

YIL/YEAR

CİLT/VOLUME

SAYI/ISSUE

2023

25

1

e-ISSN 2148 - 9645

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

KIRIKKALE UNIVERSITY MEDICAL JOURNAL



Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır
Official Publication of Kırıkkale University, Faculty of Medicine

İÇİNDEKİLER

KLİNİK VE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR	Sf. No
Serkan YILDIZ, Erhan ŞİMŞEK, Ali Ramazan BENLİ OKUL ÇOCUKLARINDA COVID-19 YÖNETİMİNDE UYGULANAN ALGORİTMALAR VE SONUÇLARININ TOPLUMSAL HAREKETLİLİK VERİLERİ ARACILIĞIYLA KARŞILAŞTIRILMASI <i>Comparison of Algorithms Applied in The Management of COVID-19 in School Children and Their Results Through Social Mobility Data</i>	1-9
Özlen BALTA, Firdevs AKSOY, Nurten Nur AYDIN, Medine Gözde ÜSTÜNDAĞ, Selçuk KAYA, Gürdal YILMAZ, İftihar KÖKSAL COMPARISON OF CLINICAL, LABORATORY FINDINGS AND COMPLICATIONS IN BACTERIEMIC AND NON-BACTERIEMIC BRUCELOSIS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE <i>Bakteriyemik ve Bakteriyemik Olmayan Brusellozda Klinik, Laboratuvar Bulguları ve Komplikasyonların Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi</i>	10-15
Gülşah AĞIRTAŞ, Nilüfer GÜZOĞLU, Özgül AKBAŞ, Üçler KISA, Didem ALİEFENDİOĞLU THE EFFECT OF PHOTOTHERAPY TREATMENT ON OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATORY RESPONSE IN NEWBORNS <i>Yenidoğanlarda Fototerapi Tedavisinin Oksidatif Stres ve İnflamatuvar Yanıt Üzerine Etkisi</i>	16-22
Mustafa DURAN COMPARISON OF ANTERIOR SEGMENT PARAMETERS IN PREADOLESCENT CHILDREN AND MIDDLE AGED ADULTS <i>Ergenlik Öncesi Çocuklar ve Orta Yaşlı Erişkinlerde Ön Segment Parametrelerinin Karşılaştırılması</i>	23-31
Zeynep ARSLAN, Yaşar KANDUR, Ayşegül ALPCAN, Ümran KORAL, Serap YÖRÜBULUT THE CLINICAL AND LABORATORY DIFFERENCES BETWEEN MONOSYMPTOMATIC AND NONMONOSYMPTOMATIC ENURESIS <i>Monosemptomatik ve Monosemptomatik Olmayan Enürezis Arasındaki Klinik ve Laboratuvar Farklılıklar</i>	32-37
Erdinç KOCA INVESTIGATION OF THE ANXIETY LEVEL DUE TO COVID-19 IN HEALTHCARE WORKERS WORKING IN THE OPERATING ROOM <i>Ameliyat Alanında Çalışan Sağlık Çalışanlarında COVID-19'a Bağlı Kaygı Düzeyinin İncelenmesi</i>	38-47
İlknur KABA, Didem ALİEFENDİOĞLU THE EFFECT OF DELIVERY MODE ON NT-PROBNP LEVELS IN NEWBORNS <i>Doğum Şeklinin Yenidoğanlarda NT-ProBNP Düzeylerine Etkisi</i>	48-55
Esra ÖZCAN, Sedat GÜLTEN A NEW INFLAMMATION MARKER IN RHEUMATOID ARTHRITIS: IMMATURE GRANULOCYTE <i>Romatoid Artritte Yeni Bir İnflamasyon Belirteci: İmmatür Granülosit</i>	56-63
Süheyla KANDEMİR, Ahmet Erim PAMUK SEPTORİNOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA SPREADER GREFT KONULMASININ AMELİYATIN FONKSİYONEL VE ESTETİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ <i>The Effect of Spreader Graft Placement on the Functional and Aesthetic Results of the Surgery in Patients Undergoing Septorhinoplasty</i>	64-69

Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU, Özge DOĞAN, Pelin PELİT, Murat ÇAĞAN, Sanem ÖZCAN, Özgür ÖZYÜNCÜ, Şule YİĞİT, Hasan Tolga ÇELİK GEBELİKTE GEÇİRİLEN COVID-19 ENFEKSİYONUNUN NEONATAL MORBİDİTELER VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ <i>The Effect of COVID-19 Infection During Pregnancy on Neonatal Morbidities and Mortality</i>	70-75
Şencan BUTURAK, Halit FİDANCI, Mehmet YILDIZ, Zülfiyar ARLIER ANXIETY AND DEPRESSION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A STUDY INCLUDING NERVE CONDUCTION STUDY AND NEUROPATHIC PAIN <i>Tip 2 Diabetes Mellitusta Anksiyete ve Depresyon: Sinir İletim Çalışması ve Nöropatik Ağrısı İçeren Bir Çalışma</i>	76-84
Anna Carina ERGANİ, Meltem GÜMÜŞ , Muslu Kazım KÖREZ, Haldun EMİROĞLU OTOİMMÜN HEPATİT TANISI KONULAN ÇOCUKLARDA TANI ANINDAKİ DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR, RADYOLOJİK, HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN VE TEDAVİNİN TEK MERKEZ DENEYİMİ <i>Single Center Experience of Demographic, Clinical, Laboratory, Radiological, Histopathological Findings and Treatment at the Time of Diagnosis in Children with Autoimmune Hepatitis Diagnosis</i>	85-92
Elif DOĞAN BAKI, Kamil TAŞKAPILI, Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT PULMONER HİPERTANSİYONLU OLGULARDA ANESTEZİK YAKLAŞIMLARIMIZIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ <i>Retrospective Investigation of Our Anesthetic Approaches in Pulmonary Hypertension Patients</i>	93-99
Bahar KARTAL, Ebru ALİMOĞULLARI, Mehmet Fatih BOZKURT, Muhammed Nasir BHAYA, Hazal DEMİR, Uygur SAÇIK THE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF VITAMIN D AND OMEGA 3 ON VENA CAVA <i>Vitamin D ve Omega 3'ün Vena Cava Üzerine Etkilerinin Araştırılması</i>	100-106
Müge KESKİN, Gamze Sinem ÇAĞLAR, Ahmet ATİK YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE İLERİ BABA YAŞININ PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİ <i>Effect of Advanced Paternal Age on Perinatal Outcomes in Assisted Reproductive Techniques</i>	107-114
Mutlu GÜNEŞ COMPARISON OF DIRECT AND INDIRECT COSTS OF MAGNETIC RESONANCE AND COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE EVALUATION OF INCIDENTAL ADRENAL MASSES <i>İnsidental Adrenal Kitlelerin Değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans ve Bilgisayarlı Tomografinin Direkt ve Dolaylı Maliyetlerinin Karşılaştırılması</i>	115-121
Tahir DALKIRAN, Sevcan İPEK THE RELATION BETWEEN SEVERITY OF COVID-19 DISEASE AND VITAMIN D LEVEL IN CHILDREN <i>Çocuklarda COVID-19 Şiddeti ile D Vitamini Arasındaki İlişki</i>	122-127
Tülay MORTAŞ HİSTOLOJİ ÖĞRENEN TIP VE DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE MOTİVASYON <i>Motivation in Medicine and Dentistry Faculty Students Learning Histology</i>	128-135
Dilan ÖZAYDIN, Pınar KURU BEKTAŞOĞLU PROTECTIVE EFFECTS OF SESAMOL AGAINST SECONDARY INJURY IN THE RAT MODEL OF TRAUMATIC BRAIN INJURY <i>Travmatik Beyin Hasarı Sıçan Modelinde Sesamol'ün İkincil Yaralanmaya Karşı Koruyucu Etkileri</i>	136-142
DERLEME	Sf. No
Şahika Burcu KARACA, Fazilet AYAN	143-151

YÜKSEK YOĞUNLUKLU LAZER TEDAVİSİNİN KAS İSKELET SİSTEMİ
HASTALIKLARINDA KULLANIMI

Use of High Intensity Laser Therapy in Musculoskeletal Disorders

OLGU SUNUMLARI	Sf. No
Damla Nur DİNÇ, Aysun ŞANAL DOĞAN İNDİREKT KAROTİKOKAVERNÖZ FİSTÜLE BAĞLI SEKONDER GLOKOM <i>Secondary Glaucoma due to Indirect Caroticocavernous Fistula</i>	152-157
Eda Gül ÖZCAN, Nazan KAYMAZ, Hakan AYLANÇ, Fatih BATTAL, Şenay KURTULUŞ 4-YEAR-OLD CASE WAS ADMITTED TO HOSPITAL WITH DELIRIUM CAUSED BY DEHYDRATION AND METABOLIC ACIDOSIS <i>4 Yaşında Dehidratasyon ve Metabolik Asidozun Neden Olduğu Deliryum ile Hastaneye Başvuran Olgu</i>	158-160
Hatice KELEŞ, Burak CANVER, Halil BAŞAR, Funda UYSAL TAN NEUROGENIC BLADDER INDUCED BY CHRONIC ALCOHOL ABUSE: A CASE REPORT <i>Kronik Alkol Kullanımına Bağlı Nörojenik Mesane: Olgu Sunumu</i>	161-165
Arzu Hazal AYDIN, Buse BAYAZIT GÖZÜKÜÇÜK, Nesrin TURHAN STRONGYLOIDES STERCORALIS: A RARE CASE DIAGNOSED WITH ESOPHAGEAL SWAB SAMPLE <i>Strongyloides Stercoralis: Özofageal Sürüntü Örneği Sitolojisi ile Tanı Alan Nadir Bir Olgu</i>	166-169

OKUL ÇOCUKLARINDA COVID-19 YÖNETİMİNDE UYGULANAN ALGORİTMALAR VE SONUÇLARININ TOPLUMSAL HAREKETLİLİK VERİLERİ ARACILIĞIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

*Comparison of Algorithms Applied in The Management of COVID-19 in School Children and
Their Results Through Social Mobility Data*

Serkan YILDIZ¹  Erhan ŞİMŞEK²  Ali Ramazan BENLİ³ 

¹ Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, KAYSERİ, TÜRKİYE

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi SUAM, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, KAYSERİ, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, Türkiye’de yüz yüze eğitimin sürdürüldüğü iki dönemde uygulanan COVID-19 yönetim algoritmalarını ve sonuçlarını karşılaştırarak, çocukların salgında pozitiflik durumunun belirlenmesi ve algoritmaların değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, tanımlayıcı türde yapılmıştır. Yüz yüze eğitimin başladığı dönemler olan 21 Eylül-16 Kasım 2020 tarih aralığı ile 6-20 Eylül 2021 tarih aralığında Kayseri ilinde eğitim görmekte olan 6-18 yaş aralığındaki çocukların PCR test sayıları ve sonuçları değerlendirilmiştir. Her iki dönemde uygulanan COVID-19 yönetim algoritmaları bu sonuçlar üzerinden ele alınarak, COVID-19 pandemisindeki etkileri ve sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada 2020 yılında 21 Eylül-16 Kasım arasında saptanan 32558 vakanın 2544’ü (%7,8’i) öğrenci iken, 2021 yılında 6-20 Eylül arası saptanan 14176 vakanın 3020’si (%21.3’ü) öğrencidir. 2021 yılında tüm vakalar içindeki öğrenci yüzdesi 2020 yılına göre yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Sonuç: Bu çalışmada 2020’ye kıyasla 2021’de saptanan COVID-19 vaka sayısında ve vakalar içinde öğrenci yüzdesinde artış olduğu görülmektedir. Bu durumun sebebi, ele alınan dönemlerde birbirine kıyasla toplumsal hareketliliğin artması ve okullarda uygulanan izolasyon algoritma farklılıkları olabilir. Yıllar arasında farklılık gösteren vaka sayısı artışının ve öğrencilerin vaka sayısına etkisinin ortaya konulabilmesi için diğer etmenlerin kontrol edilebildiği, daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, okul çocukları, algoritma

ABSTRACT

Objective: This study was conducted with the aim of determining the positivity of children in the epidemic, by comparing the COVID-19 management algorithms and their results applied in the two periods when face-to-face education was carried out in Turkey.

Material and Methods: The study was conducted in descriptive type. The PCR test numbers and results of children aged 6-18 years studying in Kayseri province between September 21, November 16, 2020, and September 6-20, 2021, which are the periods when face-to-face education started, were evaluated. The effects and results of the COVID-19 pandemic were compared by considering the COVID-19 management algorithms applied in the both periods, on the basis of these results.

Results: In our study, 2544 (7.8%) of 32558 cases detected between September 21 and November 16 in 2020 were students, while 3020 (21.3%) of 14176 cases detected between 6-20 September in 2021 were students. The percentage of students in all cases in 2021 was higher than in 2020, and the difference was statistically significant ($p<0.001$).

Conclusion: In our study, it is seen that there is an increase in the number of COVID-19 cases and the percentage of students detected in 2021 compared to 2020. This may be due to the increase in social mobility and differences in the isolation algorithms applied in schools compared to each other in the periods analyzed. In order to reveal the increase in the number of cases that differ between years and the effect of students on the number of cases, there is a need for larger studies in which other factors can be controlled.

