several drugs deficiency of vitamin B12, folate, and/or vitamin B6.² Fasting Hcy levels widely range from 5 to 15 $\mu\text{mol/L}$ and high values above 15 $\mu\text{mol/L}$ is referred as hyper homocysteinemia (HHcy).³

Several epidemiologic investigates have indicated that HHcy is a qualifiable risk factor for ischemic stroke (IS), and Hcy-lowering therapy widely used in patients with IS.^{2,4} HHcy causes atherogenesis through endothelial damage and vascular smooth muscle proliferation.⁵⁻⁷ However, data are limited regarding the relationship between Hcy and hemorrhagic stroke (HS).⁷ HS accounts for about 20% of stroke patients.⁸ It is more severe and disabling than IS.^{9,10} Previous study by Hiroyasu et al. did not show an association between Hcy level and risk of HS.¹¹ Some reports revealed that patients with HS had commonly high Hcy levels when compared to healthy volunteers.^{12,13} However, it is unclear whether high plasma Hcy level is a risk factor for HS. Our aim was to evaluate the plasma Hcy levels in patients with HS to explore a possible link.

MATERIALS and METHODS

Study Design and Participants

A total of 90 consecutive in-patients, including thirty IS, thirty HS, and thirty healthy subjects were registered in this prospective cross-sectional study. All patients aged between 50 and 80 years old. This study was carried out at Istanbul Training and Research Hospital between June and October 2009. Istanbul Training and Research Hospital Ethics Committee Presidency approved the study (approval date-number: 04/06/2009-74).

IS was referred as a focal neurological insufficient of immediate onset lasting longer than 24 hr with diffusion-weighted magnetic resonance imaging showing hyperintensity while no signal change on the apparent diffusion coefficient mapping.¹⁴ HS was defined as hyperdensities scanned by cerebral computerized tomography.¹⁵ The

controls were selected among patients admitted with radiculopathy-related symptoms at our neurology outpatients clinic.

The participants with malignant diseases; chronic renal, hepatic, or cardiovascular disease; and those who were taking drugs such as methotrexate, antilipidaemics which may affect Hcy metabolism were excluded.

Data Collection

Demographic data (age and gender) and systemic comorbidities, smoking/alcohol use and bleeding localization for each subject were recorded. Fasting serum samples were taken in the morning. Laboratory analyses were performed using standard methods. Hcy was measured with a fluorescent polarization immunoassay technique on an Abbott AxSYM analyzer. All tests were calibrated using commercial standards set by the manufacturers. Serum Hcy above 15 $\mu\text{mol/L}$ was considered as HHcy. Vitamin B12 (reference range: 197-866 pg/mL) and folate (reference range: 2-9.1 ng/mL) levels were measured with a chemiluminescent microparticle intrinsic factor assay and a chemiluminescent microparticle folate-binding protein assay, respectively (Abbott Laboratories)

Statistical Analysis

SPSS 11.5 for Windows was used for analysis.¹⁶ Values are expressed as n(%) or median(25th-75th percentiles). Oneway ANOVA was used for the comparison of the parameters between groups. Baseline differences between patients and controls were analysed by using the chi-squared test for categorical data. The correlation between parameters was determined by Pearson correlation test. Multiple comparisons were carried out using Tamhane's and Tukey tests. Results were considered to be significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Baseline characteristics of patients were shown in Table 1. The groups were similar in terms of age ($p=0.428$) and gender ($p=0.094$). The groups were also similar regarding smoking and alcohol use ($p=0.287$). Diabetes mellitus did not significantly differ between the groups ($p=0.053$) whereas hypertension was higher in both IS and HS groups

than in healthy group ($p=0.029$). Bleeding localization in HS patients was 11(36.6%) for lobar, 9(30%) for basal

ganglions, 6(20%) for thalamus, 2(0.66%) for cerebellum and 2(0.66%) for brainstem.

Table 1. Demographic data of ischemic and hemorrhagic stroke and controls

Variables	Ischemic stroke (n=30)	Hemorrhagic stroke (n=30)	Control (n=30)	p
Age (years)	66.53(51-80)	66.80(51-80)	61.23(50-79)	0.428
Gender (male)	17(56.7)	18(60)	16(53.3)	0.094
Hypertension (present)	14(46.6)	23(76.6)	4(13.3)	0.029
Diabetes mellitus (present)	3(10)	1(0.33)	0(0)	0.053
Smoking	9(30)	7(2.33)	6(20)	0.287
Alcohol	5(16.6)	4(13.3)	3(10)	0.287
Bleeding localization				
Lobar		11(36.6)		
Basal ganglia		9(30)		
Thalamus		6(20)		
Cerebellum		2(0.66)		
Brainstem		2(0.66)		

Values are expressed as n(%) or median(25th-75th percentiles).

Laboratory data of participants were shown in Table 2. Hcy levels were significantly higher in both of stroke groups than in the controls ($p=0.001$). However, Hcy levels did not significantly differ between IS and HS groups ($p=0.356$). Low vitamin B12 levels were significantly more common in stroke groups when compared to the controls ($p=0.001$), with lack of statistically difference between each other ($p=0.217$). Folic acid levels seemed to

be higher in stroke groups than in the controls without statistical significance ($p=0.077$). As well, folate levels were did not significantly differ between IS and HS groups ($p=0.580$). No correlation was found between Hcy, vitamin B12 and folic acid levels ($p=0.336$). With respect to lipid levels, no significant difference was obtained between the groups ($p=0.292$).

Table 2. Laboratory data of ischemic and hemorrhagic stroke and controls

Variables	Ischemic stroke (n=30)	Hemorrhagic stroke (n=30)	Control (n=30)	p
Homocysteine ($\mu\text{mol/L}$)	9.107(7.1-10.9)	9.123(7.3-11.8)	7.727(5.1-9.4)	0.001
B12 vitamin (pg/mL)	398.11(72.3-2000)	405.30(150.1-2000)	568.10(158.3-2000)	0.001
Folic acid (ng/mL)	8.63(3.11-20)	8.32(3.87-20)	6.81(1.96-15.89)	0.077
TC (mg/dL)	200.67(119-361)	222.50(136-299)	198.57(112-383)	0.292
TG (mg/dL)	161.10(61-611)	117.57(65-196)	117.60(46-303)	0.787
HDL-C (mg/dL)	38.53(24-54)	43.17(23-79)	44.27(24-66)	0.059
LDL-C (mg/dL)	128.37(51-193)	141.80(82-204)	131.13(64-294)	0.287

Values are expressed as median(25th-75th percentiles). TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

DISCUSSION

Considering our study results; hypertension was higher in both stroke patients compared to the control group, Hcy levels were significantly higher in stroke groups compared to controls, vitamin B12 levels were significantly lower in both stroke groups than in the controls, folate levels did not differ significantly between the groups and there was no relationship between Hcy, vitamin B12 and folate levels.

Hcy is involved in the metabolism of methionine.^{1,5} This process mainly requires the contributions of vitamin B12, folic acid and vitamin B6.⁵ Accumulating data demonstrated that HHcy is a risk factor for vascular diseases.^{17,18} This risk increases notably when the Hcy level is above 15 $\mu\text{mol/L}$, indicating the possible association between Hcy and IS.^{3,19} A recent study reported a 59% raised risk of stroke in response to an increase of Hcy about 5 $\mu\text{mol/L}$.²⁰ However, data are limited on the relationship between

HHcy and HS.⁷ Cerebral parenchymal hemorrhage accounts for the vast majority of HS.⁶ The most underlying etiology is hypertension,²¹ which is also high in our HS patients. HHcy causes endothelial damage leading to rupture of vascular elastic membrane which increase interstitial collagen fibers.²² This cause vascular wall hardening that might create a ground for increased blood pressure.⁵ On the other hand, fibronecrosis probably due to the chronic hypertension occurs in the capillary artery wall, thus the wall elasticity is weakened, causing a propensity to rupture and ultimately to bleed.^{5,22} Animal models have already demonstrated that Hcy may have potential to destruct the blood brain barrier and exacerbate intracerebral hemorrhage by activating matrix metalloproteinase-9.^{23,24} Clinically, a recent meta-analysis found that Hcy levels in patients with HS were significantly higher than in control subjects.⁷ However, a few studies demonstrated the contrary results demonstrating the HHcy as a predicting factor for the favorable outcomes following HS.^{25,26} In our study, we found significantly higher Hcy levels in both stroke groups than in the controls. However, Hcy levels did not significantly differ between IS and HS group. This is line with the recent published systematic review by Zhou et al.,⁷ suggesting that plasma Hcy level might be an triggering factor in atherosclerosis, which also positively associated with high risk of ICH, too.^{7,27} We did not find an association between plasma Hcy levels and hypertension that could be explained because of the small sample size.

Vitamin B12, vitamin B6 and folate were well-known determinant factors on plasma Hcy levels.¹⁴ Supplementation with these vitamins were shown to reduce Hcy levels.²⁸ We found lower vitamin B12 levels in both stroke groups than in the controls. Also, folic acid levels were found to be higher in both stroke groups than in the controls but did not reach statistical significance. As well, folate levels were did not significantly differ between IS and HS groups. According to the correlation analysis, no significant correlation was obtained between Hcy, vitamin B12 and folate levels in either IS or HS group. This requires further research in larger population to make a definite result.

Several limitations need to be mentioned. First, this is a single-centre study of relatively small sample size. Second, it is unrealistic to exclude additional nutritional and

genetic factors which may influence Hcy levels. Third, the clinical data was derived in 2009, though we discussed the association between Hcy and stroke subgroups with the current literature, which may also have certain clinical significance.

In conclusion, the present study indicated that the Hcy levels were high in patients with stroke regardless of stroke subgroups. Besides, we lacked any correlation between Hcy, vitamin B12 and folate levels in the subgroups. Larger cohorts are needed to clarify the role of Hcy in HS.

Conflict of Interest

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

Ethics Committee Permission

Istanbul Training and Research Hospital Ethics Committee Presidency approved the study (approval date-number: 04/06/2009-74).

Authors' Contributions

Concept/Design: AY, AÇ, AKT, OY. Data Collection and/or Processing: AY, AÇ, AKT, OY. Data analysis and interpretation: AY, AÇ, AKT, OY. Literature Search: AY, AÇ. Drafting manuscript: AY, AÇ. Critical revision of manuscript: AY, AÇ. Supervision: AÇ, OY.



REFERENCES

1. Azad MAK, Huang P, Liu G, ve ark. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease in animal model. *Amino Acids*. 2018;50(1):3-9.
2. Holmen M, Hvas AM, Arendt JFH. Hyperhomocysteinemia and Ischemic Stroke: A Potential Dose-Response Association-A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open*. 2021;5(3):e420-e437.
3. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, ve ark. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9791):584-594.
4. Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, ve ark. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance. *Front Neurosci*. 2016;10:538.
5. Li Q, Zhao Z, Si K, ve ark. Correlation between the levels of NLRP3, Hcy, IL-1 β , IL-18 and the prognosis in patients with hemorrhagic stroke. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2883-2890.
6. Zeng C, Lin F, Ge P, Zhang D, Wang S, Zhao J. Homocysteine Level and Risk of Hemorrhage in Brain

- Arteriovenous Malformations. Dis Markers. 2021;2021:8862299.
7. Zhou Z, Liang Y, Qu H, ve ark. Plasma homocysteine concentrations and risk of intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):2568.
 8. Frontera JA, Starling R, Cho SM, ve ark. Risk factors, mortality, and timing of ischemic and hemorrhagic stroke with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(6):673-683.
 9. Chen G, Ping L, Zhou S, ve ark. Early prediction of death in acute hypertensive intracerebral hemorrhage. *Exp Ther Med*. 2016;11(1):83-88.
 10. Al-Khaled M, Eggers J. Prognosis of intracerebral hemorrhage after conservative treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(2):230-234.
 11. Iso H, Moriyama Y, Sato S, ve ark. Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in Japanese. *Circulation*. 2004;109(22):2766-2772.
 12. Zhou F, Chen B, Chen C, ve ark. Elevated homocysteine levels contribute to larger hematoma volume in patients with intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(4):784-788.
 13. Yao ES, Tang Y, Xie MJ, Wang MH, Wang H, Luo X. Elevated Homocysteine Level Related to Poor Outcome After Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Med Sci Monit*. 2016;22:3268-3273.
 14. Karakurum Goksel B, Karatas M, Nebioglu A, ve ark. Subclinical hypothyroidism, hyperhomocysteinemia and dyslipidemia: investigating links with ischemic stroke in Turkish patients. *Neurol Res*. 2007;29(8):871-876.
 15. Celikbilek A, Goksel BK, Zararsiz G, Benli S. Spontaneous intra-cerebral hemorrhage: A retrospective study of risk factors and outcome in a Turkish population. *J Neurosci Rural Pract*. 2013;4(3):271-277.
 16. Ahmadinejad N, Movahedinia S, Movahedinia S, Shahriari M. Association of mammographic density with pathologic findings. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(12):e16698.
 17. Jeon SB, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients. *Neurology*. 2014;83(8):695-701.
 18. Kalra DK. Homocysteine and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6(2):101-106.
 19. Moretti R, Giuffrè M, Caruso P, Gazzin S, Tiribelli C. Homocysteine in Neurology: A Possible Contributing Factor to Small Vessel Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2051.
 20. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Bmj*. 2002;325(7374):1202.
 21. Yang G, Shao G. Clinical effect of minimally invasive intracranial hematoma in treating hypertensive cerebral hemorrhage. *Pak J Med Sci*. 2016;32(3):677-681.
 22. Chen S, Dong Z, Cheng M, ve ark. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):1-12.
 23. Wiernicki I, Millo B, Safranow K, Gorecka-Szydl B, Gutowski P. MMP-9, homocysteine and CRP circulating levels are associated with intraluminal thrombus thickness of abdominal aortic aneurysms: new implication of the old biomarkers. *Dis Markers*. 2011;31(2):67-74.
 24. Min H, Hong J, Cho IH, ve ark. TLR2-induced astrocyte MMP9 activation compromises the blood brain barrier and exacerbates intracerebral hemorrhage in animal models. *Mol Brain*. 2015;8(1):1-14.
 25. Dhandapani S, Goudihalli S, Mukherjee KK, ve ark. Prospective study of the correlation between admission plasma homocysteine levels and neurological outcome following subarachnoid hemorrhage: a case for the reverse epidemiology paradox? *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(3):399-407.
 26. Suo Y, Chen W, Pan Y, ve ark. Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease in Hematoma Expansion of Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(7):2006-2013.
 27. Sato S, Uehara T, Hayakawa M, Nagatsuka K, Mine-matsu K, Toyoda K. Intra- and extracranial atherosclerotic disease in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2013;332(1-2):116-120.
 28. Al-Delaimy WK, Rexrode KM, Hu FB, ve ark. Folate intake and risk of stroke among women. *Stroke*. 2004;35(6):1259-1263.

Evaluation of Serum Scube-1 Levels and Affecting Factors in Smokers

Sigara İçenlerde Serum Scube-1 Düzeyleri ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Sibel TUNÇ KARAMAN¹  Okcan BASAT¹ 

ÖZ

Amaç: Trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan Serum signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein-1 (SCUBE-1), kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için kullanılan bir biyokimyasal belirteçtir. Bu çalışma; sigara içenlerde SCUBE-1'in plazma düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre değişimini değerlendirmeyi ve etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçlamıştır.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışma; kontrol gruplu, deneysel ve tek merkezli bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmaya üçüncü basamak bir hastanenin Sigara Bırakma Kliniği'ne başvuran 18-65 yaş arası sigara içenler ile Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran ve hiç sigara içmemiş sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Tüm katılımcıların sosyodemografik verileri ve sigara içenlerin sigara içme öyküleri ile bağımlılık düzeyleri sorgulandı. Ekshale edilen karbon monoksit (CO) seviyeleri ölçüldü. Plazma SCUBE-1 seviyeleri venöz kandan alınan numunelerden çalışıldı ve karşılaştırıldı.

Bulgular: "Sigara içen" hasta grubu (n=44) ve "sigara içmeyen" kontrol grubu (n=38) olmak üzere toplam 82 kişi çalışmaya dahil edildi. Ortalama SCUBE-1 değeri sigara içenlerde 1.28 ± 0.70 ng/ml, içmeyenlerde 1.54 ± 1.09 ng/ml idi. SCUBE-1 açısından sigara içenler ve içmeyenler arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.500$). SCUBE-1 düzeyleri ile ekshale CO düzeyi, sigara içme özellikleri ve bağımlılık düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: Plazma SCUBE-1 değeri sigara içenlerde anlamlı düzeylerde yüksek bulunmamakla birlikte kardiyovasküler hastalık riskinin ve tromboza yatkınlığın değerlendirilmesinde yararlı olup olmayacağı hususunun bu kişilerde hastalık gelişim sürecinin de inceleneceği daha ileri araştırmalar ile açıklığa kavuşturulabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: fagerström; karbon monoksit; kardiyovasküler risk; scube-1; sigara içimi

ABSTRACT

Purpose: Serum signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein-1 (SCUBE-1), an indicator of platelet activation, is a biochemical marker used to evaluate the risk for cardiovascular diseases. This study aimed to evaluate the alteration of plasma levels of SCUBE-1 in smokers compared to healthy controls and determine the affecting factors.

Materials and Methods: This study was designed as an experimental, single-centered study with a control group. The study included smokers aged 18-65 years who were admitted to the Smoking Cessation Clinic of a tertiary hospital and a control group consisting of healthy volunteers admitted to the Family Medicine Outpatient Clinic and had never smoked. Sociodemographic data of all participants and smoking histories and addiction levels of smokers were questioned. Exhaled carbon monoxide (CO) levels were measured. Plasma SCUBE-1 levels were studied and compared from samples obtained from venous blood.

Results: A total of 82 individuals, consisting of the "smoker" patient group (n=44) and the "non-smoker" control group (n=38), were included in the study. The mean SCUBE-1 value was 1.28 ± 0.70 ng/ml in smokers, 1.54 ± 1.09 ng/ml in non-smokers. There was no statistical difference between groups in terms of SCUBE-1 ($p=0.500$). There was no statistically significant correlation between SCUBE-1 levels and exhaled CO level, smoking characteristics and addiction levels.

Conclusion: Although the plasma SCUBE-1 value was not found to be significantly higher in smokers, it is thought that whether it will be useful in the evaluation of cardiovascular disease risk and thrombosis susceptibility can be clarified with further studies that will also examine the disease development process in these people.

Keywords: carbon monoxide; cardiovascular risk; fagerström; scube-1; smoking

Received: 15.01.2022; Accepted: 15.10.2022

¹ University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital, Department of Family Medicine, Istanbul, Türkiye.

Corresponding Author: Dr. Sibel Tunç Karaman, University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital, Department of Family Medicine, Istanbul, Türkiye. e-mail: drsibeltunc@hotmail.com

How to cite: Tunç Karaman S. Basat O. Evaluation of serum scube-1 levels and affecting factors in smokers. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):106-113. DOI: 10.46332/aemj.1058294

INTRODUCTION

Smoking causes many severe diseases and deaths and is defined as the most critical public health problem by the World Health Organization.¹ It is one of the most important preventable risk factors for the development of atherosclerosis. The increase in coagulation tendency it causes paves the way for the occurrence of vascular pathologies.² Therefore, especially cardiovascular diseases (such as coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral artery disease, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism) have a high prevalence in smokers. Smoking is responsible for approximately 21% of deaths due to cardiovascular diseases, and it is known that the risk of mortality and morbidity increases in those with passive exposure to cigarette smoke.³ Moreover, the increased risk of developing thrombosis and activation of the coagulation system with smoking accelerates cancer progression in smokers. Smoking is the most important cause of cancer in many organs.⁴

Vascular dysfunction induced by smoking is initiated by increased expression of adhesion molecules and endothelial dysfunction. Thus, measuring the levels of adhesion molecules in the plasma provides information about atherogenesis.² Signal Peptide-Cub-Epidermal growth factor domain-containing protein-1 (SCUBE-1) is a cell surface protein belonging to the SCUBE gene family, which consists of three members (SCUBE 1-3).^{5,6} The SCUBE gene family is secreted from the gonads and central nervous system during embryogenesis.⁷ SCUBE-1 is stored in alpha granules in inactive platelets. Under hypoxia and inflammatory conditions, it is released from vascular endothelial cells and platelets, following platelet activation by thrombin. It dissolves into small soluble fragments and joins the thrombus structure.^{6,8,9}

Previous studies have revealed that SCUBE-1, a potential marker indicating platelet activation, is increased in acute ischemic events such as acute coronary syndrome, ischemic stroke, acute mesenteric ischemia, and pulmonary embolism (PE).⁹⁻¹² In addition, some studies indicated that it increases in some cancers (e.g., gastric, lung, breast, renal cell cancer).¹³⁻¹⁶ It has also been found to be increased in some non-cancer diseases (e.g., gestational diabetes

mellitus, diabetic retinopathy, thyroid diseases, hypertension, ovarian and testicular torsion).¹⁷⁻²³ To our knowledge, there is not yet a study in the literature evaluating SCUBE-1 levels in terms of smoking, which is one of the most critical risk factors for ischemic events, cancer, and many non-cancer diseases.

This study aimed to examine and compare SCUBE-1 levels in smokers and non-smokers and investigate the benefit of SCUBE-1 in evaluating the risk of cardiovascular diseases and thrombosis predisposition in smokers.

MATERIALS and METHODS

The study was designed as a prospective, experimental, with the control group, single-centered study. In order to carry out this study, permission was obtained from the Taksim Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee. (Approval No:18; 22/01/2020). The study was conducted under the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants.

Study Population

Participants were selected from current chronic smokers who were referred for the first time to the Smoking Cessation Clinic and healthy non-smokers referred to the Family Medicine Outpatient Clinic of a tertiary hospital for any reason from February to March 2020. Forty-four smokers and 38 non-smoker healthy volunteers, those who met the inclusion criteria, aged between 18-65 and agreed to participate, were included in the study.

According to the results of the G-power analysis made in line with the reference studies, when type 1 error is 5% (bidirectional), type 2 error is 5% (power 95%), the approximate effect size for SCUBE-1 among patients/controls is taken as 87%, the minimum required number of cases was found to be 74 in total, with at least 37 in each group.

Exclusion Criteria

Those aged <18 years and those >65 years, those with known cardiovascular and/or cerebrovascular disease, acute/chronic kidney failure, liver failure, peripheral artery

disease, malignancy, collagen tissue diseases, advanced stage chronic obstructive pulmonary disease, rheumatological disease, previous history of PE and/or venous thromboembolism, those who are pregnant and lactating, and those who use acetylsalicylic acid and oral anticoagulants were excluded.

Data Collection Tools

Patient Information Form

A patient information form was formulated, including the participants' sociodemographic characteristics (age, gender, marital status, educational level, working status), medical history, and anthropometric measurements like weight, height, and Body Mass Index (BMI, kg/m²). The form also includes questions about smoking characteristics (amount of smoking in pieces/day and packs/year, total years of smoking, age when began smoking) and exhaled CO measurements for those who smoke.

Fagerström Test for Nicotine Dependence

The Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND), developed by Karl Fagerström and the Turkish validity and reliability study conducted by Uysal et al. in 2004, was used to determine the degree of smokers' nicotine dependence. The scale consists of 6 questions. The dependence level was categorized according to the following FTND scores: 0–3 low; 4–6 moderate; 7–10 high.^{24,25}

Exhaled CO Measurement

Exhaled carbon monoxide (CO) increases in smokers and is a biomarker that is frequently used in the diagnosis, treatment, and follow-up stages of nicotine dependence.²⁶ Exhaled CO measurements (in parts per million, ppm) were performed by authorized healthcare staff using piCO+Smokerlyzer (Bedford Scientific, Madsytone, UK,2016) devices.

Measurement of SCUBE-1

To determine the SCUBE-1 level, the venous blood sample taken from the patient and control groups was placed in an anticoagulant tube and kept at room temperature for 2 hours, then centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes at

+4°C for separation of serum and plasma. The samples were placed in Eppendorf tubes and stored at -20 degrees until the measurement time. It was taken to +4°C 24 hours before the measurement. SCUBE-1 levels were measured in ng/ml with the "enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA)" method and with an ELISA reader (Organon Teknika Reader 230S), in which 450 nm absorbance values were measured with ELISA kits (Elabscience Biotechnology Co., Cat No: E-EL-H5405) per the manufacturer's measurement instructions. The minimum SCUBE 1 level was 0.38 ng/mL measurable, while the detection range was 0.63-40 ng/mL.

Statistical Analysis of Data

While evaluating the findings obtained in the study, IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) program was used for statistical analysis. The conformity of the parameters to the normal distribution was evaluated with the Shapiro Wilks test. In addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency), the Oneway Anova test was used to compare the parameters with normal distribution between groups to compare quantitative data, and the Tukey HDS test determined the group that caused the difference. The Kruskal Wallis test compared the parameters that did not show normal distribution, and the Dunn's test was used to determine the group that caused the difference. The student's t-test was used for the comparison of normally distributed parameters between two groups, and the Mann Whitney U test compared two groups of parameters that did not show normal distribution. Chi-square test, Fisher Freeman Halton test, and Continuity (Yates) Correction were used to compare qualitative data. Pearson correlation analysis analyzed the relationships between parameters conforming to the normal distribution, and Spearman's rho correlation analysis was used to analyze the relationships between the parameters not conforming to the normal distribution. The statistical significance was evaluated at the p<0.05 level.

RESULTS

The study was performed with a total of 82 cases (mean 38.78±10.24 years), 45(54.9%) females, and 37(45.1%) males, ranging in age from 19 to 62. The participants were evaluated under two groups as the "smoker" (n=44) patient

group and the "non-smoker" (n=38) control group. Twenty-two (50%) of the smokers were male and 22(50%) female compared to 15(39.5%) males and 23(60.5%) females in the control group. There was no statistically sig-

nificant difference between the groups regarding age, gender, educational status, and marital status distribution (p=0.553; p=0.339; p=0.104; p=0.905, respectively). Sociodemographic characteristics and anthropometric measurements of both groups are summarized in Table 1.