Keywords: COVID-19, school children, algorithm



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Hizmetleri

Tel / Phone: +905067170755

Geliş Tarihi / Received: 10.01.2022

Dr. Serkan YILDIZ

Başkanlığı, KAYSERİ, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: serkanyildizserkan@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 06.03.2023

GİRİŞ

İnsanları etkileyen, SARS-CoV-2'nin sebep olduğu bulaşıcı solunum yolu hastalığına Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) denilmektedir (1). İlk olarak Çin'de 2019 yılının sonunda görülen hastalık, süratle dünya geneline yayılmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pandemi ilan etmiştir (2). COVID-19 pandemisi 2021 Ekim itibarıyla halen sürmekte olup, dünya genelindeki tüm ülkeler salgın için çeşitli önlemler almaya devam etmektedir. Alınan önlemlerin birisi de eğitim-öğretimin COVID-19'a göre düzenlenmesi olmuştur. Pandeminin uzaması ile bazı ülkeler okul çocuklarının eğitimini uzaktan (*online*) yaparken bazı ülkeler de koruyucu tedbirler olarak yüz yüze eğitime geçmiştir (3).

Türkiye'de eğitim-öğretim sistemini ve sürecini etkileyen en önemli karar, 16 Mart 2020 tarihinden itibaren yüz yüze eğitime ara verilmesi ve uzaktan eğitime geçilmesi kararıdır (4). Haziran 2020 itibarıyla Türkiye'nin dâhil olduğu pek çok ülke COVID-19'a karşı bir dizi önlem olarak yüz yüze eğitime başlamıştır (5). Yüz yüze eğitim için 2020 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı COVID-19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberi'ne göre sınıfta pozitif bir vaka saptandığında sınıf karantinaya alınmıştır (6).

2020 ve 2021 yılları içerisinde yüz yüze eğitim ara ara kesintiye uğramakla birlikte, T.C. Milli Eğitim Bakanlığı 6 Eylül 2021'de yeniden yüz yüze eğitime geçileceğini duyurmuştur (7). Yüz yüze eğitime geçiş için 2021 yılında T.C. Millî Eğitim Bakanlığı ve T.C. Sağlık Bakanlığı iş birliğiyle "Okullarda COVID-19 Pozitif Vaka Çıkması Durumunda Yapılması Gereken Uygulamalar Rehberi" hazırlanmıştır. Bu kapsamda, bir sınıfta öğrencilerden herhangi birine COVID-19 tanısı konulması durumunda öğrencilerin izleme alınması ve okula devam etmesi, öğretmenlerin de izleme alınması ve eğitim vermeye devam etmesi planlanmıştır. Aynı sınıfta 10 gün içinde 2. kez vaka çıkması durumunda sınıftaki öğrencilerin tamamının yakın temaslı olarak kabul edilerek, bu öğrencilerin eve gönderilmesi ve 14 gün boyunca temaslı takibine alınması planlanmıştır (7,8).

COVID-19 nedeniyle ölüm çocuklarda erişkinlere göre sayıca daha azdır. Bu durum çocuklarda immün sistem yanıtı farklılığı, çocukların asemptomatik olup hastaneye başvurmayıp test yaptırmaması gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir (9). Yapılan bir çalışmada 5-17 yaş arası 4648 öğrenciden tarama amaçlı alınan PCR numunelerinde %0.9 oranında pozitiflik saptanmıştır (10). Bu kapsamda çocuklarda pozitiflik durumunun saptanması hastalığın yayılması açısından önem arz etmektedir.

COVID-19 hakkındaki bilgi birikimi arttıkça, hastalığın çocukları nasıl etkilediğine dair anlayış değişmekte ve bu anlayış doğrultusunda eğitim-öğretim uygulamalarında ülkeler arasında algoritma farklılıkları olabilmektedir (3). Bu çalışma, Türkiye'de yüz yüze eğitimin sürdürüldüğü iki dönemde uygulanan COVID-19 yönetim algoritmalarını ve sonuçlarını karşılaştırarak, toplumsal hareketlilik verileri aracılığıyla çocukların salgında pozitiflik durumunun belirlenmesi ve algoritmaların değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, tanımlayıcı türde yapılmıştır. Yüz yüze eğitimin başladığı dönemler olan 21 Eylül-16 Kasım 2020 tarih aralığı ile 6-20 Eylül 2021 tarih aralığında Kayseri ilinde eğitim görmekte olan 6-18 yaş aralığındaki çocukların PCR test sayıları ve sonuçları değerlendirilmiştir. Her iki tarih aralığında COVID-19 *Real Time-PCR* (RT-PCR) testi yapıp pozitif saptanan 6-18 yaş arasında olan, okul öncesi (anaokulu), ilkokul, ortaokul ve lisede öğrenim gören öğrencilerin tamamı çalışmanın evrenini oluşturmuştur.

Bu çalışma için öncelikle T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'ndan izin alınmış daha sonra T.C. Sağlık Bakanlığı Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü'nden E-93079172-703.01 sayılı araştırma izni alınarak Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 18/11/2021 tarihli ve 2021/723 numaralı etik kurul izni alınmıştır. COVID-19 RT-PCR testi uygulanan öğrencilerin test sonuçları, test sonucu saptanan COVID-19 mutasyon tipleri, hastaneye

yatma durumları ile öğrencilere ait tıbbi veriler Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) aracılığıyla elde edilmiştir. Sonuçlar katılımcıların demografik özellikleri ile birlikte analiz edilmiştir.

Toplumsal hareketlilik ve vaka sayısı ilişkisini incelemek için baz aldığımız dönemler olan 21 Eylül-16 Kasım 2020 ve 6-20 Eylül 2021 tarihlerine ait hareketlilik verileri, bu tarihlerden 14 gün öncesine ait hareketlilik verileri ile birlikte ele alınarak incelenmiştir. Ele alınan iki ayrı dönem arasındaki süre farklılığının nedeni, hasta bilgilerinin elde edildiği Halk Sağlığı Yönetim Sistemi'nin çalışmanın gerçekleştirildiği bu dönemlerde farklı özellikler göstermesi, bu sistem üzerinden geriye dönük olarak taramanın yapılabildiği sürelerin farklı olmasıdır. Bu çalışmada HSYS'nin izin verdiği ölçüde geriye dönük olarak tarama yapılarak veri elde edilmesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

HSYS'den kaynaklanan ve bu çalışmada kısıtlılığa neden olan bir başka durum ise sadece 2021 yılında ele alınan dönemdeki COVID-19 verilerine (exitus sayısı, varyant sayısı vb.) detaylı olarak ulaşılması, 2020 yılında ele alınan dönemdeki COVID-19 verilerinin detayına ise erişilememesi ve çalışmada her iki dönemin kıyaslanamamasıdır.

Google Topluluk Hareket Raporları, bölgelere göre farklı yer kategorilerindeki hareket eğilimlerini göstermektedir. Bu yerler; perakende ve rekreasyon, market ve eczane, parklar, toplu taşıma istasyonları, iş yerleri ve konut olmak üzere 5 farklı kategoride sınıflandırılmıştır. Verilerde, market ve park gibi yerlere gidilmesinin her coğrafi bölgede nasıl değişiklik gösterdiği belirtilmektedir. Hareket verileri, kategorilere ayrılmış yerlerin ziyaretçi sayısının veya bu yerlerde geçirilen sürenin referans günlere kıyasla nasıl değiştiğini göstermektedir. Referans gün, 3 Ocak - 6 Şubat 2020 tarihleri arasındaki 5 haftalık döneme ait ortanca değerdir. Toplumsal hareketliliğin referans güne kıyasla değişimi yüzde olarak ifade edilmektedir (11). Bu çalışmada Kayseri ilinin hareketlilik verisi, 5 farklı kategorideki hareket değişiminin ortalaması alınarak tek bir değer olarak kullanılmıştır.

Toplumsal Hareketlilik Verileri "Google-COVID-19 Community Mobility Reports" web sitesinden (<https://www.google.com/covid19/mobility/>) bölge *Comma-Separated Values* (CSV) formları indirilerek elde edilmiştir. Veriler günlük biçimde belgelenmiştir. Toplumsal hareketlilik verileri, verilerin 5 günlük hareketli ortalaması alınarak grafiğe aktarılmıştır. Çalışmanın veri analizi bilgisayarda IBM SPSS statistics for Windows, version 21 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin analizinde frekans, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri tanımlayıcı veriler olarak belirlenmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada 2021 yılı 6-20 Eylül arası 3020 öğrencinin COVID-19 PCR testi pozitif tespit edilmiştir. Bu öğrencilerin yaşları 6-18 arasında olup, yaş ortalamaları $13,4 \pm 2,9$ 'dür.

Bu çalışmada 2021 yılı 6-20 Eylül arası COVID-19 PCR pozitif öğrencilerin 1540'ının (%51.0) erkek olduğu, 32'sinin (%1.1) yatarak tedavi olduğu, 20'sinin (%0.7) pnömoniye yakalandığı, 5'inin (%0.2) yoğun bakımda yattığı, 1'inin ex. olduğu (kronik böbrek yetmezliği olan vaka), 3'ünün (%0.1) ek hastalığı olduğu görülmüştür. Bu hastalıklar 1 kişide kanser, 1 kişide hipertansiyon, 1 kişide ise kronik böbrek yetmezliğidir (Tablo 1).

Bu çalışmada 2021 yılı 6-20 Eylül arası COVID-19 PCR testi pozitif tespit edilen 3020 öğrencinin PCR numunelerinde yapılan mutasyon çalışmalarının 1875'inde (%62.0) delta varyantı, 9'unda (%0.2) İngiltere varyantı tespit edilmiştir. 1084'ünde (%35.8) ise mutasyon tespit edilmemiştir (Tablo 2).

Tablo 1: Kayseri’de 6-20 Eylül 2021 tarihleri arasında COVID-19 RT-PCR pozitif saptanan öğrencilerin özellikleri

	ÖZELLİKLER	n(%)
CİNSİYET	Erkek	1.540 (51.0)
	Kız	1.480 (49.0)
YATARAK - AYAKTAN TEDAVİ DURUMU	Yatarak tedavi	32 (1.1)
	Ayaktan tedavi	2.988 (98.9)
PNOMONİ OLMA DURUMU	Var	20 (0.7)
	Yok	3.000 (99.3)
YOĞUN BAKIM	Evet	5 (0.2)
	Hayır	3.015 (99.8)
EK HASTALIK	Evet	3 (0.1)
	Hayır	3.017 (99.9)
EX	Evet	1 (0.03)
	Hayır	3.019 (99.97)
TOPLAM		3.020 (100.0)

Tablo 2: Kayseri’de 6-20 Eylül 2021 tarihleri arasında COVID-19 RT-PCR pozitif saptanan öğrencilerin mutasyon sonuçları

MUTASYON SONUCU	n (%)
DELTA VARYANTI	1.875 (62.0)
İNGİLTERE VARYANTI	9 (0.2)
DİĞER VARYANT	52 (1.7)
VARYANT DEĞİL	1.084 (35.8)
TOPLAM	3.020 (100.0)

Bu çalışmada 2021 yılı 6-20 Eylül arası COVID-19 PCR testinde mutasyon tespit edilen 1936 öğrencinin 16’sı (%0.8) hastaneye yatarak, mutasyon tespit edilmeyen 1084 öğrencinin 16’sı (%1.5) hastaneye yatmıştır. Mutasyon tespit edilen vakalar ile mutasyon tespit edilmeyen vakaların hastaneye yatma durumuna göre karşılaştırması yapıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.094) (Tablo 3).

Tablo 3: Kayseri’de 6-20 Eylül 2021 tarihleri arasında COVID-19 RT-PCR pozitif saptanan öğrencilerin mutant olup olmamalarına göre yatarak-ayaktan tedavi durumlarının karşılaştırılması

	YATARAK TEDAVİ n (%)	AYAKTAN TEDAVİ n (%)	TOPLAM n (%)
MUTANT	16 (0.8)	1.920 (99.2)	1936
DEĞİL	16 (1.5)	1.068 (98.5)	1084

$X^2:2.8$ p>0.094

Bu çalışmada 2020 yılında 21 Eylül-16 Kasım arasında saptanan 32558 vakanın 2544’ü (%7.8’i) öğrenci iken, 2021 yılında 6-20 Eylül arası saptanan 14176 vakanın 3020’si (%21.3’ü) öğrencidir. Tüm vakalar içindeki öğrenci yüzdesi 2021 yılında 2020 yılına göre yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4).