Table 1. Sociodemographic characteristics and anthropometric measurements of the participants.

Variables	Smokers		Non-smokers		Total		p
	Mean±SD	Range	Mean±SD	Range	Mean±SD	Range	
Age (years)	39.41±10.66	19-62	38.05±9.82	21-59	38.78±10.24	19-62	¹ 0.553
Height (m)	1.68±0.08	1.5-1.9	1.68±0.1	1.6-1.9	1.68±0.09	1.5-1.9	¹ 0.769
Weight (kg)	73±12.01	48-96	74.76±15.46	51-109	73.82±13.66	48-109	¹ 0.563
BMI (kg/m ²)	25.73±4.04	18.3-35.2	26.31±3.72	20.2-36.7	26±3.88	18.3-36.7	¹ 0.507
		Smokers n (%)	Non-smokers n (%)		Total n (%)		p
Gender	Female	22 (50%)	23 (60.5%)		45 (54.9%)		² 0.339
	Male	22 (50%)	15 (39.5%)		37 (45.1%)		
Working Status	Yes	23 (52.3%)	28 (73.7%)		51 (62.2%)		³ 0.077
	No	21 (47.7%)	10 (26.3%)		31 (37.8%)		
Educational status	Primary school	17 (38.6%)	10 (26.3%)		27 (32.9%)		² 0.104
	Middle school	7 (15.9%)	6 (15.8%)		13 (15.9%)		
	High school	12 (27.3%)	6 (15.8%)		18 (22%)		
	University	8 (18.2%)	16 (42.1%)		24 (29.3%)		
Marrital status	Married	34 (77.3%)	28 (73.7%)		62 (75.6%)		² 0.905
	Single	10 (22.7%)	10 (26.3%)		20 (24.4%)		
Passive smoking	No	16 (36.4%)	26 (68.4%)		42 (51.2%)		² 0.007*
	Yes	28 (63.6%)	12 (31.6%)		40 (48.8%)		
Classification according to BMI	Weak	1 (2.3%)	0 (0%)		1 (1.2%)		⁴ 0.345
	Normal	23 (52.3%)	14 (36.8%)		37 (45.1%)		
	Overweight	15 (34.1%)	18 (47.4%)		33 (40.3%)		
	Obesity	5 (11.4%)	6 (15.8%)		11 (13.4%)		

Data are presented as number (%) of participants, mean±standard deviation, median (min:max)

¹Student t test ² Chi-square test ³Continuity (yates) correction ⁴Fisher Freeman Halton Test *p<0.05 BMI: Body Mass Index

The mean amount of cigarette consumption of smokers was 27.25±12.39 pieces/day (min:5-max:60), 24.82±13.78 pack-years (min:5-max:55). The total duration of smoking ranged from 5 to 42 years, with a mean of 21.36±10.36 years, and it was observed that 29.5% of them smoked 31 or more cigarettes per day. The mean age of starting smoking was 17.98±7.5 (min:10-max:56). The mean CO value measured in the expiration was 14.52±5.94 ppm (min:4-max:32). The mean score obtained from the FTND applied to measure the degree of addiction to smokers was 6.95±2.31 (min:1-max:10). According to FTND, the level of addiction was mild in 6.8% of smokers, moderate in 43.2%, and high in 50%. Smoking characteristics of smokers are shown in Table 2 (Table 2).

While the SCUBE-1 values of both groups are presented in Table-3, the distribution of SCUBE-1 values according

to the characteristics of the participants is also evaluated (Table-3). While the mean SCUBE-1 value was 1.28±0.70 ng/ml in smokers, it was 1.54±1.09 ng/ml in non-smokers. There was no statistically significant difference in terms of SCUBE-1 scores between the smoking and non-smoking groups (p=0.500). SCUBE-1 values of smokers who had additional passive exposure were higher than those who were not passive smokers (p=0.037) (Table 3).

As shown in Table 4, there was no statistically significant correlation between SCUBE-1 levels and exhaled CO level, cigarette consumption amounts (in pcs/day and pack/year), total smoking time, age at onset of smoking, and Fagerström scores in smokers (p=0.910; p=0.744; p=0.802; p=0.948; p=0.560; p=0.769, respectively) (Table 4).

Table 2. Data on smoking characteristics of smokers. (n=44)

Variables	Min-Max	Mean±SD	Median
Amount of smoking			
Pieces/day	5-60	27.25±12.39	27.5
Packs/year	5-55	24.82±13.78	23
Total years of smoking	5-42	21.36±10.36	20
Age when began smoking	10-56	17.98±7.5	17
Exhaled CO level (ppm)	4-32	14.52±5.94	13.5
FTND score	1-10	6.95±2.31	7.5
		n	%
Amount of smoking			
Pieces/day	≤ 10	5	11.4
	11-20	16	36.4
	21-30	10	22.7
	≥ 31	13	29.5
Packs/year	<20	21	47.7
	>21	23	52.3
Level of dependence according to FTND	Low	3	6.8
	Moderate	19	43.2
	High	22	50.0
Alcohol use	Yes	11	25.0
	No	33	75.0

Data are presented as number (%) of participants, mean±standard deviation, median (min:max)

CO: Carbonmonoxide. FTND: Fagerström Test for Nicotine Dependence.

Ppm: parts per million. SD: standard deviation.

Table 3. Distribution of SCUBE-1 values according to the characteristics of the participants

Variables	SCUBE-1 levels		
	Min-max	Smokers	Non smokers
		0.37-3.49	0.09-5.06
	Mean±SD	1.28±0.70 (1.11)	1.54±1.09 (1.26)
	p ¹		0.500
		Mean±SD (median)	
Gender	Female	1.29±0.86 (1)	1.66±1.15 (1.4)
	Male	1.27±0.52 (1.3)	1.36±1 (1)
	p ¹	0.496	0.437
Working status	Yes	1.36±0.53 (1.4)	1.67±1.14 (1.3)
	No	1.2±0.86 (1)	1.2±0.91 (0.7)
	p ¹	0.086	0.097
Educational status	Primary school	1.19±0.44 (1.2)	1.38±0.96 (1.3)
	Middle school	1.88±1.11 (1.4)	0.79±0.35 (0.7)
	High school	0.98±0.39 (1.1)	2.3±1.61 (1.9)
	University	1.41±0.86 (1)	1.64±1 (1.4)
	p ²	0.271	0.084
Marrital status	Married	1.3±0.61 (1.3)	1.59±1.12 (1.3)
	Single	1.21±0.99 (0.9)	1.4±1.04 (1)
	p ¹	0.213	0.466
Passive smoking	No	1.01±0.5 (1)	1.59±1.05 (1.3)
	Yes	1.44±0.76 (1.3)	1.44±1.22 (1.2)
	p ¹	0.037*	0.490
Classification according to BMI	Normal weight	1.34±0.83 (1.2)	1.43±0.91 (1.2)
	Overweight	1.15±0.43 (1.3)	1.82±1.25 (1.3)
	Obesity	1.19±0.72 (1.1)	0.98±0.8 (0.7)
	p ²	0.949	0.238

Data are presented as number (%) of participants, mean±standard deviation and median (min:max).

¹Mann Whitney U Test ²Kruskal Wallis Test *p<0.05

Note: Those who are underweight according to BMI were excluded from the analysis because n=1.

BMI: Body Mass Index. SD: standard deviation.

Table 4. Evaluation of the relationship between smoking characteristics and SCUBE-1 values in smokers

Variables		SCUBE-1
Exhaled CO ⁺	r	-0.018
	p	0.910
Pieces/day ⁺	r	0.051
	p	0.744
Total years of smoking ⁺	r	-0.010
	p	0.948
Packs/year ⁺	r	-0.039
	p	0.802
Age when began smoking ⁺	r	-0.090
	p	0.560
FTND score ⁺	r	0.046
	p	0.769
		SCUBE-1 levels
		Mean±SD (median)
Alcohol use	Yes	1.22±0.58 (1.2)
	No	1.3±0.74 (1.1)
	p ¹	0.968
Amount of smoking Pieces/day	≤ 10	1.62±0.6 (1.7)
	11-20	1.23±0.78 (1)
	21-30	0.93±0.34 (0.9)
	≥ 31	1.48±0.78 (1.4)
	p ²	0.076
Amount of smoking Packs/year	<20	1.34±0.87 (1.1)
	>21	1.23±0.52 (1.2)
	p ¹	0.879
Level of dependence according to FTND	Low	1.43±0.97 (1.4)
	Moderate	1.27±0.73 (1.1)
	High	1.27±0.68 (1.1)
	p ²	0.892

Data are presented as mean±standard deviation. ¹Mann Whitney U Test ²Kruskal Wallis Test. *p<0.05.

Pearson Correlation Analysis ⁺Spearman Rho Correlation Analysis

CO: Carbon monoxide. FTND: Fagerström Test for Nicotine Dependence. SD: standard deviation.

DISCUSSION

SCUBE-1 is defined as a potential biomarker in pathologies associated with inflammation, atherosclerosis, and ischemia. In this study, in which the plasma SCUBE-1 level was compared in smokers and non-smokers, it was predicted that the level of SCUBE-1 would be increased in smokers compared to non-smokers, and this would be an indicator of increased risk of cardiovascular diseases and thrombosis in smokers. However, there was no statistically significant difference between these two groups regarding SCUBE-1 values.

SCUBE-1 levels have been shown to increase in acute ischemic events.^{6,9-12,27} In the study performed with patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke by Dai et al., it was found that SCUBE-1 can be detected within 6 hours after the onset of ischemic symptoms.⁹ Also, Turkmen et al. found that serum SCUBE-1 levels

were higher in the patients with PE than in the control group.¹¹ As a contribution to this study, Özyurt et al. also found that serum SCUBE-1 levels were higher in high-risk patients and patients with poor prognoses.²⁷

In contrast to the data in the study of Dai et al., Günaydın et al. also investigated the benefit of SCUBE-1 levels in diagnosing acute ischemic stroke in their study, and they did not find a significant increase in the patient group.²⁸ Also, in the studies by Şahin et al. and Özkan et al., no diagnostic value of SCUBE-1 was found in determining the etiology in patients with chest pain and coronary syndrome.^{29,30}

Smokers have a severe risk of ischemic events. Early recognition of the risks of smokers in terms of future cardiovascular events is vital for prognosis. However, in our study in which we investigated the relationship between

the SCUBE-1 values and smoking status, smoking characteristics, and exhaled CO levels, no negative or positive relationship was found between them. It was concluded that the reason why SCUBE-1 levels, which are elevated in acute vascular ischemic pathologies, did not increase significantly in smokers might be the development of smoking-related vascular pathologies in a chronic process. In future studies, in which smokers will be followed up for disease development, it is possible that SCUBE-1 will be high in smokers who develop the disease.

It was also reported significantly higher SCUBE-1 levels in patients with non-small cell lung cancer, gastric cancer, breast cancer, renal cell cancer than in healthy controls. In addition, it was concluded that SCUBE-1 could be used to identify those at high risk of thrombosis in patients with cancer.¹³⁻¹⁶ In our study, we did not include those with a known cancer diagnosis or previous cancer history. However, no significant relationship was found between smoking, which is also known as the most crucial risk factor for cancer in many organs, and SCUBE-1 values. Also, any tumor markers and/or inflammation marker has not been investigated. In addition to monitoring the development of diseases, a contribution to the literature can be made by examining the correlation of SCUBE-1 with these markers.

SCUBE-1 has also been investigated as a marker and cardiovascular risk indicator in some non-cancer diseases (e.g., thyroid diseases, diabetic retinopathy, gestational diabetes mellitus, ovarian and testicular torsion).^{14,17,18,21-23,30} It is a known fact that smoking is a risk factor for all these diseases. In all these studies mentioned, it is seen that smokers were excluded from the study for this reason. Therefore, detailed information about the relationship between SCUBE-1 and smoking could not be obtained in the investigated cases. However, the fact that SCUBE-1 was not found to be higher in smokers suggests that smoking alone may not be sufficient to develop the disease or increase the risk.

As far as we know, there is no study in the literature examining the relationship between SCUBE-1 and smoking in more detail. This point constitutes the strength of our study. However, our study has some limitations. The major limitations of our study are that only one measurement was

made from the individuals and the development of the diseases that were thought to increase the risk was not followed. Moreover; the fact that the correlation of SCUBE-1 with any tumor and/or inflammation marker has not been investigated can be counted among the limitations. Finally, it was a single-center study with a small sample size.

In conclusion, in this study examining the plasma SCUBE-1 value in smokers, it was observed that SCUBE-1 did not increase at statistically significant levels in smokers compared to non-smokers. There were no negative or positive correlations between the values of SCUBE-1 and smoking status and smoking characteristics. Although the plasma SCUBE-1 value was not found to be significantly higher in smokers, it is thought that whether it will be useful in the evaluation of cardiovascular disease risk and thrombosis susceptibility in smokers can be clarified with further studies that will also examine the disease development process in these people.

Conflict of Interest

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

Ethics Committee Permission

In order to carry out this study, permission was obtained from the Taksim Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee. (Approval No:18; 22/01/2020).

Authors' Contributions

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

REFERENCES

1. World Health Organization. World health statistics overview 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. No. WHO/DAD/2019.1. World Health Organization, 2019.
2. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):509-515.


3. Puig-Cotado F, Tursan d'Espaignet E, St Claire S, et al. Tobacco and coronary heart disease: WHO tobacco knowledge summaries. Geneva: World Health Organization; 2020.
4. Gibbons DL, Byers LA, Kurie JM. Smoking, p53 mutation, and lung cancer. *Mol Cancer Res*. 2014;12(1):3-13.
5. Tsai MT, Cheng CJ, Lin YC, et al. Isolation and characterization of a secreted, cell-surface glycoprotein SCUBE2 from humans. *Biochem J*. 2009;422(1):119-128.
6. Zhuang J, Deane JA, Yang RB, Li J, Ricardo SD. SCUBE1, a novel developmental gene involved in renal regeneration and repair. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1421-1428.
7. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N, et al. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). *Genomics*. 2000;70(1):74-81.
8. Tu CF, Yan YT, Wu SY, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *J Biol Chem*. 2008;283(18):12478-12488.
9. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(22):2173-2180.
10. Sonmez E, Turkdogan KA, Karabacak M, et al. The diagnostic role of signal peptide-C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain-containing protein 1 in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med*. 2015;33(1):21-24.
11. Turkmen S, Sahin A, Gunaydin M, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein-1 (SCUBE1) in the diagnosis of pulmonary embolism: a preliminary study. *Acad Emerg Med*. 2015;22(8):922-926.
12. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med*. 2013;20(3):257-264.
13. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, et al. Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer?. *Cancer Biomark*. 2012;11(5):191-195.
14. Gürz S, Çelik B, Mentese A, Us Altay D. Diagnostic value of signal peptide-Complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain-containing protein 1 on serum and tissue samples in non-small cell lung cancer. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2018;26(2):246-253.
15. Topcu TO, Kavgaci H, Ozdemir F, et al. Elevated Serum Levels of SCUBE1, a Marker for Coagulation, in Patients with Breast Cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(2):127-132.
16. Karagüzel E, Mentese A, Kazaz İO, et al. SCUBE1: a promising biomarker in renal cell cancer. *Int Braz J Urol*. 2017;43(4):638-643.
17. Bayoglu Tekin Y, Baki Erin K, Yilmaz A. Evaluation of SCUBE-1 levels as a placental dysfunction marker at gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(5):417-420.
18. Bilir B, Soysal-Atile N, Ekiz Bilir B, et al. Evaluation of SCUBE-1 and sCD40L biomarkers in patients with hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis: a single-blind, controlled clinical study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(3):407-413.
19. Guzel M, Dogru MT, Simsek V, et al. Influence of circadian blood pressure alterations on serum SCUBE-1 and soluble CD40 ligand levels in patients with essential hypertension. *Am J Cardiovasc Dis*. 2019;9(4):42-48.
20. Özkan G, Ulusoy S, Menteşe A, Karahan SC, Cansiz M. New marker of platelet activation, SCUBE1, is elevated in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2013;26(6):748-753.
21. Icel E, Icel A, Mertoglu C, et al. Serum SCUBE-1 levels in patients with diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2020;40(4):859-865.
22. Uyanikoglu H, Hilali NG, Yardimci M, Koyuncu I. A new biomarker for the early diagnosis of ovarian torsion: SCUBE-1. *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45(2):94-99.
23. Turedi S, Tatli O, Alver A, et al. The Diagnostic Value of Plasma SCUBE1, a Novel Biomarker of Platelet Activation, in Testicular Torsion: A Randomized, Controlled, Experimental Study. *Urology*. 2015;86(3):516-520.
24. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med*. 1989;12(2):159-182.
25. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ C, Bayram NG, Uysal O, Yılmaz V. Fagerstrom test for nicotine dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Turk Toraks*. 2004;52(2):115-121.
26. Erb P, Raiff BR, Meredith SE, Dallery J. The accuracy of a lower-cost breath carbon monoxide meter in distinguishing smokers from non-smokers. *J Smok Cessat*. 2015;10(1):59-64.
27. Özyurt S, Karataş M, Gümüş A, Kara B, Çınarka H, Şahin Ü. Elevated serum levels of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein1 (SCUBE1) are associated with poor pulmonary thromboembolism (PTE) prognosis. *Biomedical Research (0970-938X)* 2017;28:(15).
28. Günaydın M, Türkmen S, Şahin A, et al. The diagnostic value of SCUBE1 levels in acute ischemic stroke. *Turk J Biochem*. 2014;39(1).
29. Şahin A, Türkmen S, Mentese A, et al. The Diagnostic Value of SCUBE1 In Patients Presenting to the Emergency Department Due to Angina Pectoris. *KÜ Tıp Fak Derg*. 2018;20(2):131-137.
30. Özkan A, Sönmez E, Özdemir S, et al. The Diagnostic Value of SCUBE-1 in Unstable Angina Pectoris Patients. *Eurasian J Emerg Med*. 2016;15(4):167-171.

The Status of Antioxidants and Oxidative Damage in Patients with COVID-19

COVID-19 Hastalarında Antioksidanların ve Oksidatif Hasarın Durumu

İrfan BİNİCİ¹  *Hamit Hakan ALP²*  *Zübeyir HUYUT²*  *Esra GÜRBÜZ³* 

Hülya GÜNBARAR⁴  *Şükrü AKMEŞE⁵*  *Mustafa Kasım KARAHOCAGİL⁶* 

Halil İbrahim AKBAY² 

ÖZ

Amaç: COVID-19, son zamanlarda bir pandemiye neden olan ve insan sağlığını önemli ölçüde etkileyen bir viral hastalıktır. Bu çalışmada COVID-19'da süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon, toplam tiyol, doğal tiyol, disülfid, oksidatif DNA hasarı ve malondialdehit düzeyleri araştırıldı.

Araçlar ve Yöntem: Bu çalışmaya revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ile COVID-19 tanısı konan 35 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Enzim bağlantılı immünosorbent testi ile serum glutatyon, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, doğal tiyol, toplam tiyol ve disülfid seviyeleri ve yüksek basınçlı-sıvı kromatografisi ile malondialdehit ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin/10⁶ deoksiguanozin seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: COVID-19 hasta grubunda serum süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, malondialdehit, 8-hidroksi-2-deoksiguanozin/10⁶, disülfid düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek iken, glutathione, toplam tiyol, doğal tiyol düzeyleri daha düşüktü. Ayrıca 8-hidroksi-2-deoksiguanozin/10⁶ deoksiguanozin ile glutatyon, doğal tiyol ve toplam tiyol arasında negatif, disülfid ile pozitif korelasyon vardı.

Sonuç: Bu çalışma, COVID-19 hastalarında serum süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon, malondialdehit, 8-hidroksi-2-deoksiguanozin/10⁶ deoksiguanozin ve disülfid düzeylerinin arttığını ve glutatyon, toplam tiyol ve doğal tiyol düzeylerinin azaldığını ortaya koydu. Bu sonuçlar, COVID-19 hastalarında, antioksidan belirteç düzeylerinde azalma ve oksidatif stres belirteçlerinde artış olduğunu ortaya koydu.

Anahtar Kelimeler: GPx; SOD; oksidatif stress; tiyol/disülfid

ABSTRACT

Purpose: COVID-19 is a viral disease that has recently caused a pandemic and significantly affects human health. In this study, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione, total thiol, natural thiol, disulfide, oxidative DNA damage and malondialdehyde levels in COVID-19 were investigated.

Materials and Methods: Thirty-five patients and 35 healthy volunteers were included in this study. The diagnosis of COVID-19 was made by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Serum glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, natural thiol, total thiol and disulfide levels by enzyme-linked immunosorbent assay and malondialdehyde and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine/10⁶ deoxyguanosine levels by high-pressure liquid chromatography measured.

Results: While serum superoxide dismutase, glutathione peroxidase, malondialdehyde, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine/10⁶ deoxyguanosine, disulfide levels were higher in the COVID-19 patient group than in the healthy control group, glutathione, total thiol, natural thiol levels were lower. In addition, there was a negative correlation between 8-hydroxy-2-deoxyguanosine/10⁶ deoxyguanosine and glutathione, natural thiol and total thiol, and a positive correlation with disulfide.

Conclusion: This study revealed that serum superoxide dismutase, glutathione peroxidase, malondialdehyde, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine/10⁶ deoxyguanosine, and disulfide levels increased and glutathione, thiol and natural thiol levels decreased in COVID-19 patients. These results revealed that there was a decrease in antioxidant marker levels and an increase in oxidative stress markers in COVID-19 patients.

Keywords: GPx; SOD; oxidative stress; thiol/disulphide

Received: 02.08.2022; Accepted: 09.03.2023

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical Faculty, Van Yüzüncü Yıl University, Van, Türkiye.

²Department of Biochemistry, Medical Faculty, Van Yüzüncü Yıl University, Van, Türkiye.

³Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Van Research Hospital, Ministry of Health University, Van, Türkiye.

⁴Department of Chest Diseases, Medical Faculty, Van Yüzüncü Yıl University, Van, Türkiye.

⁵Pharmacy Services Program, Vocational School of Health Services, Harran University, Şanlıurfa, Türkiye.

⁶Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical Faculty, Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Türkiye.

Corresponding Author: İrfan Binici, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical Faculty, Van Yüzüncü Yıl University, Van, Türkiye.
e-mail: irfanbinici5@gmail.com

How to cite: Binici İ, Alp HH, Huyut Z, Gürbüz E, Günbarar H, Akmeşe Ş, Karahocagil MK, Akbay Hİ. The Status of antioxidants and oxidative damage in patients with COVID-19. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):114-123. DOI 10.46332/aemj.1152479

INTRODUCTION

The microorganism responsible for the COVID-19 pandemic is the novel coronavirus (SARS-CoV-2). Seriously occupied and worried the world's public opinion this disease caused numerous deaths and morbidity. In addition, considering its contagiousness, this disease gains more importance.¹ The main focus of infection in COVID-19 patients is the respiratory system. This disease is different from other coronavirus infections both in terms of contagiousness and the risk of developing respiratory failure.² Despite the advances in antiviral drugs, sufficient progress has not been made yet in the prevention and inactivation of this disease. Although some antiviral drugs are used, we still do not have a fully effective antiviral to prevent contagiousness and fully treat this disease. The degrees of effectiveness of the antivirals used are not fully known. Studies are continuing on both the effectiveness of the drugs used and the discovery of fully effective new antivirals. Considering the contagiousness of COVID-19, and the formation of mutant forms of the virus, the necessity of conducting extensive research on this disease and its treatment makes itself felt more.¹ The physiopathogenesis of the disease progresses rapidly in COVID-19. Major systemic disruptions are part of the disease. There are pieces of evidences that all these conditions are associated with a hyperinflammatory state called "cytokine storm". In this case, inflammatory events increase and mortality rates increase too. The increase in inflammatory events causes an increase in oxidative stress (OS). With the increase of inflammatory events, irregularities occur in iron homeostasis, the risk of coagulation and thrombus formation increases. Reactive oxygen species (ROS) occur with intracellular OS. They are produced from mitochondrial origin and cause increased release of proinflammatory cytokines. Proinflammatory cytokines affect the formation of cellular OS, ROS and cause some physiopathological conditions. The release of pro-inflammatory mediators increases. This causes mitochondrial dysfunction. An inflammatory/oxidation vicious cycle occurs. This causes more mitochondrial damage. Finally, damage occurs in the lungs. The more severe the disease, the more hyperferritinemia occurs. Hyperferritinemia involves iron dysregulation. Iron dysregulation also causes an increase in the amount of

ROS. After all these, OS increases.² OS is frequently encountered as a cause of physiological and metabolic changes in the body and various diseases and is also important in this viral disease and its complications.¹ Previous studies report that factors such as OS, cytokine storm, dysregulation of iron homeostasis, and apoptosis are so important in the course of Coronavirus infection.²⁻⁴ Many studies also report an increase in pro-inflammatory cytokines with monocyte/macrophage activation.⁵ Panfoli et al.⁶ reported that in SARS-CoV-1 infection, viral 3C-like proteases increased the ROS, caused OS, and promoted apoptosis through Nuclear Factor kappa B (NF-κB) signaling. Angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in endothelial cells. These cells can facilitate virus entry, replication, and lung damage. Endothelial dysfunction occurs as a result of viral damage. In this case, ACE2 may be effective in generating ROS. Mitochondrial respiration and lung defence mechanisms may be adversely affected by increased OS. It also negatively affects the repair mechanisms and immune control system. OS may facilitate the thromboembolic, vasculitic events and disseminated intravascular coagulation (DIC) that can be seen in COVID-19.⁵⁻⁶

Although most of the patients are mildly symptomatic and some are asymptomatic, approximately 5% of patients have severe lung damage, signs of organ failure, and septic shock occurs. The incidence of sepsis in COVID-19 is higher than in the normal population. This high rate suggests that sepsis caused by this viral disease is the cause of death in mortal cases.⁷ Understanding the changes in OS that facilitate the progression of this disease to life-threatening conditions such as sepsis is a requirement in follow-up and treatment. Increased oxidant activity in COVID-19 causes the progression of symptoms and increase the severity of the disease, so it is critical to investigate and determine of this balance in this situation. Clarifying the relationships between events such as inflammation and OS is important in terms of reporting the effective factors in determining the severity of the clinical condition of COVID-19. Changes in levels of Superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione (GSH) enzyme, which are important endogenous antioxidants, are important in the COVID-19 infection course. In addition, it has been stated that decreases in endogenous

antioxidant levels in many viral infections and supplementation of exogenous antioxidants, especially vitamins E and C, may be beneficial in maintaining the oxidant/antioxidant balance.^{7,8}

SOD, GPx and GSH are important endogenous antioxidant proteins,⁹⁻¹¹ and the changes in their levels in COVID-19 infection are important. Thiol/disulfide homeostasis is among the important endogenous antioxidant mechanisms in humans. Thiols have the ability to neutralize the effects of free radicals that increase OS, and they also mediate the regulation of apoptosis, detoxification, signal transduction, transcription factors, and some enzymatic activities.¹¹⁻¹³ Changes in thiol/disulfide homeostasis are responsible for many disease processes, especially diabetes mellitus (DM), adenoid hypertrophy, rheumatoid arthritis, cardiovascular disorders, otitis media, chronic kidney failure, acute pancreatitis and malignancy.¹⁴⁻¹⁷ We also aimed to investigate their homeostasis in COVID-19.