Tablo 4: Kayseri’de 2020 ve 2021 yıllarında COVID-19 RT-PCR testi pozitif saptanan vakaların öğrenci olup olmama durumlarına göre karşılaştırılması

	ÖĞRENCİ n (%)	ÖĞRENCİ DEĞİL n (%)	TOPLAM n (%)
2020 YILI (21 Eylül- 16 Kasım)	2.544 (7.8)	30.014 (92.2)	32.558 (100.0)
2021 YILI (6-20 Eylül)	3.020 (21.3)	11.156 (78.7)	14.176 (100.0)

$X^2:1713.5$ p<0.001

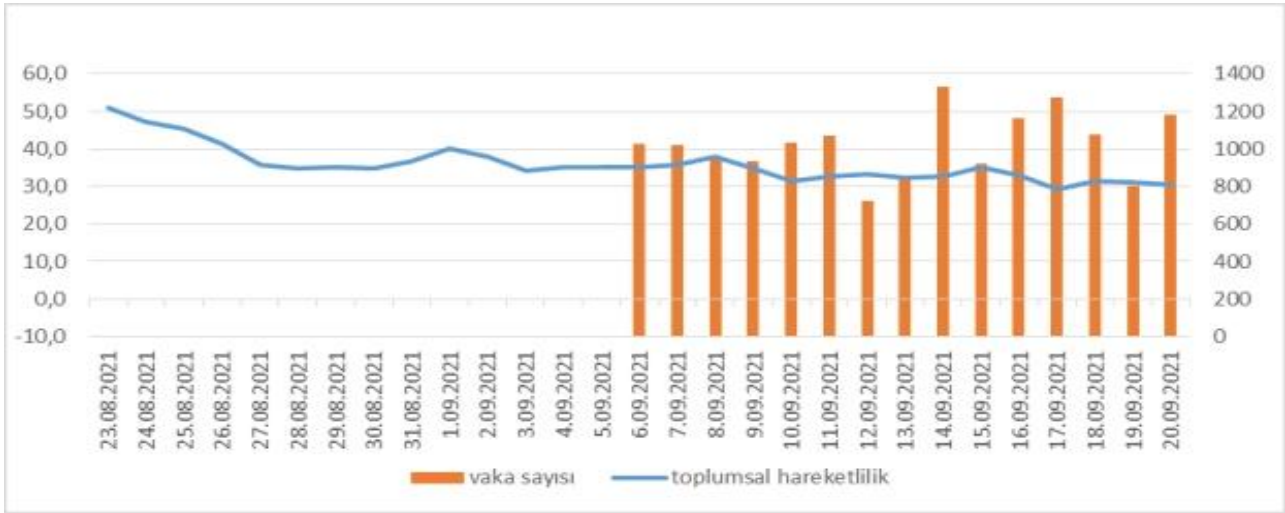
Bu çalışmada 23 Ağustos-20 Eylül 2021 döneminde toplumsal hareketlilik *Google*’ın referans aldığı 3 Ocak-6 Şubat 2020 dönemine göre genel olarak yüzde %35.9 arttığı görülmektedir. Referans alınan döneme göre 7 Eylül-16 Kasım 2020 döneminde ise %4.1’lik bir azalma olduğu görülmektedir. İki dönem arasındaki fark ise %40.0 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Kayseri’de 2020 ve 2021 yıllarındaki toplumsal hareketlilik ortalamalarının karşılaştırılması

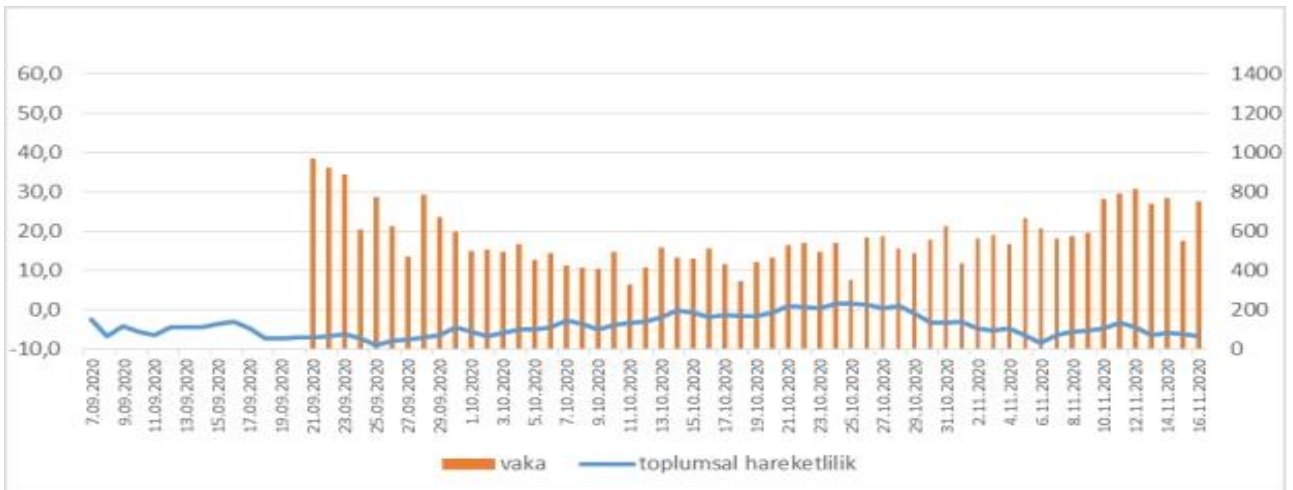
HAREKETLİLİK ORTALAMASI (YÜZDE)							
	Perakende ve Rekreasyon	Market ve Eczane	Parklar	Toplu Taşıma İstasyonları	İş Yerleri	Konut	Genel
2020 yılı 7 Eylül- 16 Kasım	-24.2	-0.2	30.9	-28.6	-5.9	3.2	-4.1
2021 yılı 23 Ağustos- 20 Eylül	18.8	55.6	104.2	34.1	6.3	-3.7	35.9
FARK	43.0	55.8	73.3	62.7	12.2	-6.9	40.0

Bu çalışmada 23 Ağustos- 20 Eylül 2021 tarihlerindeki toplumsal hareketlilik yüzdesi ve vaka sayısı seyri Grafik 1’de; 7 Eylül-16 Kasım 2020 tarihlerindeki

toplumsal hareketlilik yüzdesi ve vaka sayısı seyri ise Grafik 2’de gösterilmiştir.



Grafik 1: Kayseri’de 23 Ağustos- 20 Eylül 2021 tarihleri arasındaki toplumsal hareketlilik yüzdesi ve vaka sayısı grafiği



Grafik 2: Kayseri’de 7 Eylül-16 Kasım 2020 tarihleri arasındaki toplumsal hareketlilik yüzdesi ve vaka sayısı grafiği

TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinin başlamasıyla birlikte, çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu görülme yüzdesi ve bunun eğitimle olan ilişkisi tartışılmaya başlanmıştır. Salgının uzamasıyla bazı ülkeler okul öncesi ve okul çağındaki çocukların eğitimine uzaktan eğitimle başlarken, bazı ülkeler koruyucu önlemler olarak yüz yüze eğitime başlayıp devam ettirmiştir (3).

Türkiye’de 2020 yılında ilkököl, ortaokul ve lisedeki sınıflar 31 Ağustos’ta açılmıştır. Okullarda uygulanacak temaslı algoritması 2020-2021 eğitim yılı için şu şekilde açıklanmıştır (12):

- Sınıftaki öğrencilerden birinde COVID-19 PCR pozitifliği saptanması durumunda; öğrenciler ve öğretmenler maske takma kuralına uyup uymama durumlarına göre temaslı ve yakın temaslı olarak tanımlanmışlardır.
- Eğer sınıfta maske takma kuralına uyuluyorsa; öğrenciler temaslı kabul edilmiş ancak okullarına devam etmişler, semptom ve ateş yönünden takip edilmişlerdir. Eğer aynı sınıfta ikinci bir öğrenci pozitif çıkmışsa tüm öğrenciler yakın temaslı olarak kabul edilip evlerine gönderilerek evde izole edilmişlerdir.
- Eğer sınıfta maske takma kuralına tam olarak uyulmuyor ise sınıftaki öğrencilerin tamamı yakın temaslı kabul edilip evlerinde 14 gün boyunca izole edilmişlerdir.
- Okul öncesinde ve 1. 2. 3. sınıflarda ise, sınıfta pozitif vaka çıkması durumunda sınıfın tamamı maske takma durumuna bakılmaksızın yakın temaslı kabul edilerek evlerinde 14 gün boyunca izole edilmişlerdir.
- Türkiye’de 2021 yılında ilkököl, ortaokul ve lisedeki sınıflar 6 Eylül’de açılmıştır.

Okullarda uygulanacak temaslı algoritması 2021-2020 eğitim yılı için ise şu şekilde açıklanmıştır:

- Sınıftaki öğrencilerden birinde COVID-19 PCR pozitifliği saptanması durumunda; pozitif vaka evde izole edilmiştir. Sınıftaki diğer öğrenciler okula gitmeye devam etmiştir, ancak ateş ve semptom yönünden takip edilmiştir.

- Sınıfta iki öğrencide aynı anda COVID-19 PCR pozitifliği saptanması durumunda sınıftaki tüm öğrenciler izole edilmiştir. 2 Ekim 2021 tarihinde güncellenen Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon Rehberi’ne göre; izole edilen öğrencilerin ilk 5 gün evde semptom takiplerinin yapılması; izolasyonlarının 5. gününde semptomlarının olmaması hâlinde, test vererek sonucun negatif olması durumunda okullarına devam edebilecekleri belirtilmiştir (13). Yapılan bu değişikliklerle birlikte, daha önce 14 gün olan evde izolasyon süresi 5 güne düşürülmüş ve öğrencilerin daha kısa sürede sınıflarında eğitim almaları sağlanmıştır. Bu durum, yeni algoritmayla eğitim alınan sınıfların, önceki algoritmayla eğitim alınan sınıflara oranla daha kalabalık olmasına neden olarak COVID-19 bulaş ihtimalini de artırmış olabilir. Bu nedenle, bu çalışmada 2021 yılında pozitif saptanan RT-PCR testlerinin %21.3’ünün, 2020 yılında pozitif saptanan RT-PCR testlerinin ise %7.8’inin öğrenci olması bu yönerge değişikliğine bağlı olabilir (bkz. Tablo 4).
- Okullardaki izolasyon kurallarının öğrencilerin okullara devam etmesi yönünde 2021 yılında 2020 yılına göre güncellenmiş olduğu görülmektedir. Maske kuralına uyulmayan sınıflar 2020 yılında tek pozitif vakanın olması durumunda izole edilirken, 2021 yılında iki pozitif vaka olması durumunda izole edilmişlerdir. Tablo 4’de görüleceği üzere 2021 yılında tüm vakalar içindeki öğrenci yüzdesinin 2020 yılına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Okullardaki izolasyon kurallarının değişiminin yanında toplumsal hareketlilik de 2020 ve 2021 yıllarındaki eğitim başlangıç dönemlerinde farklıdır. Toplumsal Hareketlilik 23 Ağustos-20 Eylül 2021 döneminde 7 Eylül-16 Kasım 2020 dönemine göre genel olarak %40.0’lık bir artış göstermiştir. Toplumsal Hareketlilik bölgelere göre incelendiğinde parklardaki hareketlilik artışının %73.3 olduğu görülmüştür (bkz. Tablo 5). Çocukların parklarda zaman geçirdiği düşünülürse

okullar dışında parkların da 6-18 yaş grubunun bulaş kaynağı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada 2021 yılının 6-20 Eylül 2021 tarihlerinde 6-18 yaş arası 3020 öğrencinin %1.1'inin yatarak tedavi olduğu ve %0.2'sinin yoğun bakıma yattığı tespit edilmiştir (bkz. Tablo 1). 2020 yılı Mart-Haziran döneminde Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi'nde, 18 yaş altı 220 vaka üzerinde yapılan araştırmada, vakaların %2.7'sinin ağır seyrettiği %1.4'ünün yoğun bakıma yattığı tespit edilmiştir (14). Çin'de 2020 yılında pandeminin ilk aylarında yapılan bir çalışmada 0-18 yaş arası 111 COVID-19 vakası incelenmiş ve vakaların tamamının hafif ya da orta derecede semptomlarının olduğu, hiçbirinin ağır olmadığı veya yoğun bakım gerektirmediği görülmüştür (15). Ankara'da yapılan bir çalışmada, hastaneye başvuran ve COVID-19 rehberine göre şüpheli vaka olan çocuklardan test alınmış ve pozitif çıkanların sonuçları, hastaneye başvuru durumları göz önüne alınmaksızın değerlendirilmiştir. Ankara'daki çalışmada hastaneye yatış ve yoğun bakım yüzdelerinin bu çalışmadan yüksek çıkması bu şekilde açıklanabilir. Çin'deki çalışmada ise ağır vaka tespit edilememesi örneklemin küçük olması ile açıklanabilir. Bu çalışmada 2021 yılında ele alınan dönemde saptanan toplumsal hareketliliğin 2020 yılında ele alınan dönemdeki toplumsal hareketliliğe kıyasla fazla olduğu görülmekte olup, ele alınan dönemlerde 2021 yılında pozitif saptanan RT-PCR test sayısının 2020 yılında pozitif saptanan test sayısına oranla daha az olduğu görülmektedir (bkz. grafik 1 ve 2). Bu durumun nedeni 2021 yılında Türkiye'de gerçekleştirilen günlük test sayısının artışına bağlı olarak asemptomatik vakaların tespitinin sağlanabilmesi ve ele alınan dönemde bulaş ihtimalinin azaltılması olabilir (16).

Çocuklarda COVID-19 kaynaklı ölüm yüzdeleri ülkeler arasında farklılık göstermekte olup Mayıs 2021'de yayınlanan bir çalışmada 18 yaş altındaki ölümlerin yüz binde 0.05 ile 0,34 arasında değiştiği, genel ortalamada ise yüz binde 0,17 olduğu görülmektedir (17). Bu çalışmada ölüm yüzdesi 2021 yılı için yüz binde 33 olarak bulunmuştur (bkz. Tablo 1). Çocuklarda COVID-19 kaynaklı ölüm hızı erişkinlere kıyasla oldukça düşük

olduğu için bu çalışmanın evreni çocuklardaki COVID-19 kaynaklı ölüm yüzdesini yansıtmak için yeterli olmayabilir (18). Bu çalışmada COVID-19 nedeniyle exitus olan vakamız kronik böbrek yetmezliği hastası olup ek hastalıkların varlığının COVID-19 nedeniyle ölme riskini artırdığına yönelik çalışmalar da mevcuttur (19).

COVID-19'da erişkin bağışıklaması 2020 ve 2021 yılları arasında oran ve uygulama açısından farklılık göstermekte olup, 2021 yılı Nisan ayı itibarıyla sağlık personelleri ve 60 yaş üstü kişiler tam aşılı olup, 55 yaş üstü kişiler, turizm personeli ve bazı stratejik grupların ilk doz aşılımaları sürmektedir ve 10 Nisan 2021 itibarı ile tam aşılı oranı %9'dur (20). Buradan hareketle bu çalışmada 2020 yılında ele alınan dönemdeki tam aşılı erişkin oranının 2021 yılında ele alınan dönemdeki tam aşılı erişkin oranına göre düşük olduğu ve bu durumun bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar üzerine etkili olabileceği düşünülebilir. Kişisel hijyen, aşılama, hasta bireylerin izolasyonu, toplumsal hareketlilik ve hastaların uygun tıbbi yönetiminin COVID-19 gibi damlacık izolasyonu ile bulaşan enfeksiyonlarda etkili olduğu bilinmektedir (21).

Bu çalışmada ele alınan dönemlerde 2020 yılında pozitif saptanan toplam 32.258 kişinin %7,8'i (n=2.544) öğrenciyken, 2021 yılında pozitif saptanan toplam 14176 kişinin %21,3'ü (n=3.020) öğrencidir. 2020 yılına kıyasla 2021 yılında pozitif saptanan kişi sayısı düşmüş, pozitif saptanan kişiler arasındaki öğrenci yüzdesi belirgin şekilde artarak yaklaşık üç katına çıkmıştır. Bu durumun nedeni okullarda uygulanan algoritma farklılığına bağlı olarak izolasyon süresinin 14 günden 5 güne düşürülmesi olabileceği gibi, COVID-19'un ilgili dönemlerdeki durumuna bağlı (arada geçen sürede erişkinlerin COVID-19'a karşı bağışıklanması, salgın önlemlerinin değişimi vb.) başka sebepleri de olabilir. Sebebin sadece okullarda uygulanan algoritma farklılığı olduğunun söylenebilmesi için, diğer faktörlerin elimine edildiği geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bu çalışma 2020'ye kıyasla 2021'de saptanan COVID-19 vaka sayısında ve vakalar içindeki

öğrenci yüzdesinde artış olduğunu göstermektedir. Bu durumun sebebi ele alınan dönemlerde birbirine kıyasla toplumsal hareketliliğin artması ve okullarda uygulanan izolasyon algoritma farklılıkları olabilir. Vakalar içindeki öğrenci yüzdesinin değişiklik göstermesine etki edebilecek diğer etmenlerin incelenmiyor olması bu çalışmanın kısıtlılığı olarak ele alınabilir. Buna rağmen bu çalışma Türkiye’de uygulanmış ve uygulanmakta olan okul izolasyon algoritmalarını karşılaştırması açısından önem arz etmektedir. Yıllar arasında farklılık gösteren vaka sayısı artışı ve öğrencilerin vaka sayısına etkisinin ortaya konulabilmesi için diğer etmenlerin izole edilebildiği, daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çatışma Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir: EŞ, SY, Analiz: SY, Veri sağlama: SY, EŞ, Yazım: SY, EŞ, Düzeltme: SY, EŞ, ARB Onay: SY, EŞ, ARB

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik kurul onamı: Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 18/11/2021 tarihli ve 2021/723 numaralı etik kurul izni alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Naming the corona virus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Accessed date: 22 January 2021. Erişim adresi: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it), 2020.
2. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Accessed date: 27 December 2020. Erişim adresi: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Viner RM, Russell SJ, Croker H, Packer J, Ward J, Stansfield C, et al. School closure and management practices during coronavirus out breaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet Child AdolescHealth*. 2020;4(5):397-404.
4. SETA. 5 Soru: Koronavirüs (Covid-19) Salgınının Eğitim ve Öğretmenlere Etkisi. Erişim Tarihi: 23 Eylül 2021. Erişim adresi: <https://www.setav.org/5-soru-koronavirus-covid-19-salgininin-egitim-ve-ogretmenlere-etkisi/>
5. United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). COVID-19 salgını süresince okula dönüş hakkında. Erişim Tarihi: 23 Eylül 2021. Erişim adresi: <https://www.unicefturk.org/yazi/covid19-okuladonus>
6. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberi, 2020. Erişim Tarihi: 23 Eylül 2021. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-6393/covid-19-salgin-yonetimi-ve-calisma-rehberi.html>
7. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı (MEB) “Okullarda COVID-19 Pozitif Vaka Çıkması Durumunda Yapılması Gereken Uygulamalar Rehberi”. Erişim Tarihi: 23 Eylül 2021. Erişim adresi: <https://www.meb.gov.tr/okullarda-covid-19-pozitif-vaka-cikmasi-durumunda-yapilmasi-gereken-uygulamalar-rehberi-hazirlandi/haber/23988/tr>
8. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberi, 2021. Erişim Tarihi: 23 Eylül 2021. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
9. Çakır B. COVID-19 and Children: From an Epidemiological Perspective. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2020;14(COVID-19):1-8.
10. Aslaner H, Benli AR, Şimşek E, Korkmaz Z. Prevalence of COVID-19 infection in asymptomatic school children. *Turk J Pediatr*. 2022;64(1):32-9.
11. Google LLC “Google COVID-19 Community Mobility Reports”. Accessed date: 01 November 2021. Erişim adresi: <https://www.google.com/covid19/mobility/>
12. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı (MEB). “2020-2021 Eğitim ve Öğretim Yılı Çalışma Takvimi” Konulu,

- 2020/4 sayılı, T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Genelgesi. Erişim Tarihi: 01 Kasım 2021. Erişim adresi: <http://mevzuat.meb.gov.tr/dosyalar/2046.pdf>
13. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon. Erişim Tarihi: 01 Kasım 2021. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66339/temasli-takibi-salgin-yonetimi-evde-hasta-izlemi-ve-filyasyon.html>
14. Yayla Ceylan Cura B, Özsürekcı Y, Aykaç K, Oygur Derin P, Gürlevik Laçinel S, İlbağ S, ve ark. Characteristic sand Management of Children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J* 2020;37(1):341-7
15. Hon KLE, Leung KKY. Pediatric COVID-19: whatdisease is this? *World J Pediatr.* 2020 Aug;16(4):323-5.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Genel Koronavirüs Tablosu. Erişim Tarihi: 26 Kasım 2021. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>
17. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(5):12-3.
18. Modig K, Ahlbom A, Ebeling M. Excess mortality from COVID-19: weekly excess death rates by age and sex for Sweden and its most affected region. *Eur J PublicHealth.* 2021;31(1):17-22.
19. Cho SI, Yoon S, Lee HJ. Impact of comorbidity burden on mortality in patients with COVID-19 using the Korean health insurance database. *SciRep.* 2021;11(1):63-75.
20. Türk Tabipler Birliği (TTB). Yeni Koronavirüs Pandemisi Sürecinde Türkiye’de Covid-19 Aşılması ve Bağışıklama Hizmetlerinin Durumu. 2021;May:78-89.
21. Durmuş H, Gökler ME, Metintaş S. The Effectiveness of Community-based Social Distancing for Mitigating the Spread of the COVID-19 Pandemic in Turkey. *J Prev Med Pub Health* 2020;53(6):397-404.

COMPARISON OF CLINICAL, LABORATORY FINDINGS AND COMPLICATIONS IN BACTERIEMIC AND NON- BACTERIEMIC BRUCELOSIS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

*Bakteriyemik ve Bakteriyemik Olmayan Brusellozda Klinik, Laboratuvar Bulguları ve
Komplikasyonların Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi*

Özlen BALTA¹  Firdevs AKSOY²  Nurten Nur AYDIN³ 

Medine Gözde ÜSTÜNDAĞ⁴  Selçuk KAYA⁵  Gürdal YILMAZ² 

İftihar KÖKSAL⁶ 

¹ Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Dept of Internal Medicine, Division of Hematology, TRABZON, TÜRKİYE

² Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Dept of Infect Dis and Clin Microbiol, TRABZON, TÜRKİYE

³ Erzurum Regional Training and Research Hospital, Dept of Infect Dis and Clin Microbiol, ERZURUM, TÜRKİYE

⁴ Kars Provincial Health Directorate, Public Health Services Presidency, Dept of Public Health, KARS, TÜRKİYE

⁵ Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Dept of Infect Dis and Clin Microbiol, ÇANAKKALE, TÜRKİYE

⁶ Acıbadem University Atakent Hospital, Dept of Infect Dis and Clin Microbiol, İSTANBUL, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Brucellosis is a systemic zoonosis that affects various organs or body systems and can mimic many diseases. Symptoms can range from acute febrile illness to chronic clinical manifestations with severe complications. In our study, we investigated the relationship between bacteremia and clinical and laboratory findings, and complications in patients with brucellosis.

Material and Methods: Two hundred and twenty-three patients diagnosed with brucellosis between 2005 and 2020 in the department of infectious diseases and clinical microbiology of a tertiary care university hospital were included in the study. Rose Bengal test, *Brucella* standard tube agglutination test and culture (blood and/or bone marrow culture) were used for the diagnosis of brucellosis. The patients were divided into two groups according to their bacteremia status. Patients with positive culture were identified as bacteremia, and patients with negative culture were identified as non-bacteriemic.

Results: A total of 223 patients were included in the study, of which 142 (63.7%) were male. While weight loss, fever and hematological complications were higher in bacteremia cases ($p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.022$, respectively), lumbar pain and skeletal system complications were higher in non-bacteremia cases ($p=0.013$, $p<0.001$, respectively).

Conclusion: In areas where *Brucella* is endemic, brucellosis should be ruled out in the presence of signs indicating malignancy such as fever, weight loss, and cytopenia.

Keywords: Brucellosis, bacteremia, complications

ÖZ

Amaç: Bruselloz, çeşitli organları veya sistemleri etkileyen ve birçok hastalığı taklit edebilen sistemik bir zoonozdur. Semptomlar, akut ateşli hastalıktan ciddi komplikasyonları olan kronik klinik belirtilere kadar değişebilir. Çalışmamızda brusellozlu hastalarda bakteriyemi ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi ve komplikasyonları araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: 2005-2020 yılları arasında üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji anabilim dalında bruselloz tanısı alan 223 hasta çalışmaya dahil edildi. Bruselloz tanısı için Rose Bengal testi, *Brucella* standart tüp aglütinasyon testi ve kültür (kan ve/veya kemik iliği kültürü) kullanıldı. Hastalar bakteriyemi durumlarına göre iki gruba ayrıldı. Kan kültürü pozitif olan hastalar bakteriyemik, negatif kan kültürü olan hastalar bakteriyemik olmayan olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 223 hastanın 142'si (%63.7) erkekti. Bakteriyemik olgularda kilo kaybı, ateş ve hematolojik komplikasyonlar (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.022$), bakteriyemik olmayan olgularda bel ağrısı ve iskelet sistemi komplikasyonları daha yüksekti (sırasıyla $p=0.013$, $p<0.001$).

Sonuç: Özellikle *Brucella*'nın endemik olduğu bölgelerde ateş, kilo kaybı ve sitopeni gibi maligniteye işaret eden bulguların varlığında bruselloz ekarte edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, bakteriyemi, komplikasyonlar



Correspondence / Yazışma Adresi:

Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Dept of Internal Medicine, Division of Hematology, TRABZON, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905325430575

Received / Geliş Tarihi: 11.03.2022

Dr. Özlen BALTA

E-mail / E-posta: ozlenbektas@hotmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 22.02.2023

INTRODUCTION

Brucellosis is a zoonosis. The infection is frequently transmitted in contact with an infected animal directly or contact with the animal's products indirectly. It can cause infections in all age groups and genders. It is an important infectious disease in the world, specifically in the Mediterranean region of Europe, North and East Africa, in the Middle East, south and central Asia, and in Central and South America (1). It is a systemic infection and can mimic other diseases by involving various organs and systems in the body. Symptoms are nonspecific, ranging from acute febrile illness to different clinical manifestations that can lead to chronic, serious complications (2). Complications are common in brucellosis and may be seen with delayed diagnosis. The most frequently affected systems are osteoarticular, gastrointestinal, hematological, genitourinary, cardiovascular, respiratory, and central nervous systems (3). Isolation of the organism from blood and/or body fluids or positive serology accompanied by clinical symptoms is essential for the diagnosis (4). The positive culture rate in brucellosis is between 15% and 80%. Culture positivity rate is higher in acute brucellosis and lower in local disease and chronic stages (5). In this study we aimed to investigate the relationship between the bacteremia and the clinical and laboratory findings, and complications in patients with brucellosis.

MATERIALS AND METHODS

Following the approval by the local ethics committee of Karadeniz Technical University, a total of 223 cases of brucellosis diagnosed in the department of infectious diseases and clinical microbiology between 2005 and 2020 were included in this study (date: 17/06/2020; number: 24237859-333). Patient information was accessed from the patient electronic chart reviews. The diagnosis was made with the isolation of *Brucella spp.* from blood, bone marrow or body fluids, and/or compatible clinical symptoms such as fever, arthralgia, malaise with the positivity of rose Bengal test and standard tube agglutination (STA) test. Significant titers were determined to be $\geq 1/160$ in the STA.

The criteria for anemia was $Hb < 12$ gr/dl in women, and < 13.5 gr/dl in men, neutropenia $< 1500/\mu L$, leukopenia $< 4000/\mu L$, leukocytosis $> 10000/\mu L$, thrombocytopenia as $< 150 \times 10^9/\mu L$, and thrombocytosis as $> 450 \times 10^9/\mu L$. Organ-based complications of brucellosis were defined in the case of specific organ or system involvement. Osteoarticular complication was considered if there were any signs of inflammation in any joint and/or radiological alterations such as sacroileitis, spondylodiscitis, and peripheral arthritis. Neurobrucellosis was defined as the manifestations including meningitis, encephalitis, brain abscess, myelitis, radiculitis, and/or neuritis. Hematologic complication was defined as hematologic abnormalities in laboratory, including anemia, leukopenia, leukocytosis, thrombocytopenia, and thrombocytosis. Genitourinary complication was considered if there were any signs of scrotal pain and swelling and/or renal, testicular abscesses, prostatitis or orchitis. Each patient was categorized according to their bacteremia status. Patients with positive blood and/or bone marrow culture were identified as bacteriemic, and patients with negative blood culture were identified as nonbacteriemic. The two groups were compared in terms of clinical and laboratory findings and complications.