In the literature, we did not find any studies about investigating the serum levels of SOD, GSH, GPx, native/total thiols, disulfide, 8-hidroksi-2-deoksiguanozin/ 10^6 deoksiguanozin (8-OHdG/ 10^6 dG), and malondialdehyde (MDA), which have an important place in the oxidant/antioxidant balance in COVID-19 disease. In this study, we aimed to determine oxidative damage and antioxidant status by determining the serum levels of OS and antioxidant markers in COVID-19 patients.

MATERIALS and METHODS

Subjects

A total of 35 volunteer COVID-19 patients were selected from among the patients who applied to the infectious diseases and clinical microbiology polyclinic between 5 May and 30 June 2020. RT-PCR SARS-CoV-2 tests performed with nasopharyngeal and oropharyngeal swab samples of the patients were found positive. Exclusion criteria were the existence of chronic diseases such as DM, cardiovascular disease, cancer, obesity, and existence of a history of a special diet and drug use, and hospitalization due to infection in the last two quarters.

Thirty-five volunteers of similar age and sex with the COVID-19 patient group, without acute or chronic illness, did not follow a special diet and exercise regimen, and had not been hospitalized for an infection in the last six months, were selected as the control group.

Measurement of SOD, GPx and GSH Levels

SOD, GPx, and GSH measurements were made by the ELISA method using commercially available kits (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). The detection range and sensitivity for SOD, GPx, and GSH are 0.156-40 ng/mL and 0.066 ng/mL, respectively; 0.05-20 ng/mL and 0.018 ng/mL; 0.5-150 ng/L and 0.26 ng/L.

Measurement of Total and Native Thiol Values and Calculation of Disulfide Values

We used a commercially available kit (Rel Assay diagnostic, Turkey) to determine total thiol/native thiol levels. First, total and native thiol levels were determined. Then half of the difference between total/natural thiol levels was determined as disulfide levels. Other parameters related to thiol/disulfide homeostasis were expressed as percentages.

Measurement of Oxidative Damage Markers

MDA: MDA levels were determined using the high-pressure liquid chromatography (HPLC) method previously described by Khoschsorur et al.¹⁸ First 50 μ l serum and then respectively 0.44 mol/L H₃PO₄, 42 mmol/L thiobarbituric acid and HPLC grade water were added to glass tubes for precipitation and derivatization. After incubating these tubes in a water bath for 30 minutes, they were immediately cooled and alkaline methanol was added. All samples were centrifuged (3000 rpm/3min) and the supernatant was collected in clean bottles for HPLC analysis.

8-OHdG/ 10^6 dG: Oxidative DNA damage detection consisted of three steps; leukocyte DNA isolation, DNA hydrolysis and determination of 8-OHdG/ 10^6 dG levels by HPLC. A commercially available DNA isolation kit (Nucleo Spin Blood DNA, Macherey-Nagel, Germany) was used for leukocyte DNA isolation from whole blood samples.

For hydrolysis of isolated DNA, 1 mL of isolated DNA sample was added to 0.5 mL of formic acid and incubated at 150 °C for approximately one hour.¹⁹ Hydrolyzed DNA samples were dissolved in mobile phase solution (0.05 M potassium phosphate buffer-pH 5.5- and acetonitrile dissolved in 97:3,v/v). 8-OHdG/10⁶dG levels were determined using an electrochemical detector (ECD) at 600 mV. The dG concentration was monitored at 245 nm. Oxidative DNA damage was expressed as 8-OHdG/10⁶dG.

Statistical Analysis

SPSS version 22.0 (<https://www.ibm.com/support/pages/how-cite-ibm-spss-statistics-or-earlier-versions-spss>) was used for statistical data analysis and the results were shown as mean±standard deviation (SD). Whether the data were normally distributed or not was evaluated with the Shapiro-Wilk test and Histogram. Differences between groups were analyzed with Student's T-test. In addition, dependent variable analysis was performed with paired t-test and Wilcoxon signed-rank test. Box plots were drawn with GraphPad Prism (version 8.3). The calculation of sample size was done as described in Picemall's description (G-POWER software, 3.1.9.2).²⁰ When alpha, effect size, and power were selected as 0.05, 0.7, and 0.8, respectively, the sample size was calculated as 34 for each group.

Multivariate statistical analysis was performed using MetaboAnalyst 5.0 (<https://www.metaboanalyst.ca/>). Data were loaded into the database, and markers of OS were determined by T-Test, which varied significantly between

groups. Principal Component Analysis (PCA) was applied to detect segregation and clustering between groups. Images were presented in two dimensions and three dimensions. The OS markers contributing to the separation between the groups were calculated by using the Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLS-DA) model, and Variable Importance in Projection (VIP) scores were calculated. Additionally, heat mapping was drawn by using Ward's algorithm, Euclidean distance measure, and T-test/ANOVA mode to visualize the intensities of OS markers between groups. P values of 0.05 or less were considered to be significant. In addition, the relationships between parameters were analysed using Pearson's correlation analysis.

Ethics approval

Ethics committee approval was obtained from Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee with the decision dated 05 May 2020 and numbered 23.

RESULTS

All of the COVID-19 patients had complaints of fever, muscle pain, and cough. When the descriptive data was examined, there were no significant differences between the COVID-19 and the control group subjects in terms of gender, age and body mass index (BMI). The descriptive data, the results of routine tests performed on the COVID-19 patients and comorbidities were demonstrated in Table 1.

Table 1. The descriptive data of the COVID-19 patient and healthy control group.

	COVID-19 Patient group (n=35)	Healthy Control Group (n=35)	P value
Gender			
Female (%)	13 (41.9)	18 (56.4)	0.168
Male (%)	22 (58.1)	17 (43.6)	
Age (year)	40.9±15.6	41.1±12.4	0.822
Comorbidity			
Hypertension	8 (%22.9)		0.768
Diabetes mellitus	6 (%17.1)		
No comorbidity	21 (% 6.0)		
BMI (kg/m ²)	23.9±2.98	22.6±3.03	
Ferritin (ng/mL)	156.5 (87.8-220.3)		
WBC (10 ⁹ /L)	5.1 (3.4-6.6)		
Lymphocyte (10 ⁹ /L)	1.3 (1.0-1.8)		
Neutrophile	2.7 (2.1-5.2)		
NLR	2.45 (1.29-3.55)		
D-Dimer (mg/L)	131 (64.6-361.1)		
CRP (mg/dL)	29.5 (13-68.7)		

Abbreviations: BMI, Body mass index; CRP, C-reactive protein; WBC, White blood cell; NLR, Neutrophile to lymphocyte ratio.

Normally distributed data are expressed as mean and standard deviation. Data that do not show normal distribution are expressed as the median and interquartile range (IQR)

While serum SOD and GPx enzyme levels in the COVID-19 patients were significantly higher than those in the control group, GSH levels, one of the important antioxidant peptides, were relatively lower. The findings showed that MDA and 8-OHdG/10⁶dG levels were significantly higher in the COVID-19 patients than in the healthy individuals.

When thiol/disulfide homeostasis was examined, it was found that the balance shifted in favour of disulfide in the

COVID-19 group. The levels of total and native thiols and the native thiol/total thiol ratio in the COVID-19 group were significantly lower than in the control group. The levels of disulfide and disulfide/native thiol and disulfide/total thiol ratios were significantly higher in the COVID-19 group than in the control group. All detailed results are summarised in Table 2.

Table 2. Comparison of the levels of oxidative damage markers in the COVID-19 patients and the healthy control group. Values are given as mean±standard deviation.

Common Name	Group (Mean±Sd)		p-Value
	Control (N:35)	Covid-19 (N:35)	
Superoxide Dismutase (ng/mL)	21.221±4.875	28.933±2.563	0.001
Glutathione Peroxidase (ng/mL)	8.350±1.711	15.548±2.721	0.001
Glutathione (ng/L)	19.765±4.750	9.015±2.713	0.001
Malondialdehyde (µM)	4.266±1.854	10.171±5.193	0.001
8-hydroxy-2-deoxyguanosine/10 ⁶ deoxyguanosine	1.471±0.545	3.843±1.198	0.001
Total Thiol (µmol/L)	546.726±45.541	386.448±65.815	0.001
Native Thiol (µmol/L)	519.401±43.873	335.875±66.465	0.001
Disulfide (µmol/L)	18.128±5.421	25.286±5.989	0.001
Disulfide/Native Thiol (%)	3.587±1.247	7.869±2.493	0.001
Disulfide/Total Thiol (%)	3.322±1.080	6.721±1.870	0.001
Native Thiol/Total Thiol (%)	93.354±2.161	86.557±3.741	0.001

SOD: Superoxide dismutase, GPx: Glutathione peroxidase, GSH: Glutathione, MDA: Malondialdehyde, 8-OHdG/10⁶dG: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine/10⁶ deoxyguanosine TT: Total thiol, NT: Native thiol, DS: Disulfide, DS/NT: Disulfide/Native Thiol, DS/TT: Disulfide/Native Thiol, NT/TT: Native Thiol/Total Thiol

In the correlation analysis, we found a significant negative correlation between SOD and CRP levels. In addition, there was a significant negative correlation between SOD and ferritin levels. SOD negatively correlated with both MDA and 8-OHdG/10⁶dG. We found a positive correlation between MDA-ferritin and MDA-CRP. MDA levels indicated a negative correlation with both total thiols and native thiols. In addition, while 8-OHdG/10⁶dG levels were positively correlated with disulfide, 8-OHdG/10⁶dG

was negatively correlated with both total thiols and native thiols. There was a positive correlation between 8-OHdG/10⁶dG-CRP, 8-OHdG/10⁶dG-Ferritin and 8-OHdG/10⁶dG-D-dimer. The total thiol levels indicated a negative correlation between CRP and ferritin. Likewise, native thiol levels were negatively correlated with both CRP and ferritin. The other detailed data are expressed in Table 3 and Figure 1.

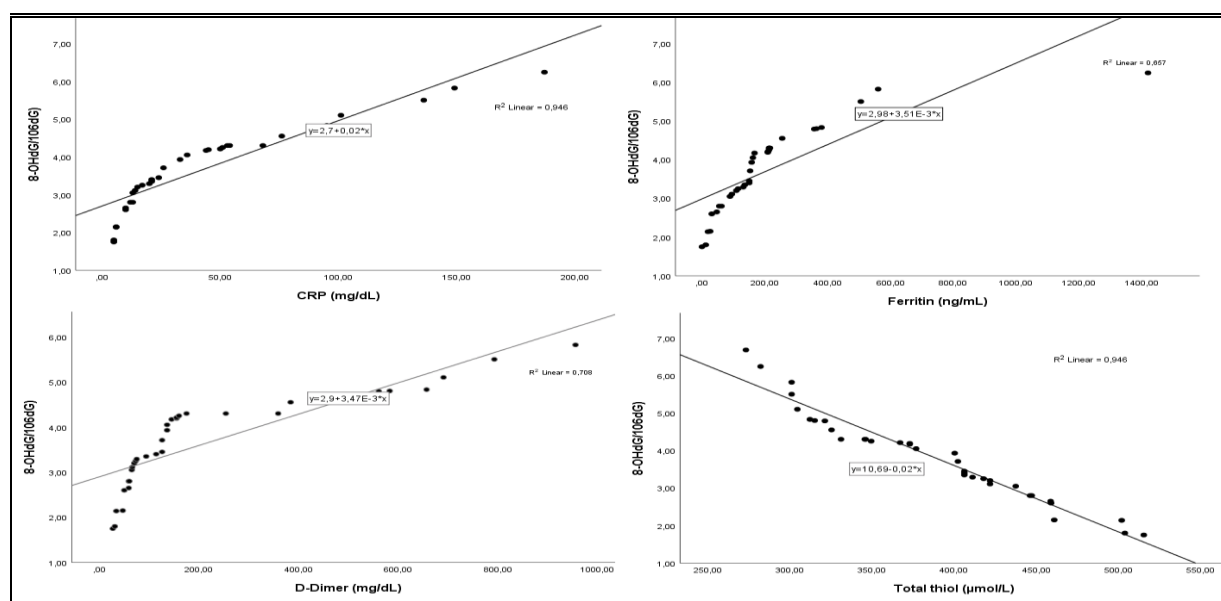


Figure 1. The scatter dot presentation of correlations between 8-OHdG/10⁶dG and CRP; 8-OHdG/10⁶dG and ferritin, 8-OHdG/10⁶dG and D-dimer; and 8-OHdG/10⁶dG and total thiol.