Statistical methods:

Statistical analyses were performed on SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normal distribution of data was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous data were presented as mean \pm standard deviation. Categorical data were presented as numbers and percentages. The Chi-square test was used for comparing categorical variables. $P < 0.05$ was regarded as statistically significant.

RESULTS

Two hundred and twenty-three cases ($n=223$) were evaluated. The mean age of the patients was 46.05 ± 17.0 years. One hundred and forty two (63.7%) patients were male. Bacteriemic cases were 50.7% ($n=113$) and

nonbacteriemic cases were 49.3% (n=110). There was no significant difference between the groups in terms of age and gender.

As presented symptoms, weight loss was higher in bacteriemic cases (p=0.001), and lumbar pain was

higher in nonbacteriemic cases (p=0.013). Fever was more common in bacteriemic cases than nonbacteriemic cases (p<0.001). Demographics, signs and symptoms of patients are shown in Table 1.

Table 1. Demographics, signs, and symptoms of patients.

Variables	Bacteriemic (n=113)	Nonbacter Bacteriemic (n=110)	p
Age (mean±standard deviation)	44.6±16.8	47.6±17.1	0.186
Gender: n (%)			
Female	41 (36.3)	40 (36.4)	0.990
Male	72 (63.7)	70 (63.6)	
Symptoms*: n (%)			
Malaise	106 (93.8)	96 (87.3)	0.150
Lack of appetite	94 (83.2)	83 (75.5)	0.207
Fever	93 (82.3)	85 (77.3)	0.442
Sweating	89 (78.8)	73 (66.4)	0.054
Arthralgia	80 (70.8)	84 (76.4)	0.346
Weight loss	58 (51.3)	33 (30.3)	0.001
Lumbar pain	50 (44.2)	67 (60.9)	0.013
Nausea	35 (31.0)	23 (20.9)	0.119
Myalgia	41 (36.3)	39 (35.5)	1.000
Signs: n (%)			
Fever	76 (67.3)	45 (40.9)	<0.001
Hepatomegaly	29 (25.7)	20 (18.2)	0.235
Hepatosplenomegaly	23 (20.4)	14 (12.7)	0.177
Splenomegaly	18 (15.9)	8 (7.3)	0.071

*Multiple symptoms were present frequently

Anemia, leukopenia, thrombocytopenia, pancytopenia were detected more frequently among patients with bacteremia (p=0.020, p=0.001, p=0.002, and p=0.15, respectively). Of the 113 patients in bacteriemic group 8.8% (n=10) had leukocytosis. In nonbacteriemic group, there were 18.2% (n=20) patients who had leukocytosis (p=0.065). Elevated transaminase levels was detected more frequently among patients with bacteremia (p=0.002). Laboratory features of the patients are shown in Table 2 and 3.

There were 84.9% (n=96) complications in the bacteriemic cases and 80.9% (n=89) complications in nonbacteriemic cases. Hematological complications were higher in bacteriemic and complications related to the skeletal system were higher in nonbacteriemic cases (p=0.022, p<0.001, respectively). Complication distribution is shown in Table 4.

DISCUSSION

In the current study, we have compared the clinical and laboratory findings, and complications in patients with bacteriemic and non-bacteriemic brucellosis. Hematological complications were higher in bacteriemic cases (87.5% vs 73.0%, p=0.022). It was observed that the bacteriemic cases tended to have cytopenias (anemia, leukopenia, thrombocytopenia, and pancytopenia p=0.020, p=0.001, p=0.002, and p=0.15, respectively). On the other hand non-bacteriemic group had more leukocytosis than bacteriemic group but it was not statistically significant (p=0.065). Skeletal system complication was %36.3 (n=81) in all cases and non bacteriemic group had more skeletal complication than bacteriemic group (p<0.001).

Table 2. Laboratory features of all patients.

Variables (mean±standard deviation)	Bacteriemic (n=113)	Nonbacteriemic (n=110)	P
WBC (x10 ³ /µL)	6.46±2.68	7.69±2.79	0.001
Hb (g/dl)	12.4±1.7	12.9±1.6	0.015
PLT (x10 ³ /µL)	242.12±120.28	290.94±105.69	0.001
NLR	2.1±1.6	2.6±2	0.007
CRP	5.4±5	4.1±4.3	0.005
PCT	0.2±0.3	0.1±0	0.001
ESH	35.8±24.2	35.7±29.6	0.470
ALT (U/L)	64.1±76.4	56.7±156.6	<0.001
AST (U/L)	63.9±62	48.3±88	<0.001

WBC: White blood cell, Hb: Hemoglobin, PLT: Platelet, NLR: Neutrophil / Lymphocyte ratio, CRP: C reactive protein, PCT: Procalcitonin, ESH: Erythrocyte sedimentation rate, ALT: Alanine transaminase, AST: Aspartate transaminase)

Table.3. Detailed hematologic features of patients.

Variables	Bacteriemic: n (%)	Nonbacteriemic: n (%)	p
Anemia	71 (62.8)	52 (47.3)	0.020
Leukocytosis	10 (8.8)	20 (18.2)	0.065
Leukopenia	21 (18.6)	4 (3.6)	0.001
Thrombocytopenia	23 (20.4)	6 (5.5)	0.002
Thrombocytosis	3 (2.7)	5 (4.5)	0.495
Elevated transaminases	54 (47.8)	30 (27.3)	0.002
Pancytopenia	12 (10.6)	2 (1.8)	0.015

Table 4. Complication ratios of all patients.

Complications*	Bacteriemic: n (%)	Nonbacteriemic: n (%)	p
Hematological	84 (87.5)	65 (73)	0.022
Nervous system	10 (10.4)	10 (11.2)	1.000
Skeletal system	28 (29.2)	53 (59.6)	<0.001
Genitourinary system	6 (6.3)	5 (5.6)	1.000

* Percentage is given out of 155 cases that have complications. Multiple complications were simultaneously present in some cases

There are few studies comparing bacteriemic and non bacteriemic brucellosis. Fever (4,6-8), anemia (7), leukopenia (4), thrombocytopenia (9), elevated CRP levels (6,8), and elevated liver enzymes (4,6) were found to be higher in bacteriemic cases. Kadanali et al. also showed that the osteoarticular involvement was higher in nonbacteriemic patients (4). Among our patients, fever, weight loss, elevated CRP, procalcitonin and elevated liver enzymes levels were found to be significant parameters in patients with bacteremia. All these factors were predicting an inflammatory reaction. On the other side, lumbar pain and skeletal system involvement, which found to be higher in non bacteriemic cases, suggested that it is rather a chronic

infection. These results are also consistent with previous similar studies (4,10).

Hematologic abnormalities in brucellosis were reported between 33.5% and 50.9% (11-13). Among these abnormalities cytopenias are more common. Multiple factors could be associated with cytopenias and bacteriemic status correlation. In bacteremia, the host immune mechanisms eliminate bacteria from the blood via innate immune and adaptive immune defense (14). Moreover, immunoreactive lymphokines, such as IF- γ , TNF- α , or antibody mediated peripheral immune destruction of granulocytes might cause neutropenia or other cytopenias (15). It is known that splenomegaly can also cause cytopenia. Among our patients, splenomegaly was encountered more in bacteriemic

group than in non bacteriemic group [15.9% (n=18) vs 7.3% (n=8)], but not statistically significant.

Macrophage activation and reactive hemophagocytosis are the other possible causes that could explain cytopenias in brucellosis. However, in our study, very few patients had bone marrow biopsy. Since these data would provide insufficient information to the evaluation, no further interpretation could be made. We believe that cytopenias mainly result from high inflammatory states and immune responses during bacteriemic status, presenting with fever, elevated liver enzymes, high CRP, and procalcitonin levels.

This study's main strengths are: (1) the large number of cases, (2) the presence of blood culture test in each case. The retrospective nature is the handicap of our study. A prospective study might help to clarify pathogenesis of cytopenias in brucellosis. *Brucella* is a difficult and slow-growing bacterium. Some factors, such as use of antibiotics, may prevent the bacteria from being isolated from the blood. Therefore, bacteria could not be isolated from the blood of some bacteriemic patients. For this reason, it may not reflect the fact that all of the patients in whom bacteria cannot be isolated from the blood are described as 'non-bacteriemic'.

In conclusion, in the presence of signs indicating malignancy such as fever, weight loss and cytopenias, brucellosis should be ruled out especially in endemic areas.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Researchers' Contribution Rate Statement: Concept/Design: FA, OB ,NNA;

Analysis/Interpretation: FA, OB, NNA; Data Collection:FA, NNA, MGU ; Writer:FA, OB, NNA ; Critical Review:FA, OB, GY, SK ; Approver : FA, OB, NNA, MGU, GY, SK, IK

Support and Acknowledgements: There is no funding source.

Ethical Committee Approval: Karadeniz Technical University Scientific Research Ethics Committee, date: 17/06/2020; number: 24237859-333.

REFERENCES

1. Corbel M. Brucellosis in humans and animals. 1st ed. Geneva. World Health Organization, 2006.
2. Ulu Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical Presentations and Diagnosis of Brucellosis. Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery. 2013;(8):34-41.
3. Mermut G, Ozgenç O, Avcı M, Olut AI, Oktem E, Genc V et al. Clinical, Diagnostic and Therapeutic Approaches to Complications of Brucellosis: An Experience of 12 Years. Med Princ Pract. 2012;21(1):46-50.
4. Kadanali A, Ozden K, Altoparlak U, Erturk A, Parlak M. Bacteremic and Nonbacteremic Brucellosis: Clinical and Laboratory Observations. Infection. 2009;37(1):67-9.
5. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. Int J Infect Dis. 2003;7(3):173-82.
6. Apa H, Devrim I, Memur S, Gunay I, Gulfidan G, Celegen M et al. Factors Affecting Brucella Spp. Blood Cultures Positivity in Children. Vector Borne Zoonotic Dis. 2013;13(3):176-80.
7. Ben-Shimol S, Farahvar S, Fruchtman Y, Justman N. Factors Associated with Single and Recurrent Bacteremia in Childhood Brucellosis. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(6):664-70.
8. Aypak A, Aypak C, Bayram Y. Hematological findings in children with brucellosis. Pediatrics International. 2015;57(6):1108-11.
9. Kara SS, Cayir Y. Predictors of Blood Culture Positivity in Pediatric Brucellosis. J Coll Physicians Surg Pak. 2019;29(7):665-70.
10. Qie C, Cui J, Liu Y, Li Y, Wu H, Mi Y. Epidemiological and clinical characteristics of bacteremic brucellosis. J Int Med Res. 2020;48(7):1-7.
11. Kaya S, Elaldi N, Devci O, Eskazan AE, Bekcibasi M, Hosoglu S. Cytopenia in adult brucellosis patients. Indian J Med Res. 2018;147(1):73-80.
12. Demirdal T, Sen P. Risk factors for focal involvement in brucellosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2020;97(1):115003.

13. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O et al. Clinical Manifestations and Complications in 1028 Cases of Brucellosis: A Retrospective Evaluation and Review of the Literature. *Int J Infect Dis.* 2010;14(6):469-78.
14. Christaki E, Giamarellos-Bourboulis EJ. The Complex Pathogenesis of Bacteremia: From Antimicrobial Clearance Mechanisms to the Genetic Background of the Host. *Virulence.* 2014;5(1):57-65.
15. Takizawa H, Manz MG. Impact of inflammation on early hematopoiesis and the microenvironment. *Int J Hematol.* 2017;106(1):27-33.

THE EFFECT OF PHOTOTHERAPY TREATMENT ON OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATORY RESPONSE IN NEWBORNS

Yenidoğanlarda Fototerapi Tedavisinin Oksidatif Stres ve İnflamatuar Yanıt Üzerine Etkisi

Gülşah AĞIRTAŞ¹  Nilüfer GÜZOĞLU²  Özgül AKBAŞ³  Üçler KISA⁴ 
Didem ALİEFENDİOĞLU⁵ 

¹ Kırıkkale Private Life Hospital, Pediatrics Clinic, KIRIKKALE, TÜRKİYE

² Eastern Mediterranean University, Dr. Fazıl Küçük Faculty of Medicine Dept of Pediatrics, GAZİMAĞUSA, KKTC

³ Osmaniye State Hospital, Neonatology Clinic, OSMANİYE, TÜRKİYE

⁴ Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, KIRIKKALE, TÜRKİYE

⁵ Güven Hospital, Neonatology Clinic, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: A reason for oxidative stress is photodynamic reactions with phototherapy. It is thought that phototherapy changes cytokine production which leads to different effects on the immune system. The aim of this study is to investigate the effects of light-emitting diode (LED) phototherapy and conventional phototherapy on oxidative stress and inflammatory response in neonatal hyperbilirubinemia.

Material and Methods: Thirty-term newborns treated with phototherapy were enrolled on the study group. The study group was divided into LED phototherapy (n=15) and conventional phototherapy (n=15) subgroups. The control group consisted of 30-term healthy newborns. Blood samples were taken before phototherapy, at the 24th hours of phototherapy and after phototherapy treatment. Bilirubin, malonaldehyde (MDA), total oxidative stress (TOS), total antioxidant capacity (TAC), TNF- α , IL-6 and IL-8 levels were evaluated between groups.

Results: There were no significant differences in MDA and TAC in the conventional phototherapy group both before and after phototherapy. However, TOS levels were significantly higher during and after phototherapy than before phototherapy in the conventional phototherapy group. In the same group, IL-8 levels were significantly higher during phototherapy than after phototherapy levels. Whereas, there were no significant differences in oxidative stress and inflammatory response parameters in the LED phototherapy group.

Conclusion: While conventional phototherapy increases oxidative stress and acts at some stages of the inflammatory response, there are no effects of LED phototherapy on antioxidant defence systems and inflammatory response.

Keywords: Hyperbilirubinemia, inflammatory response, phototherapy, oxidative stress

ÖZ

Amaç: Oksidatif stresin bir nedeni fototerapi ile oluşan fotodinamik reaksiyonlardır. Fototerapinin bağışıklık sisteminde farklı etkilere yol açan sitokin üretimini değiştirdiği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, hiperbilirubinemi yenidoğanlarda ışık yayan diyot (LED) fototerapi ve konvansiyonel fototerapinin oksidatif stres ve inflammatuar yanıt üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Fototerapi ile tedavi edilen 30 term yenidoğan çalışma grubuna alındı. Çalışma grubu LED fototerapi (n=15) ve konvansiyonel fototerapi (n=15) alt gruplarına ayrıldı. Kontrol grubu 30 günlük sağlıklı yenidoğanlardan oluşturuldu. Fototerapi öncesi, fototerapinin 24. saati ve fototerapi tedavisi sonrası kan örnekleri alındı. Gruplar arasında bilirubin, malonaldehit (MDA), toplam oksidatif stres (TOS), toplam antioksidan kapasite (TAC), TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Konvansiyonel fototerapi grubunda fototerapi öncesi ve sonrası MDA ve TAC açısından anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte, fototerapi sırasında ve sonrasında TOS seviyeleri, konvansiyonel fototerapi grubunda fototerapi öncesine göre anlamlı derecede yüksekti. Aynı grupta IL-8 seviyeleri fototerapi sırasında fototerapi sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti. LED fototerapi grubunda ise oksidatif stres ve inflammatuar yanıt parametrelerinde farklılık yoktu.

Sonuç: Konvansiyonel fototerapi oksidatif stresi artırırken ve inflammatuar yanıtın bazı aşamalarında etki gösterirken, LED fototerapinin antioksidan savunma sistemleri ve inflammatuar yanıt üzerinde herhangi bir etkisi gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Hiperbilirubinemi, inflammatuar yanıt, fototerapi, oksidatif stres



Correspondence / Yazışma Adresi:

Eastern Mediterranean University, Dr. Fazıl Küçük Faculty of Medicine Dept of Pediatrics, GAZİMAĞUSA, KKTC

Phone / Tel: +905338708806

Received / Geliş Tarihi: 26.07.2022

Dr. Nilüfer GÜZOĞLU

E-mail / E-posta: nguzoglu@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 30.10.2022

INTRODUCTION

Indirect hyperbilirubinemia is one of the most common reasons for hospitalization during the first weeks of life. 60% of term infants and 80% of preterm infants develop jaundice in the first week of life. Untreated hyperbilirubinemia is a major health problem that might cause acute bilirubin encephalopathy, mental retardation, kernicterus, and cerebral palsy (1).

Phototherapy is commonly used in the neonatal intensive care units for neonatal indirect hyperbilirubinemia treatment. It provides the formation of bilirubin isomers and photooxidation products by inducing rapid oxidation reactions (2). However, it is not treatment free of side effects. Photodynamic reactions during the oxidative stress in phototherapy may lead to lipid, protein and deoxyribonucleic acid damage (3). It is reported that oxidative stress and lipid peroxidation cause some changes in the inflammatory response that lead to cytokine production. It is also known inflammatory response and cytokine production play a role in many neonatal diseases such as bronchopulmonary dysplasia, periventricular leukomalacia, retinopathy of premature, necrotizing enterocolitis, patent ductus arteriosus (PDA) (4).

Although the side effects of light-emitting diode (LED) phototherapy are less than conventional phototherapy, there is insufficient data regarding the effects on oxidative stress and inflammatory cytokines.

Total oxidative stress (TOS) consists of radicals that can be taken directly from the outside or released during some reactions in the body. These radicals can cause genetic damage by affecting DNA, loss of function in cell membranes by affecting lipids, and loss of function in enzymes by affecting proteins. The total oxidant status provides information about the overall oxidation state of the body. In physiological conditions, the organism has a complex antioxidant defense system that defies free radicals and oxidative stress. The major contribution to the total antioxidant capacity (TAC) is provided by antioxidant molecules in the plasma (5). Malondialdehyde (MDA) is an end product of polyunsaturated fatty acids. It is often used in the

evaluation of lipid peroxidation (6,7). Tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), and IL-8 are proinflammatory cytokines that play a role in regulating growth, cell activation, differentiation, and directing the immune cells to the sites of infection (8).

In this study, the effects of LED phototherapy and conventional phototherapy on oxidative stress and inflammatory response in neonatal hyperbilirubinemia were investigated.

MATERIALS AND METHODS

This prospective study included 60 newborns. At first, the patients were divided into two groups as indirect hyperbilirubinemia and control groups, and then they were divided into subgroups according to the phototherapy device used.

Thirty newborns with indirect hyperbilirubinemia were divided into two study groups: LED phototherapy (Group 1a) and conventional phototherapy (Group 1b). The inclusion criteria of the study groups were;

1. Gestational age between 38 and 42 weeks, appropriate for gestational age (AGA).
2. Newborns who have no risk factor (Risk factors are maternal fever, premature rupture of membrane, maternal urinary system infection or vaginitis)
3. Requirement of phototherapy (American Academy of Pediatrics guideline was used for phototherapy threshold) (1).

Exclusion criteria were the history of fetal distress, asphyxia, sepsis and immune hemolytic anemia.

The control group (Group 2) consisted of 30 terms healthy AGA newborns that were at the same gestational and postnatal age.

The inclusion criteria of the control group were;

1. There is no history of maternal systemic disease, medicine use, maternal fever, premature rupture of membrane, fetal distress or asphyxia
2. There is no jaundice on physical examination
3. Lack of blood group incompatibility between mother and baby

A physical examination was performed by a pediatrician at the time of hospitalization. Demographic

characteristics, clinical and laboratory data of newborns were recorded.

Conventional phototherapy was used by a standard phototherapy device (Philips TL 20W/52 Low pressure), consisting of 3 white and 3 blue fluorescent lamps, at a wavelength of 430-470 nm with an intensity of 20 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

LED phototherapy was applied at a wavelength of 450-470 nm, at an intensity of 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ by neoBLUE® LED Phototherapy device (Natus Medical Inc. San Carlos, CA, USA).

The newborns were put naked, except for diapers and eye patches, in an incubator or crib. The phototherapy device was placed 30 cm above the newborn.

Blood samples were taken from newborns in the study groups before phototherapy, at the 24th hour of phototherapy and after 24 hours of completing phototherapy. A blood sample was taken once from babies in the control group.

After 3 ml of blood sample was obtained by venipuncture, it was transferred to the laboratory immediately. Then it was centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes. As soon as the plasma was separated, it was stored at -80°C for analysis. All the plasma samples were dissolved at room temperature and were analyzed for oxidant stress and inflammatory response. The oxidant stress was evaluated with TOS, TAC, and MDA. The inflammatory response was analysed with IL-6, IL-8, and TNF- α .

The study was approved by the ethics committee of the Faculty of Medicine, Kırıkkale University (2011/0056).
Statistics

Statistical analyses were performed using the statistical package SPSS for Windows V.16.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Continuous variables are presented as the means \pm SD, while categorical variables are given as frequencies and percentages. For data not normally distributed median values and ranges are used. The Mann–Whitney U test and Wilcoxon Signed Ranks test were used to assess differences between the groups at the various time points. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

There were 30 newborns in Group 1 (each subgroup has 15 newborns) and 30 newborns in Group 2.

There were no statistically significant differences between the groups in terms of gender, gestational, postnatal and maternal age. The demographic characteristics of the groups were shown in Table 1.

Table 1: Demographic characteristics of study and control groups

	Study group	Control group	p
Maternal age (year)*	28.1 \pm 6	28.2 \pm 5.2	NS
C/S, n (%)	15(50)	22(73.3)	<0.05
Gestational age (weeks)*	38.5 \pm 0.8	38.5 \pm 0.7	NS
Postnatal age (day)*	5.0 \pm 1.6	4.3 \pm 0.9	NS
Birth weight (g)*	3345 \pm 505	3193 \pm 518	NS
Male, n (%)	13(43)	16(53)	NS

*; mean \pm SD, NS; $p>0.05$

Before phototherapy, the mean bilirubin level was 18.5 \pm 1.6 mg/dl in the study group. The mean bilirubin level was 18.8 \pm 1.8 and 18.2 \pm 1.4 for infants treated with LED (Group 1a) and conventional phototherapy (Group 1b), respectively.

In the study groups (Group 1a and Group 1b), before phototherapy, the level of TAC and MDA were significantly higher than those of the control group ($p=0.03$, $p=0.001$, respectively). IL-6 and IL-8 levels were lower in the study groups compared to the control group ($p=0.021$, $p=0.032$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of TOS and TNF- α (Table 2).

Table 2: Evaluation of oxidative stress and inflammatory response levels before phototherapy treatment in study and control group

	Study group	Control group	p
IL-6	5.42	7.64	0.021
IL-8	17.79	26.01	0.032
TNF- α	4.81	4.26	0.564
MDA	1.94	1.65	0.001
TAC	0.28	0.19	0.038
TOS	31.72	35.52	0,055

MDA; Malondialdehyde, TOS; Total oxidative stress, TAC; Total antioxidant capacity

In the conventional phototherapy group, the median TOS levels were significantly higher at 24 hours of phototherapy ($p=0.01$) and after phototherapy ($p=0.033$). The median IL-8 levels were significantly higher at 24 hours when compared to after phototherapy ($p=0.012$). There were no significant differences regarding the median serum level of MDA, TAC, IL-6 and TNF- α in the conventional phototherapy group before, at 24 hours and after phototherapy (Table 3).

When the LED phototherapy group was analyzed, no differences were found in the levels of MDA, TAC, TOS, IL-6, IL-8, and TNF- α before, during or after phototherapy ($p>0.05$) (Table 4).

DISCUSSION

In this study we found that the levels of TAC were significantly higher in the study groups than in the control group. It is known that there is an insufficient antioxidant defense against oxidative stress in the newborn period. Bilirubin is one of the molecules that contribute to the antioxidant defense system. Bulut et al reported that TAC was significantly higher in the neonatal hyperbilirubinemia group than in the control group (9).

MDA is a substance of lipid peroxidation induced by free radicals. In this study, we found that levels of MDA were significantly higher in neonatal hyperbilirubinemia groups than those in the control group. Similarly, Yigit et al reported that MDA levels were increased in

hyperbilirubinemia. They also showed that correlation between MDA and bilirubin in newborns with hemolytic disease, however, no correlation was observed in babies with non-hemolytic jaundice (7). However, there was no correlation between bilirubin level and MDA in our study, the reason for that might be none of our patients had hemolytic disease.

When the effect of phototherapy on the antioxidant system was evaluated, in the conventional phototherapy group, the median TOS levels were significantly high during and after phototherapy. However, in the LED phototherapy group, there was no difference in the level of TOS before, during or after phototherapy.

Aycicek et al reported high levels of serum TOS and lipid hydroperoxide after exposure to phototherapy (10). Kale et al found that serum TAC levels were significantly decreased after conventional phototherapy with fluorescent lamps, LED phototherapy, and fiberoptic phototherapy (11). On the other hand, TOS increases markedly after conventional phototherapy and LED phototherapy but not after fiberoptic phototherapy. Allam et al reported that in both conventional and LED phototherapy oxidative stress indexes were increased in preterm infants after phototherapy. However, in the conventional phototherapy group, TAC was lower and TOS was higher as compared to the LED group (12).

In the first days of life, the newborn's immune response can be influenced by many factors such as birth stress, environmental factors, and postnatal age. The mode of delivery and medicine given to the mother during the birth are also reasons that affect the immune system of the newborn (13).

Table 3. Evaluation of oxidative stress and inflammatory response levels before, during and after phototherapy in conventional phototherapy group

	Before phototherapy	24h of phototherapy	After phototherapy	<i>p</i> ¹⁻²	<i>p</i> ¹⁻³	<i>P</i> ²⁻³
IL-6	6.70	8.41	6.12	0.730	0.268	0.221
IL-8	17.48	20.57	14.61	0.280	0.589	0.012
TNF- α	3.37	2.70	3.12	0.061	0.069	0.932
MDA	1.76	1.61	1.47	0.443	0.156	0.182
TAC	0.23	0.27	0.42	0.755	0.061	0.060
TOS	29.19	32.87	32.80	0.010	0.033	0.887

MDA; Malondialdehyde, TOS; Total oxidative stress, TAC; Total antioxidant capacity

Table 4. Evaluation of oxidative stress and inflammatory response levels before, during and after phototherapy in LED phototherapy group

	Before phototherapy	24h of phototherapy	After phototherapy	<i>p</i> ¹⁻²	<i>p</i> ¹⁻³	<i>P</i> ²⁻³
IL-6	4.98	4.65	4.31	0.442	0.426	0.064
IL-8	18.10	17.48	18.80	0.820	0.532	0.233
TNF- α	5.91	5.17	5.34	0.116	0.125	0.910
MDA	2.15	2.26	2.15	0.307	0.650	0.755
TAC	0.31	0.20	0.28	0.733	0.925	0.410
TOS	34.71	34.94	32.74	0.514	0.410	0.191

MDA; Malondialdehyde, TOS; Total oxidative stress, TAC; Total antioxidant capacity

In our study, IL-6 and IL-8 levels were significantly higher in the control group than those in the study group, but there was no significant difference in TNF- α levels between the groups. Newborns who had fetal distress or asphyxia are excluded from our study and the postnatal ages of infants were similar in both groups. For this reason, high levels of IL-6 and IL-8 in the control group may be due to higher cesarean rates in the control group (73.3%) than in the study group (50%) and/or anaesthetic drugs applied during cesarean section. While oxidative stress-related inflammation plays an important role in the pathogenesis of many diseases, few studies were shown that photo-oxidation initiates inflammation (14). Some studies have shown that cytokine production can change with ultraviolet (UV) B rays, and also with phototherapy (15,16). After exposure to UV radiation, peripheral mononuclear cells and keratinocytes which are sources of cytokines such as TNF- α , IL-1, IL-3, IL-6, IL-8 and IL-10 are stimulated and the immune mediators are released (15). Kurt et al showed that after phototherapy IL-1 β , IL-8 and TNF- α levels were

increased but there was no significant change in the level of IL-6 (17).