Table 3. The correlation analysis in all subjects.

Pearson's r	Ferri- tin	WBC	Lynpho- cyte	D-Di- mer	Neu- tro- phile	NLR	SOD	GPx	GSH	MDA	8- OHdG/10 ⁶ dG	Total thiol	Native thiol	Disul- fide
CRP (mg/dL)	0,911*	-	-0,163	0,691	0,180	0,409	0,960*	0,021	0,211	0,884*	0,923*	0,875*	0,854*	0,886*
Ferritin (ng/mL)	-	0,072	-0,264	0,914*	0,161	0,589	0,841*	0,101	0,231	0,826*	0,811*	0,733*	0,713*	0,775*
WBC (10 ⁹ /L)		-	0,300	-0,246	-0,094	-0,229	0,152	0,055	0,151	-0,211	-0,147	0,145	0,160	-0,121
Lymphocyte (10 ⁹ /L)			-	-0,268	-0,177	-0,516	0,148	0,190	0,081	-0,233	-0,213	0,180	0,168	-0,250
D-Dimer (mg/dL)				-	0,151	0,708*	0,572*	0,232	0,279	0,588*	0,842*	-0,440	-0,420	0,507
Neutrophile (10 ⁹ /L)					-	0,682*	-0,116	0,249	0,089	0,092	0,070	-0,059	-0,075	-0,020
NLR						-	-0,269	0,432	0,133	0,264	0,214	-0,141	-0,135	0,145
SOD (ng/mL)							-	0,067	0,130	0,933*	-0,975*	0,964*	0,944	0,945*
GPx (ng/mL)								-	0,097	-0,076	-0,135	0,149	0,124	-0,122
GSH (ng/L)									-	-0,015	-0,075	0,039	-0,029	-0,068
MDA (µM)										-	0,936*	0,933*	0,907*	0,936*
8-OHdG/10 ⁶ dG											-	0,977*	0,957*	0,980*
Total thiol (µmol/L)												-	0,982*	0,966*
Native thiol (µmol/L)													-	0,950*
Disulfide (µmol/L)														-

*: Indicated statistical significance p<0.05. Pearson's r: the correlation coefficient, SOD: Superoxide dismutase, GPx: Glutathione peroxidase, GSH: Glutathione, TT: Total thiol, NT: Native thiol, DS: Disulfide, MDA: Malondialdehyde, 8-OHdG/10⁶dG: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine/10⁶ deoxyguanosine; NLR: Neutrophile to lymphocyte ratio.

The blue colour indicates a positive correlation. The red colour indicates a negative correlation. An increase in colour intensity indicates an increase in the correlation coefficient.

The configuration of the parameters in our study in the patient and control groups was demonstrated in two-dimensional space by PCA. While the first dimension explained 67.1% of the original inter-variable variation, the second dimension explained 12.7%. The variance explanation rate of the two dimensions together was found to be 79.8%. In other words, 79.8% of the variation between the original variables for both groups could be explained by two dimensions (two principal components) (Figure 2). Thus, it

can be said that the patient and control groups differed significantly according to 11 variables or when 11 variables were taken together. As a result, PCA1 and PCA2 data according to PCA analysis were 67.1% and 12.7%, respectively. As a result of the analysis, a significant separation and clustering were found between the groups. All the OS markers that were analysed were found to be important and successful in distinguishing between the COVID-19 and control groups (Figure 2).

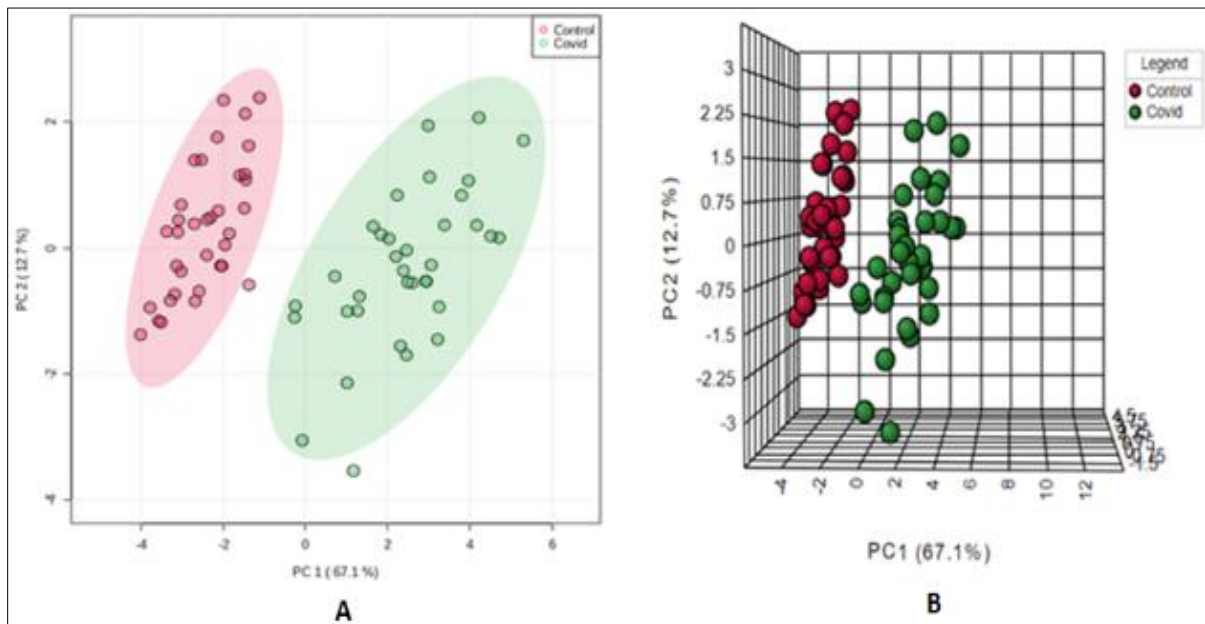


Figure 2. Two-dimensional (A) and three-dimensional (B) PCA score graphs of groups.

A visual representation of the effectiveness of the variables in separating the patient and control groups in two-dimensional space is given in Figure 3. VIP graph was created, which ranks the OS markers according to their ability to distinguish COVID-19 patients from healthy controls (Figure 3). An increase in the VIP score will be more decisive in distinguishing COVID-19 patients from controls.

The first two OS markers with the highest VIP scores were NT and GPx. As seen in Figure 3, the variables DS, MDA, SOD, DS/NT, DS/TT, 8OHdG and GPx showed an increasing trend in the patient group, while other variables showed a decreasing trend.

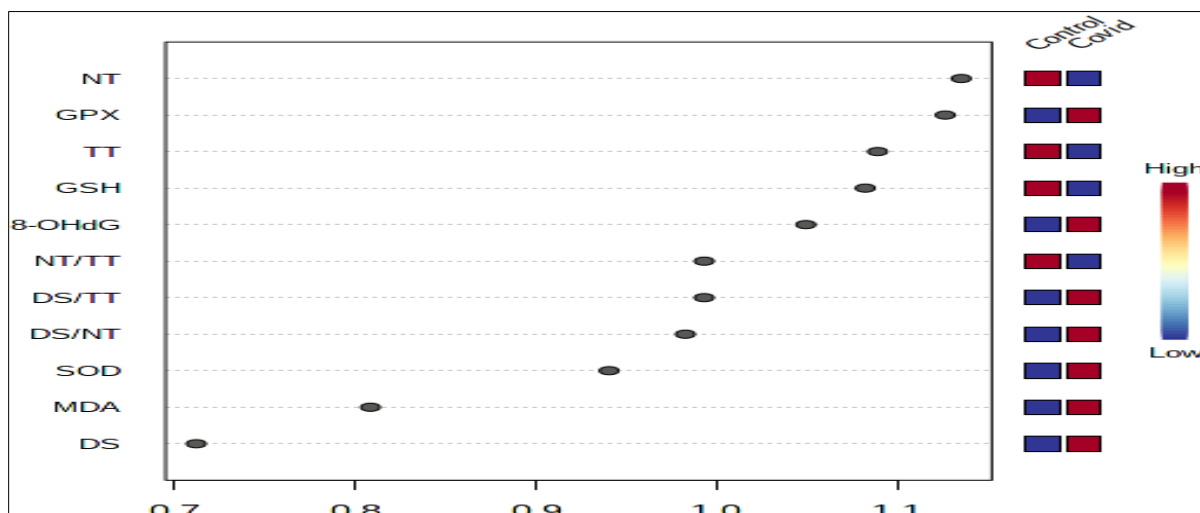


Figure 3. VIP score graph: Strengths of OS markers that allow for the separation of groups. SOD: Superoxide dismutase, GPx: Glutathione peroxidase, GSH: Glutathione, TT: Total thiol, NT: Native thiol, DS: Disulfide, MDA: Malondialdehyde, 8-OHdG: 8-OHdG/10⁶dG: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine/10⁶ deoxyguanosine

In addition, a heat map was drawn to visualize the distribution of measured values for 11 OS markers in groups (Figure 4). In the heat map, columns represent individual samples, and rows represent markers. Brown bands indicate that the markers are up-regulated in groups, and blue

bands indicate that they are down-regulated. The increase or decrease in the hues of the brown and blue bands determines the level of regulation of the markers in the groups. According to the heat map, 4 of 11 markers (GSH, NT/TT, TT, NT) can highly distinguish COVID-19 patients.

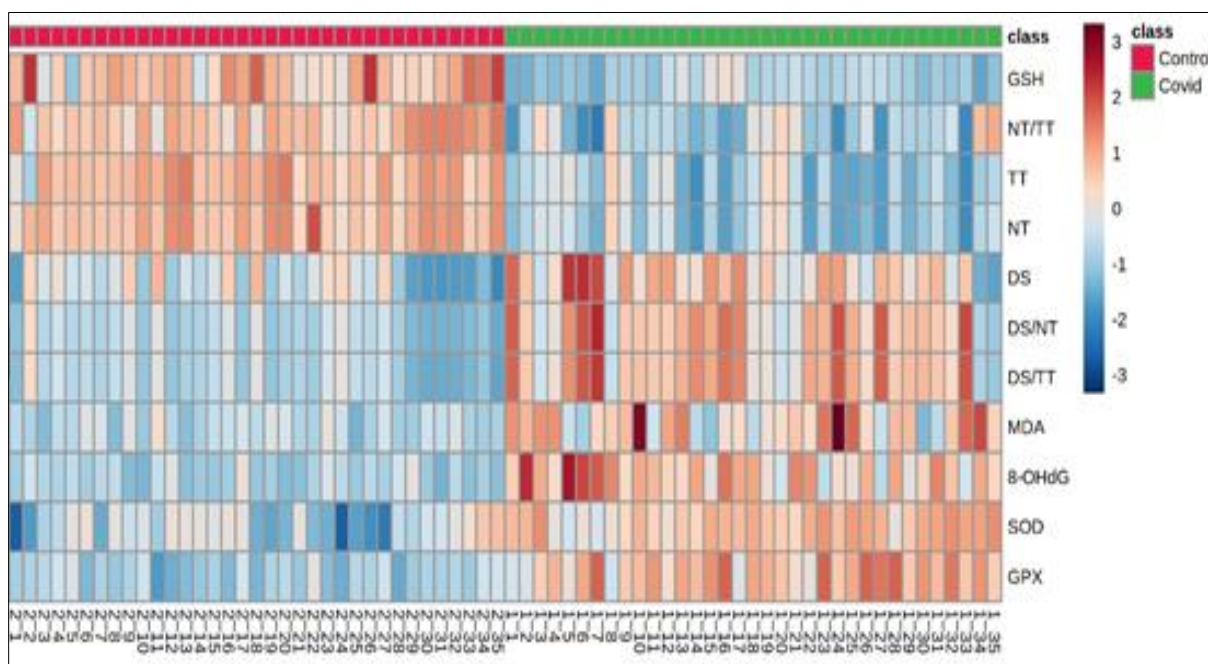


Figure 4. Heat map of OS markers. SOD: Superoxide dismutase, GPx: Glutathione peroxidase, GSH: Glutathione, TT: Total thiol, NT: Native thiol, DS: Disulfide, MDA: Malondialdehyde, 8-OHdG: 8-OHdG/10⁶dG: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine/10⁶ deoxyguanosine

DISCUSSION

The lungs are our most oxygenated organ and one of the target organs in viral infections and COVID-19. Hypoxemia as a result of alveolar hypoventilation and vasoconstriction of the pulmonary artery, which may occur due to infections, leads to raise in amount of the ROS. OS is an important condition that can cause many changes and diseases in the human organism. An attack of COVID-19 causes an inflammatory reaction that causes the release of pro-inflammatory cytokines seen in acute lung injury. The raised amounts of ROS and pro-inflammatory mediators are linked with inflammatory events and OS.⁵ The studies in SARS-CoV-infected lung tissue have revealed that there is explicit production of oxidized phospholipids following the production of ROS in damaged alveoli, pneumocytes, and alveolar macrophages.²¹ In hepatitis C virus (HCV),²² and hepatitis B virus (HBV)²³ infections, there is a relationship among the intensity of the disease and OS has been confirmed in many studies. However, studies showing the link among the intensity and progression of SARS-CoV-2 infection and OS are limited.²⁴ The continued high death numbers and rates from SARS-CoV-2 motivate scientists to continue investigating factors associated with disease severity and progression. Silvagno et al.²⁵ reported that GSH deficiency may be linked with inflammation and respiratory distress in some common chronic disease conditions including DM and various viral infections including HIV. Taylor and Radding expressed the therapeutic importance of the GSH and GPx in COVID-19 and the diseases that with similar virus etiology. They stated that disruption of GSH synthesis may be linked with a raise in clinical findings of COVID-19.²⁶

In our literature search, we could not find any studies that investigated the thiol/disulfide, GSH or GPx levels in patients with COVID-19. The data of this study showed that GSH was highly suppressed and GPx was elevated in the COVID-19 patients. NT levels were found to be relatively higher in the control group compared to the COVID-19 patients. Rise in the amount of ROS is effective in the formation of the clinical picture of this viral disease. Therefore, it is reported that appropriate and sufficient levels of GSH may be valuable in preventing the effects of mechanisms that increase the progression of organ failure in this

disease. It has been reported that there is a decrease in total free thiol levels and an increase in OS, especially in inflammatory diseases where thiol/disulfide homeostasis is examined.²⁵ Similarly, Zinellu et al.²⁷ showed that systemic thiols are important in the infection process and OS steps. Hati et al.²⁸ emphasized that the situation of the endogenous local thiol/disulfide balance is effective in viral infections. It specifically affects the functions of the glycoproteins of the virus. We studied serum native/total thiol levels.

They may be associated with COVID-19 that is a viral inflammatory disease. Our study revealed that in the COVID-19 group, the antioxidant-effective native/total thiol levels were lower than in the control group, and in parallel with this result, the disulfide levels were also quite high. Zhao et al.²⁹ showed that the COVID-19 patients had lower levels of albumin, total protein and lymphocyte compared to the healthy control group. The same study found a significant reduction in total protein and lymphocyte levels and SOD activity in the severe patients of COVID-19 than in the moderate patients of COVID-19.

The COVID-19 patients in our study were uncomplicated and serum SOD levels were found to be relatively higher than the control group. 8-OHdG/10⁶dG, which indicates oxidative damage to DNA, and MDA, which indicates lipid peroxidation are among the most important oxidative damage markers.^{30,31} Chuma et al.³² showed increased levels of 8-OHdG in chronic HCV infection and associated hepatocellular carcinoma (HCC). They also stated that 8-OHdG levels may be useful to monitor the development of HCC in patients with chronic hepatitis. Wong et al.³³ found that hepatitis infection and alcohol consumption increased 8-OHdG levels. As with hepatitis virus infection, we investigated the impact of COVID-19 on 8-OHdG levels in this study, as this may be effective for monitoring the prognosis and treatment of COVID-19. Our findings showed that 8-OHdG/10⁶dG and MDA levels were relatively higher in the COVID-19 patients than in the healthy control, similar to the results of the studies mentioned above.

This study found that COVID-19 infection significantly oxidized thiol groups in proteins or peptides, resulting in a decrease in antioxidant enzyme levels; we showed that it

causes an increase in oxidant activity with markers showing oxidative DNA damage and lipid peroxidation.

This study revealed a negative correlation between natural/total thiol values and oxidative damage-related lipid peroxidation and DNA damage in COVID-19. In addition, we found that all the OS markers in our study were successful in distinguishing both groups.

NT and GPx with the highest VIP scores were the most successful parameters in distinguishing the COVID-19 patients from the controls. In addition, before-treatment levels of CRP, D-Dimer and ferritin were higher than the after-treatment levels. The before-treatment levels of WBC and lymphocyte levels were lower than the after-treatment levels.

COVID-19 represents associated with infection, inflammation, a cellular prooxidative action, an increase in ROS, OS and loss of the antioxidant system. The findings discussed in this study suggest that OS is an important risk factor for COVID-19 and also important in the pathogenesis of COVID-19.

In order to turn the oxidant/antioxidant balance in favour of antioxidants, increase antioxidant efficiency and prevent toxicity during infection, providing substances that strengthen the antioxidant system as well as prevent oxidative damage and also using molecular techniques to direct antioxidants to target tissues may be beneficial.

In addition, the examination of some markers showing OS and damage and antioxidant-acting factors (such as low serum TT/NT levels and increased DS levels) is guiding in terms of the balance between oxidant effect and antioxidant defence mechanism. Further studies are needed to find target mechanisms or agents associated with the oxidant/antioxidant system and disease prevention or reduction in severity.

Conflict of Interest

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

Ethics Committee Permission

Ethics committee approval was obtained from Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee with the decision dated 05 May 2020 and numbered 23.

Authors' Contributions

Concept/Design: İB, HHA, EG, HİA, ŞA, ZH, MKK, HG. Data Collection and/or Pro-cessing: EG, İB, HG, MKK, ŞA, HHA, ZH, HİA. Data analysis and interpretation: İB, HHA, SA, EG, ZH, HG, MKK. Literature Search: İB, HHA, HİA, HG, EG, ŞA. Drafting manuscript: İB, ZH, HHA, EG, HG, HAİ. Critical revision of manuscript: İB, HHA, ZH, MKK Supervisor: MKK.

REFERENCES

1. Fakhri S, Nouri Z, Moradi SZ, Farzaei MH. Astaxanthin, COVID-19 and immune response: Focus on oxidative stress, apoptosis and autophagy. *Phytother Res.* 2020;34(11):2790-2792.
2. Saleh J, Peyssonaux C, Singh KK, Edeas M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion.* 2020;54:1-7.
3. Zhang R, Wang X, Ni L et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020;250:117583.
4. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses.* 2020;143:110102.
5. Derouiche S. Oxidative Stress Associated with SARS-Cov-2 (COVID-19) Increases the Severity of the Lung Disease - A Systematic Review. *J Infect Dis Epidemiol.* 2020;6(3):1-6.
6. Panfoli I. Potential role of endothelial cell surface ectopic redox complexes in COVID-19 disease pathogenesis. *Clin Med.* 2020;20(5):146-147.
7. Garcia JB, Verdegel RO, Pallardo FV et al. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants.* 2020;9(10):936.
8. Kalyanaraman B. Do free radical NETwork and oxidative stress disparities in African Americans enhance their vulnerability to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity? *Redox Biol.* 2020;37:101721.
9. Huyut Z, Sekeroglu MR, Balahoroglu R, Huyut MT. Characteristics of resveratrol and serotonin on antioxidant capacity and susceptibility to oxidation of red blood cells in stored human blood in a time-dependent manner. *J Int Med Res.* 2018;46(1):272-283.
10. Sekeroglu MR, Huyut Z, Cokluk E et al. The susceptibility to autoxidation of erythrocytes in diabetic mice: Effects of melatonin and pentoxifylline. *J Biochem Mol Toxicol.* 2017;31(12):e21976.
11. Sekeroglu MR, Huyut Z, Him A. The susceptibility of erythrocytes to oxidation during storage of blood: effects of melatonin and propofol. *Clin Biochem.* 2012;45(4-5):315-319.

12. Simsek E, Biçer CK, Mazlumoglu MR et al. Is otitis media with effusion associated with oxidative stress? Evaluation of thiol/disulfide homeostasis. *Am J Otolaryngol.* 2019;40(2):164-167.
13. Güzelcicek A, Çakırca G, Erel Ö, Solmaz A. Assessment of thiol/disulfide balance as an oxidative stress marker in children with beta-thalassemia major. *Pak J Med Sci.* 2019;35(1):161-165.
14. Özdamar K, Şen A, Koyuncu İ. The use of the thiol-disulfide homeostasis as an indicator of oxidative stress in pediatric adenoid hypertrophy patients. *Sanamed.* 2019;14(1):37-43.
15. SY Durmus , Sahin NM, Ergin M et al. How does thiol/disulfide homeostasis change in children with type 1 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;149:64-68.
16. Uyanıkoğlu A, Sabuncu T, Yıldız R et al. Impaired thiol/disulfide homeostasis in patients with mild acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(10):899-902.
17. Uyanıkoğlu H, Sak ME, Tatlı F et al. Serum ischemia modified albumin level and its relationship with the thiol/disulfide balance in placenta percreta patients. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(8):1073-1077.
18. Khoschorur G, Winkhofer-Roob B, Rabl H, Auer T, Peng Z, RJ Schaur. Evaluation of a sensitive HPLC method for the determination of malondialdehyde, and application of the method to different biological materials. *Chromatographia.* 2000;52:781-184.
19. Kaur H, Halliwell B. Measurement of oxidized and methylated DNA bases by HPLC with electrochemical detection. *Biochem. J.* 1996;318(1):21-23.
20. Pincemail J, Cavalier E, Charlier C et al. Oxidative Stress Status in COVID-19 Patients Hospitalized in Intensive Care Unit for Severe Pneumonia. A Pilot Study. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):257.
21. Imai Y, Kuba K, Neely GG et al., Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell.* 2008;133(2):235-249.
22. Cardin R, Saccoccio G, Masutti F, Bellentani S, Farinati F, Tiribelli C. DNA oxidative damage in leukocytes correlates with the severity of HCV-related liver disease: validation in an open population study. *J. Hepatol.* 2001;34(4):587-592.
23. Bolukbas C, Bolukbas FF, Horoz M, Aslan M, Celik H, Erel O. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection. *BMC Infect Dis.* 2005;5(1):1-7.
24. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch. Med. Res.* 2020;51(5):384-387.
25. Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by COVID-19. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(7):624.
26. Taylor EW, Radding W. Understanding Selenium and Glutathione as Antiviral Factors in COVID-19: Does the Viral M(pro) Protease Target Host Selenoproteins and Glutathione Synthesis? *Front Nutr.* 2020;7:143.
27. Zinellu A, Zinellu E, Sotgiu E et al. Systemic transsulfuration pathway thiol concentrations in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(8):13267.
28. Hati S, Bhattacharyya S. Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. *ACS omega.* 2020;5(26):16292-16298.
29. Zhao G, Su Y, Sun X et al. A comparative study of the laboratory features of COVID-19 and other viral pneumonias in the recovery stage. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(10):23483.
30. Cobanoglu U, Demir H, Cebi A et al. Lipid peroxidation, DNA damage and coenzyme Q10 in lung cancer patients--markers for risk assessment? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(6):1399-1403.
31. Avci V, Ayengin K, Alp HH. Oxidative DNA Damage and NOX4 Levels in Children with Undescended Testes. *Eur J Pediatr Surg.* 2019;29(6):545-550.
32. Chuma M, Hige S, Nakanishi M et al. 8-Hydroxy-2'-deoxy-guanosine is a risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(9):1431-1436.
33. Wong RH, Yeh CY, Yu MH, Jung DW, Yu CL, Tsun JC. Association of hepatitis virus infection, alcohol consumption and plasma vitamin A levels with urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in chemical workers. *Mutat Res.* 2003;535(2):181-186.