In the conventional phototherapy group, IL-6 and IL-8 levels increased and TNF- α levels decreased at 24 hours of phototherapy when compared to those before phototherapy. In the LED phototherapy group, TNF- α , IL-6, and IL-8 levels decreased at 24 hours of phototherapy when compared to those before phototherapy. However, differences in both groups were not statistically significant, and this might be related to the limited number of patients. Yet, a significant decrease in IL-8 levels was observed only after 24 hours of completing conventional phototherapy ($p < 0.05$). It has been reported that serum IL-8 levels in patients with psoriasis decreased significantly after phototherapy, and IL-8 might be a sensitive biological biomarker for evaluating the effectiveness of psoriasis therapy (18).

Our study evaluates both LED and conventional phototherapy on oxidative stress and inflammatory response. Nevertheless, the small number of patients in the study groups is the limitation of the study. Therefore, our results need to be supported by a larger study group.

In conclusion, while LED phototherapy may have no effect on the oxidant / antioxidant balance, conventional phototherapy has shifted this balance to the oxidative side. In addition, when the effect of LED phototherapy on the inflammatory response is not observed, conventional phototherapy had effects in some steps of inflammatory response.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: DA,GA; Analysis/Interpretation: DA,GA,UK,OA; Data Collection: GA,OA,UK; Writer: NG; Critical Review: NG,DA; Approver : DA,GA,UK,OA,NG

Ethics Committee Approval: The ethics committee approval of the study was obtained from the Kırıkkale University Clinical Research Ethics Committee (Date:05.04.2011 / Decision no: 2011/0056)

Funding: The study was carried out with the support of Kırıkkale University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project number: 2011/48).

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.
2. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Paediatr*. 1996 Mar;85(3):277-9.
3. Aycicek A, Kocyigit A, Erel O, Senturk H. Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leukocytes in term infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(2):141-6.
4. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2768365.
5. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *Jornal de Pediatria*. 2007;83(4):319-22.
6. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438.
7. Yiğit S, Yurdakök M, Kilin K, Oran O, Erdem G, Tekinalp G. Serum malondialdehyde concentration in babies with hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(3):F235-7.
8. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2014;1843(11):2563-82.
9. Bulut O, Erek A, Duruyen S. Effects of hyperbilirubinemia on markers of genotoxicity and total oxidant and antioxidant status in newborns. *Drug and Chemical Toxicology*. 2022;45(1):451-5.
10. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):319-22.
11. Kale Y, Aydemir O, Celik Ü, Kavurt S, Isikoglu S, Bas AY, Demirel N. Effects of phototherapy using different light sources on oxidant and antioxidant status of neonates with jaundice. *Early Hum Dev*. 2013;89(12):957-60.
12. Allam A, Ravikiran SR, Baliga BS, Bhat K, Joseph N. Effect of Conventional and LED Phototherapy on the Antioxidant-Oxidant Status in Preterm Neonates with Jaundice. *Indian Pediatr*. 2017 Aug 15;54(8):644-6.
13. Chiesa C, Signore F, Assuma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn J, Pacifico L. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clinical Chemistry*. 2001;47(6):1016-22.
14. Kostyuk V, Potapovich A, Stancato A, De Luca C, Lulli D, Pastore S, Korkina L. Photo-oxidation products of skin surface squalene mediate metabolic

- and inflammatory responses to solar UV in human keratinocytes. PLoS One. 2012;7(8):e44472.
15. Sirota L, Straussberg R, Gurary N, Aloni D, Bessler H. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. Eur J Pediatr. 1999;158(11):910-3.
 16. Kirnbauer R, Köck A, Neuner P, Förster E, Krutmann J, Urbanski A, Schauer E, Ansel JC, Schwarz T, Luger TA. Regulation of epidermal cell interleukin-6 production by UV light and corticosteroids. J Invest Dermatol. 1991;96(4):484-9.
 17. Kurt A, Aygun AD, Kurt AN, Godekmerdan A, Akarsu S, Yilmaz E. Use of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production and lymphocyte subsets. Neonatology. 2009;95(3):262-6.
 18. Chen HQ, Li X, Tang R. Effects of Narrow Band Ultraviolet B on Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-8 in Patients with Psoriasis. Am J Ther. 2016;23(3):e655-62.

COMPARISON OF ANTERIOR SEGMENT PARAMETERS IN PREADOLESCENT CHILDREN AND MIDDLE AGED ADULTS

Ergenlik Öncesi Çocuklar ve Orta Yaşlı Erişkinlerde Ön Segment Parametrelerinin Karşılaştırılması

Mustafa DURAN¹ 

¹ Erol Olçok Training and Research Hospital, Dept of Ophthalmology, ÇORUM, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Comparison of anterior segment parameters, anterior/posterior keratometry, and corneal astigmatism values in preadolescent children and middle-aged adults.

Material and Methods: Right eye measurements from a total of 100 subjects (50 children and 50 adults) were included in the study. Central corneal thickness (CCT), aqueous depth (AD), anterior camera volume (ACV), iridocorneal angle (ICA), anterior/posterior keratometry (ant.K/post.K) values, and corneal astigmatism (Cast.) values were recorded. The groups were compared between themselves, and they were compared in terms of sex within each group.

Results: The mean age of the children was 7.82±1.45 and the mean age of the adults was 53.84±6.81. There were significant differences between the groups in terms of age and CCT, AD, ACV, ICA, anterior corneal astigmatism (ant.Cast.), and posterior vertical K (post.K2) values. There were significant differences in AD and ICA between males and females among the children (p=0.036, p=0.005, respectively). There were also significant differences in ACV and ICA between males and females among the adults (p=0.012, p=0.006, respectively). In the correlation analysis, CCT, AD, ACV, ICA, and post.K2 were negatively correlated with age, while ant.Cast. was positively correlated.

Conclusion: In our study, CCT and anterior segment parameters were significantly lower in adults. This situation was more evident in women. It is useful to consider these differences in the diagnosis and follow-up of corneal diseases, in deciding on refractive surgery, and in determining the type of surgery, as well as in the diagnosis and follow-up of glaucoma.

Keywords: Aqueous depth, anterior chamber volume, central corneal thickness, keratometry

ÖZ

Amaç: Ergenlik öncesi çocukluklarda ve orta yaşlı erişkinlerdeki ön segment parametreleri, ön/ arka keratometri ve korneal astigmat değerlerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntemler: Toplam 100 kişinin (50 çocuk ve 50 erişkin) sağ göz ölçümleri çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların santral kornea kalınlığı (CCT), aköz derinliği (AD), ön kamera hacmi (ACV), iridokorneal açı (ICA), ön/ arka keratometri (ant.K/post.K) değerleri ve korneal astigmat (Cast.) değerleri kaydedildi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı, grup içinde de cinsiyet yönünden istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çocukların yaş ortalaması 7.82±1.45, erişkinlerin yaş ortalaması 53.84±6.81 idi. Gruplar arasında yaş, CCT, AD, ACV, ICA, ön korneal astigmat (ant.Cast.) ve arka dik K (post.K2) değerleri açısından anlamlı fark vardı. Çocuk grubunda erkek ve kızlar arasında AD ve ICA arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla p=0.036, p=0.005). Erişkin grubunda erkek ve kadınlar arasında ACV ve ICA arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla p=0.012, p=0.006). Korelasyon analizinde CCT, AD, ACV, ICA ve post.K2'in yaşla negatif yönde, ant.Cast.'in pozitif yönde ilişkisi bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda CCT ve ön segment parametrelerinin erişkin grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Bu durum kadınlarda daha belirgindi. Bu farklılıkların korneal hastalıkların tanı ve takip edilmesinde, refraktif cerrahiye karar verme ve cerrahi çeşidinin belirlenmesinde ayrıca glokom tanı ve takibinde dikkate alınmasında fayda vardır.

Anahtar Kelimeler: Aköz derinliği, ön kamera hacmi, santral kornea kalınlığı, keratometri.



Correspondence / Yazışma Adresi:

Erol Olçok Training and Research Hospital, Dept of Ophthalmology, ÇORUM, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905063916178

Received / Geliş Tarihi: 28.06.2022

Dr. Mustafa DURAN

E-mail / E-posta: drmduran19@hotmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 08.12.2022

INTRODUCTION

Corneal thickness and anterior segment parameters are important for the diagnosis and follow-up of various ocular diseases (1). Central corneal thickness (CCT) is important in the diagnosis and follow-up of glaucoma, when deciding on refractive surgery, in the diagnosis of keratoconus, in the evaluation of endothelial function, and in deciding on corneal interventions such as cross-linking (2,3). Anterior segment parameters such as aqueous depth (AD), anterior chamber volume (ACV), and iridocorneal angle (ICA) are also used for calculating the appropriate intraocular lens (IOL) power and deciding on phakic IOL and whether the eye is suitable for iris-fixed IOL or anterior chamber IOL (4,5). They are also used to determine the type of glaucoma and the risk of angle closure. Keratometry (K) and corneal astigmatism (Cast.) values are important when calculating the correct IOL power, applying toric IOL, and in the diagnosis and follow-up of keratoconus (6-8). A Sirius topography (Costruzione Strumenti Ophthalmici, Florence, Italy) device consists of a monochromatic Scheimpflug camera and a Placido disc that can evaluate all these parameters noninvasively. It enables evaluation of all corneal pachymetry, anterior and posterior corneal topography, and anterior segment parameters (9). Understanding how these parameters change with age can help us decide on the surgical interventions to be performed, determine the appropriate IOL type, and follow up corneal diseases.

In the present study, we aimed to find out how the parameters of the cornea and anterior segment change in healthy preadolescent children (under 12 years old) and middle-aged adults (45 years and older) and whether this change is significant.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out retrospectively in the ophthalmology clinic of Hitit University. After approval was obtained from the ethics committee of Hitit University (25.05.2022- 2022/53), data were collected in line with the Declaration of Helsinki. The measurements recorded in the Sirius topography device

used in the eye clinic were used. Right eye measurements from 50 preadolescent children under the age of 12 years and 50 middle-aged adults aged 45 years and over were included in the study.

By scanning the hospital registry system, those with systemic disease (diabetes mellitus, coronary artery disease, or lung disease), those taking systemic or topical drugs that may affect anterior segment parameters, and those with a history of ocular surgery, an ocular diagnosis that may affect the anterior segment (dry eye, pterygium, corneal disorders, glaucoma, or diabetic retinopathy), refraction values (spherical equivalence) of 3 diopters and above, or amblyopia were excluded from the study.

The data included in the study were CCT, AD, ACV, ICA, anterior/posterior keratometry (ant.K/post.K), and anterior/posterior corneal astigmatism (ant.Cast./post.Cast.) values, which were approved by the device for acquisition quality. The anterior keratometry values flat K (ant.K1), steep K (ant.K2), mean K (ant.Km), and anterior corneal astigmatism (ant.Cast.) were used. Flat K (post.K1), steep K (post.K2), mean K (post.Km), and posterior corneal astigmatism (post.Cast.) were the posterior keratometry values used. Measurements recorded between 9 am and 3 pm were used to minimize diurnal variations. The measurements of children and adults were compared with each other. The groups were also compared statistically in terms of sex.

Device

The Sirius system consists of a 360-degree rotating Scheimpflug camera and Placido disc-based corneal topography system. With a blue LED light (475 nm), it measures approximately 35,000 points from the anterior corneal surface and approximately 30,000 points from the posterior cornea. With the Scheimpflug camera, profiles of the iris, anterior lens, and corneal surfaces and slope, curvature, and height data are calculated from Placido images. A pachymetric map is created using anterior and posterior corneal data (10,11).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using commercial software (SPSS ver. 22.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov–Smirnov test was used to determine whether the data were normally distributed or not. Normally distributed data were evaluated with the independent t-test and those not normally distributed with the Mann–Whitney U test. Pearson and Spearman correlation tests were used for correlation analysis. Significance was accepted at $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 100 eyes of 100 subjects (50 preadolescent children and 50 middle-aged adults) were included in

the study. The preadolescent children group consisted of 25 boys (50%) and 25 girls (50%), while the middle-aged adults group consisted of 22 men (44%) and 28 women (56%). There was no significant difference between the groups in terms of sex ($p > 0.05$). The mean age of the children was 7.82 ± 1.45 (6-11 years) and the mean age of the adults was 53.84 ± 6.81 (45-74 years). The comparison of age, sex, CCT, AD, ACV, ICA, anterior/posterior keratometry, and corneal astigmatism values is shown in Table 1.

Table 1: Comparison of values of children and adults groups.