Tenosynovial Giant Cell Tumor of the Ankle: A Case Report with an Unusual Location

Ayak Bileğinde Gelişen Tenosinovyal Dev Hücreli Tümör: Nadir Yerleşimli Olgu Sunumu

Hatice KAPLANOĞLU¹  Veysel KAPLANOĞLU²  Aynur TURAN¹  Rasime Pelin KAVAK¹ 

Tuba AKDAĞ¹ 

ÖZ

Tenosinovyal dev hücreli tümör (TSDHT), tendon kılıfından veya bursasından kaynaklanan yavaş büyüyen benign bir tümördür. Ayak ve ayak bileğinin TSDHT' ü, el ve dizle karşılaştırıldığında çok daha az sıklıkta bildirilmiştir. Morfolojik olarak sıklıkla elde görülen lokalize tip ve büyük eklemlerde görülen diffüz tip olarak sınıflandırılır. TSDHT, ayak ve ayak bileğinin yumuşak doku tümörlerinin ayrıntı tanısında düşünülmelidir. Sunulan çalışmada, nadir lokalizasyon olan ayak bileğinde yerleşimli, intra-artiküler lokalize tip, TSDHT olgusunun klinik ve radyolojik bulguları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: ayak bileği; lokalize tip; manyetik rezonans görüntüleme; tendon kılıfının dev hücreli tümörü

ABSTRACT

Tenosynovial giant cell tumor (TSDHT) is a slow-growing benign tumor arising from the tendon sheath or bursa. TSDHT of the foot and ankle has been reported much less frequently compared to the hand and knee. Morphologically it is classified as the localized form, often seen in the hand, and the diffuse form seen in large joints. Therefore, TSGCT should be considered in the differential diagnosis of the foot and ankle soft tissue tumors. Clinical and radiological findings of the intra-articular localized form of TSGCT in the ankle were presented in this study.

Keywords: ankle; localized type; magnetic resonance imaging; tenosynovial giant cell tumor

Received: 25.05.2021; Accepted: 06.10.2022

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

² Health Sciences University Keçiören Training and Research Hospital, Department of Radiology, Ankara, Türkiye.

Corresponding Author: Hatice Kaplanoğlu, Health Sciences University Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Radiology, Ankara, Türkiye. e-mail: hatice.altinkaynak@yahoo.com.tr

How to cite: Kaplanoğlu H, Kaplanoğlu V, Turan A, Kavak RP, Akdağ T. Tenosynovial giant cell tumor of the ankle: a case report with an unusual location. Ahi Evran Med J. 2023;7(1):124-127. DOI: 10.46332/aemj.942532

INTRODUCTION

Tenosynovial giant cell tumor (TSGCT), or giant cell tumor of the tendon sheath, typically originates from the synovial cells of the tendon sheath.¹ Both inflammatory and neoplastic processes play a role in the pathogenesis of TSGCT.¹ Based on its localization, TSGCT is classified into two groups: intra-articular or extraarticular. The latter can be divided as localized and diffuse according to its growth pattern. The localized form usually affects the fingers and toes, is less aggressive than its diffuse form, and usually presents as a single nodular lesion.² Localized form of TSGCT is rarely seen intra-articular in large joints such as the hip, knee, and ankle.³ Patients usually present with painless, single-solitary swelling. Magnetic resonance imaging (MRI) represents the most valuable imaging modality in the diagnosis and preoperative evaluation. The MRI signal characteristics of TSGCT vary depending on hemosiderin, foam cells, and hyalinized connective tissue.³ Resection of the primary tumor with negative margins is the gold standard treatment for TSGCT.²

CASE REPORT

An eleven-year-old female patient complains of pain and swelling on her right ankle for about three months. There was no previous history of trauma. On physical examination, tenderness was present on the right side of her ankle with localized swelling. However, the mass shows deep tissue extension and no skin extension. Laboratory tests were within normal ranges. Radiographs of the ankle with lateral and anteroposterior views showed no bone damage. MRI showed a lobulated contoured mass lesion with dimensions of 40x20 mm arising from the posterior of the talus, located intra-articular region and extending through the peroneal tendons, which was hypointense in T1W images (Figure 1), heterogeneous intermediate-hyperintense in T2W images (Figure 2). Blooming artifacts of hemosiderin were observed in the gradient-echo (GRE) sequence (Figure 3). The enhancement pattern of the lesion after gadolinium injection was prominent (Figure 4). Diagnosis of pigmented villonodular synovitis or TSGCT was primarily considered, and total excision of the lesion was suggested. The informed consent form was taken from the patient. The patient was operated on under general anesthesia.

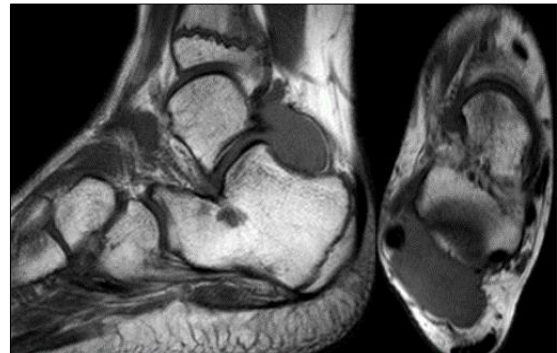


Figure 1. The sagittal and axial T1weighted images depict hypointense, lobulated contoured mass posterior of the talus.

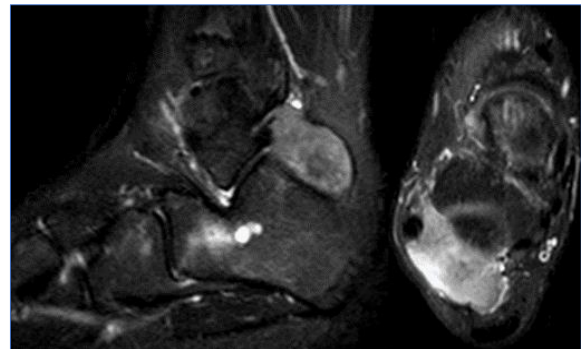


Figure 2. The sagittal and axial T2W images show heterogeneous intermediate-hyperintense, lobulated contoured mass posterior of the talus.



Figure 3. Blooming artifacts secondary to hemosiderin pigments were observed in the GRE sequence in the mass.

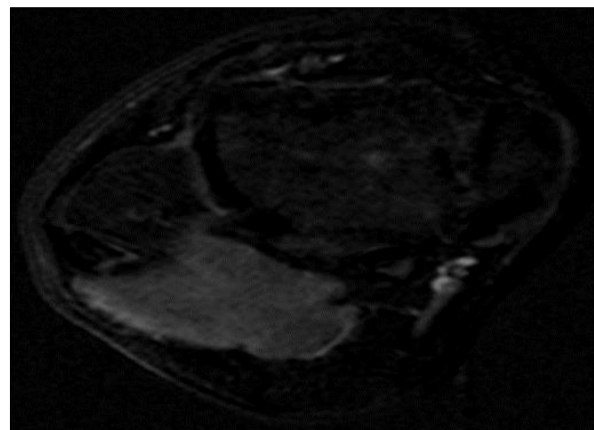


Figure 4. Subtracted postcontrast T1W image shows prominent enhancement of the mass.

Gross tissue evaluation of a pathology specimen showed cream to yellow colored, lobulated, partially encapsulated, 4x3.5x1.5 cm sized tissue with smooth surfaces. Microscopic examination revealed a round-oval mononuclear cells, hemosiderin-laden macrophages, and multinuclear giant cells in a fibrovascular stroma. Malignant components were not observed. Findings indicate that lesion was consistent with TSGCT.

DISCUSSION

TSGCT is a benign, slow-growing solid soft tissue tumor.⁴ It is debatable whether the lesion is a true neoplasm or a reactive response to soft tissue trauma. Determination of cytogenetic abnormalities due to karyotype analysis, recurrence, and multifocality of lesion suggest that TSGCTs are true neoplasm.⁵ On the other hand, the human androgen receptor (HUMARA) assay as TSGCTs have polyclonal proliferation indicates that the disease is reactive or hyperplastic.⁵ Even generally believed their reactive nature; this association has not yet been fully determined.⁶ It is twice as common in women and often occurs in the third to fifth decades.⁷ The most common symptom is an asymptomatic mass. Additional symptoms such as pain and joint motion restriction may occur due to compression or invasion of adjacent tissues.⁴

TSGCTs are divided into two subtypes as intra-articular and extraarticular, based on location. Additionally, they can be classified as localized and diffuse forms according to their growth patterns. The localized type is the most common condition and is often seen in hands. The diffuse form usually occurs in large joints.⁷

Imaging modalities effectively distinguish TSGCT from other soft tissue tumors of the foot and ankle.⁴ Ultrasonography is used to distinguish solid from cystic masses in which TSGCT is typically a homogeneous, solid, and hypoechoic mass.⁸ MRI is proved to be the most useful non-invasive method for diagnosis and preoperative planning. MRI characteristics are associated with the contents of the hemosiderin of the tumor, and tumors are typically iso-to-hypointense in T1W images, and their signal is variable in T2W images, which is often seen as hypointense due to the hemosiderin pigments.⁹

Macroscopically, the tumor is usually gray-white colored, encapsulated, lobulated mass with yellow and brown spots. The amount and distribution of brown or yellow spots in macroscopic examination vary depending on the amount of hemosiderin-laden histiocytes.⁷ Microscopic examination shows uniformly structured intra-extracellular hemosiderin-containing multinucleated giant cells, histiocyte-like cells, fibroblast-like cells, xanthoma cells, and vascular structures.⁷

In addition to TSGCT, the differential diagnosis of soft tissue tumors of the ankle consists of lipomas, synovial cysts, pigmented villonodular synovitis (PVNS), fibromatosis, undifferentiated pleomorphic sarcoma, desmoid tumor, leiomyosarcoma, and synovial sarcoma.⁴ Even TSGCT rarely affects large joints such as the ankle and knee it should be kept in mind in the differential diagnosis of soft tissue tumors located in the foot-ankle.⁴

In the diffuse form of the disease, MRI features can be similar to those seen in PVNS.¹⁰ In contrast to PVNS, TSGCT originated from the extraarticular synovium, and most of the lesions are located outside the ankle capsule.¹⁰ A definitive diagnosis should be made before the operation because surgical treatment of the two tumors is different. While local resection of the affected tissue is effective in treating TSGCT, extensive excision with ankle fusion is recommended in the treatment of PVNS.¹⁰ If left untreated, hypertrophic synovium and multiple soft tissue masses can lead to persistent pain, limitation of movement, joint destruction, and osteoarthritis.¹¹ The presented case had severe pain secondary to compression of the adjacent tissues. Treated cases have a high risk of recurrence and relapse between 4-44 %. In relapsing cases, re-excision is applied because the conversion to malignancy is not reported even after multiple relapses.¹⁰

Conclusion

It is important to keep TSGCT in mind in the differential diagnosis of a soft tissue tumor around the ankle or foot. MRI is the most appropriate method for diagnosing and preoperative evaluation of tumors and is valuable in determining adjacent tissue compression and extension. Although the definitive diagnosis is made by histopathological examination, MRI contributes to the diagnosis.

Conflict of Interests

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

Acknowledgements

The article was submitted and accepted as a poster to the Turkish Magnetic Resonance Society 24th Annual Scientific Meeting with International Participation (Ankara).

Ethics Committee Permission

Written informed consent was obtained from the patient.

Authors' Contributions

Concept/Design: HK, AT, VK. Data Collection and Processing: HK, RPK, TA. Data analysis and interpretation: AT, VK, TA. Literature Search: HK, TA, RPK. Drafting manuscript: HK, AT, VK. Critical revision of the manuscript: RPK, TA. Supervision: HK.

REFERENCES

1. Chou LB, Ho YY, Malawer MM. Tumors of the foot and ankle: experience with 153 cases. *Foot Ankle Int.* 2009;30(9):836-841.
2. Verspoor FG, van der Geest IC, Vegt E, Veth RP, van der Graaf WT, Schreuder HW. Pigmented villonodular synovitis: current concepts about diagnosis and management. *Future Oncol.* 2013;9(10):1515-1531.
3. Ling Hu, Jiansong Gao, Chao Wang. Localized tenosynovial giant cell tumor in the infrapatellar fat pad: a very rare location. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(7):14453-14456.
4. Goni V, Gopinathan NR, Radotra BD, Viswanathan VK, Logithasan RK, S B. Giant cell tumour of peroneus brevis tendon sheath-a case report and review of literature. *BMJ Case Rep.* 2012;2012:bcr0120125703.
5. Vogrincic GS, O'Connell JX, Gilks CB. Giant cell tumor of tendon sheath is a polyclonal cellular proliferation. *Hum Pathol.* 1997;28(7):815-819.
6. Monaghan H, Salter DM, Al-Nafussi A. Giant cell tumour of tendon sheath (localised nodular tenosynovitis): clinicopathological features of 71 cases. *J Clin Pathol.* 2001;54(5):404-407.
7. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013. p.100-104.
8. Middleton WD, Patel V, Teefey SA, Boyer MI. Giant cell tumors of the tendon sheath: analysis of sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(2):337-339.
9. De Beuckeleer L, De Schepper A, De Belder F, et al. Magnetic resonance imaging of localized giant cell tumour of the tendon sheath (MRI of localized GCTTS). *Eur Radiol.* 1997;7(2):198-201.
10. Chen YU, Yu XC, Xu SF, Wang B. Giant cell tumor of the tendon sheath originating from the ankle capsule: A case report and literature review. *Oncol Lett.* 2016;11(5):3461-3464.
11. Ono Y, Miyakoshi N, Tsuchie H, Nagasawa H, Nanjo H, Shimada Y. Pigmented Villonodular Synovitis Around the Elbow Joint That Required Upper Arm Amputation. *J Med Cases.* 2020;11(7):201-203.