	Mean values± SD			
	Children	Adult	Difference	P
Age (year) (min-max)	7.82±1.45 (6-11)	53.84±6.81 (45-74)	-46.02±6.74	<0.001 ^{a*}
Gender (male/ female)	25/25	22/28		0.689 ^b
CCT (µm)	557.62±33.83	531.90±30.23	25.72±42.82	<0.001 ^{c*}
AD (mm)	3.14±0.23	2.70±0.28	0.44±0.41	<0.001 ^{d*}
ACV (mm ³)	165.58±22.94	129.44±22.59	36.14±34.05	<0.001 ^{d*}
ICA (degree)	45.06±6.50	38.06±4.94	7.00±8.96	<0.001 ^{d*}
Ant.K1 (D)	43.24±1.18	43.32±1.61	-0.08±2.11	0.839 ^c
Ant.K2 (D)	44.15±1.29	43.98±1.72	0.16±2.25	0.309 ^c
Ant.Km (D)	43.69±1.22	43.65±1.65	0.04±2.17	0.517 ^c
Ant.Cast. (D)	-0.90±0.40	-0.66±0.46	-0.25±0.54	0.005 ^{d*}
Post.K1 (D)	-5.97±0.19	-6.04±0.26	0.07±0.34	0.159 ^d
Post.K2 (D)	-6.30±0.24	-6.42±0.32	0.12±0.42	0.044 ^d
Post.Km (D)	-6.13±0.21	-6.22±0.28	0.09±0.36	0.075 ^d
Post.Cast. (D)	0.33±0.13	0.38±0.16	-0.05±0.21	0.118 ^c

CCT: Central corneal thickness, AD: Aqueous depth, ACV: Anterior chamber volume, ICA: Iridocorneal angle, ant./post.K1: Flat keratometry values of anterior/posterior cornea, ant./post.K2: Steep keratometry values of anterior/posterior cornea, ant./post.Km: Mean keratometry values of anterior/posterior cornea, ant./post.Cast.: Corneal astigmatism values of anterior/posterior cornea, a: Fisher's exact test b: Pearson chi-square test, c: Mann Withney U test, d: Independent samples T test, * $p < 0.05$.

For age, CCT, AD, ACV, ICA, ant.Cast., and post.K2 values, there was a significant difference between the groups (but not for sex) ($p < 0.05$) (Figure 1). Figures 2A and B show the anterior and posterior keratometry values (Figure 2A-B).

Table 2 shows the measurements of males and females in the children's group. Only AD and ICA were significantly narrower in girls than in boys ($p = 0.005$).

Table 3 shows the measurements of males and females in the adults' group. ACV and ICA values were significantly narrower in females than in males ($p = 0.012$, $p = 0.006$, respectively).

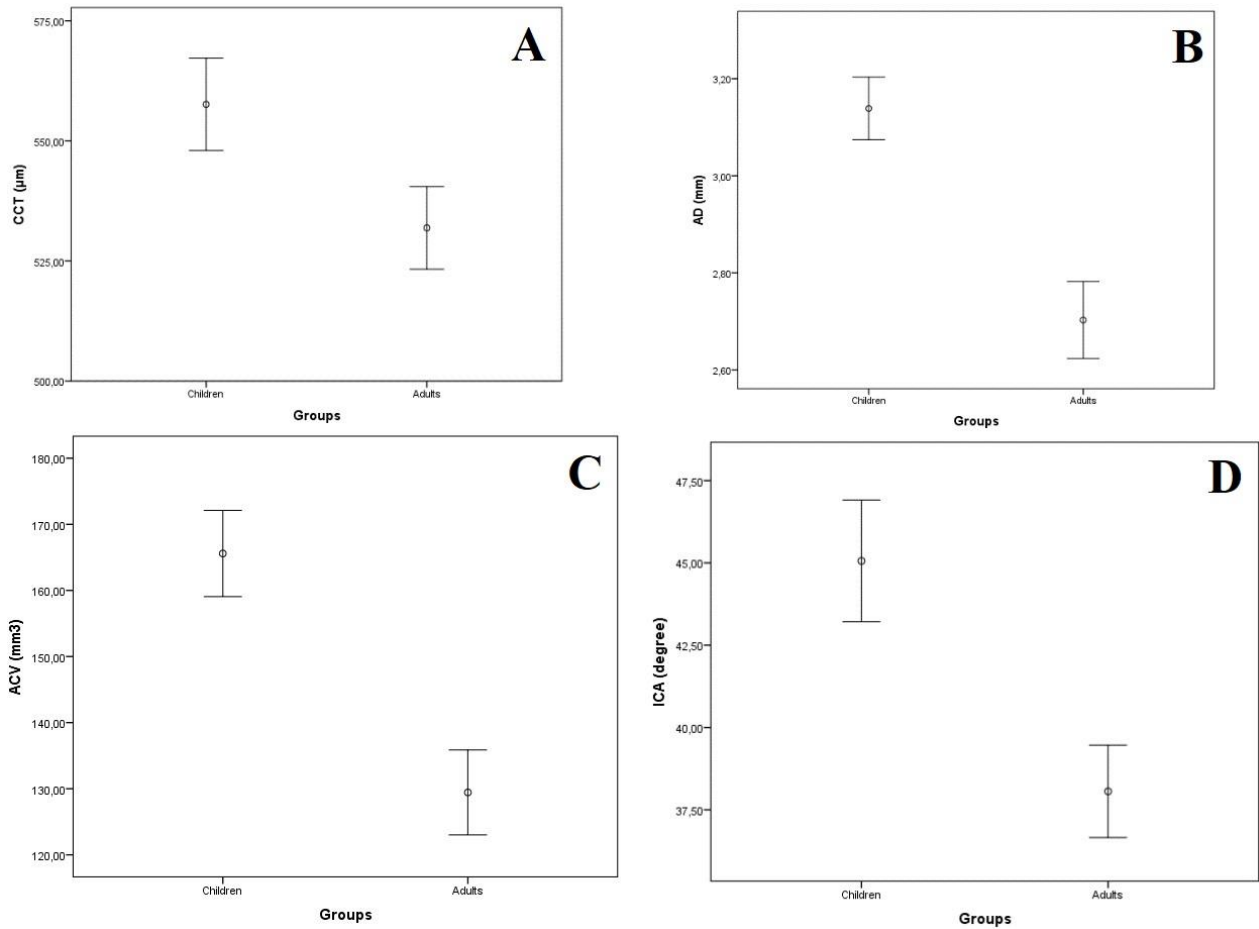


Figure 1: Comparison of between groups A; Central corneal thicknesses (CCT), B; Aqueous depth (AD), C; Anterior chamber volume (ACV), D; Iridocorneal angle (ICA).

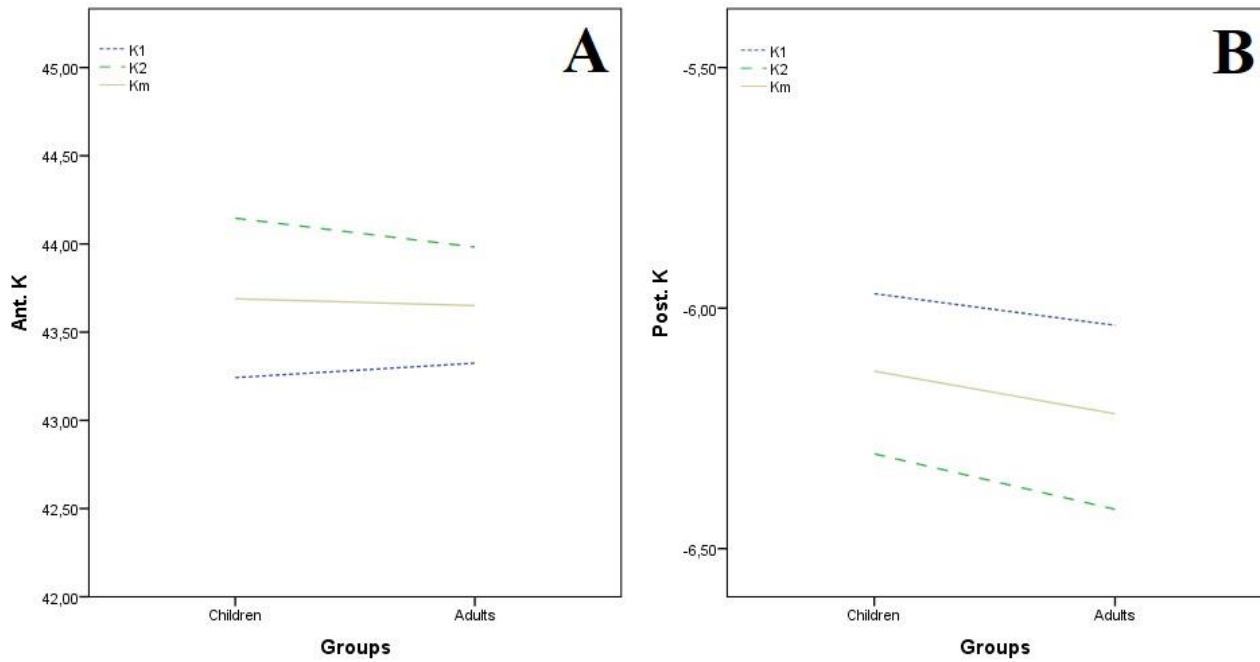


Figure 2: A, shows anterior keratometry values, B, shows posterior keratometry values. Anterior/ posterior flat keratometry values (ant.K1/post.K1), anterior/ posterior steep keratometry values (ant.K2/post.K2), anterior/ posterior mean keratometry values (ant.Km/post.Km).

Table 2: Comparison of boys and girls in the children group.

	Mean values± SD		Difference	P
	Children			
	Male	Female		
CCT (µm)	557.00±40.89	558.24±25.76	-1.24	0.861 ^a
AD (mm)	3.21±0.20	3.07±0.24	0.14	0.036 ^{b*}
ACV (mm ³)	169.48±22.17	161.68±23.48	7.8	0.233 ^b
ICA (degree)	47.60±6.21	42.52±5.86	5.08	0.005 ^{b*}
Ant.K1 (D)	42.93±1.03	43.55±1.25	-0.62	0.081 ^a
Ant.K2 (D)	43.89±1.11	44.40±1.43	-0.51	0.237 ^a
Ant.Km (D)	43.41±1.05	43.97±1.33	-0.56	0.143 ^a
Ant.Cast. (D)	-0.95±0.42	-0.85±0.38	-0.1	0.386 ^b
Post.K1 (D)	-5.92±0.16	-6.02±0.21	0.1	0.068 ^b
Post.K2 (D)	-6.27±0.20	-6.34±0.27	0.07	0.311 ^b
Post.Km (D)	-6.08±0.17	-6.17±0.24	0.09	0.143 ^b
Post.Cast. (D)	0.35±0.14	0.32±0.11	0.03	0.303 ^a

CCT: Central corneal thickness, AD: Aqueous depth, ACV: Anterior chamber volume, ICA: Iridocorneal angle, ant./post.K1: Flat keratometry values of anterior/posterior cornea, ant./post.K2: Steep keratometry values of anterior/posterior cornea, ant./post.Km: Mean keratometry values of anterior/posterior cornea, ant./post.Cast.: Corneal astigmatism values of anterior/posterior cornea, a: Mann Withney U test , b: Independent samples T test, * p<0.05.

Table 3: Comparison of men and women in the adult group

	Mean values± SD		Difference	P
	Adult			
	Male	Female		
CCT (µm)	528.09±26.00	534.89±33.34	-6.8	0.506 ^a
AD (mm)	2.77±0.26	2.65±0.28	0.12	0.118 ^b
ACV (mm ³)	138.36±20.97	122.43±21.64	15.93	0.012 ^{b*}
ICA (degree)	40.18±4.90	36.39±4.37	3.79	0.006 ^{b*}
Ant.K1 (D)	43.12±1.35	43.49±1.79	-0.37	0.762 ^a
Ant.K2 (D)	43.78±1.37	44.14±1.96	-0.36	0.845 ^a
Ant.Km (D)	43.45±1.34	43.81±1.87	-0.36	0.815 ^a
Ant.Cast. (D)	-0.66±0.50	-0.65±0.43	-0.01	0.951 ^b
Post.K1 (D)	-5.99±0.23	-6.46±0.35	0.47	0.281 ^b
Post.K2 (D)	-6.36±0.28	-6.46±0.35	0.1	0.283 ^b
Post.Km (D)	-6.17±0.24	-6.26±0.30	0.09	0.251 ^b
Post.Cast. (D)	0.38±0.15	0.39±0.17	-0.01	0.777 ^a

CCT: Central corneal thickness, AD: Aqueous depth, ACV: Anterior chamber volume, ICA: Iridocorneal angle, ant./post.K1: Flat keratometry values of anterior/posterior cornea, ant./post.K2: Steep keratometry values of anterior/posterior cornea, ant./post.Km: Mean keratometry values of anterior/posterior cornea, ant./post.Cast.: Corneal astigmatism values of anterior/posterior cornea, a: Mann Withney U test , b: Independent samples T test, * p<0.05.

In the correlation analysis, CCT, AD, ACV, ICA, and post.K2 were negatively correlated with age [respectively, (-0.38, p<0.001), (-0.64, p<0.001), (-0.62, p=0.001), (-0.50, p<0.001), (-0.20, p=0.04)], while ant.Cast. was positively correlated with age (0.26, p=0.01). AD was positively correlated with ACV and ICA [respectively, (0.89, p<0.001), (0.73, p<0.001)] and negatively correlated with ant.Cast. (-0.26, p=0.01).

ACV was positively correlated with ICA, post.K1, post.K2, and post.Km [respectively, (0.60, p<0.001), (0.28, p=0.01), (0.32), p<0.001), (0.31, p<0.001)]. A positive correlation was found between Ant.Cast. and post.K2 and post.Km [(0.31, p<0.001), (0.24, p=0.02)] and a negative correlation with post.Cast. (-0.38, p<0.001).

DISCUSSION

Our study showed that there were significant decreases in CCT, AD, ACV, and ICA with age. In keratometry values, a significant difference was found in the value of only ant.Cast. In terms of sex, AD and ICA were significantly narrower in females than in males among the children. In the adults' group, females' ACV and ICA were significantly narrower than males'.

There are many studies on CCT in the literature. Different results were found in studies evaluating the relationship with age. There are studies showing that age is not associated with CCT (12,13). Rieth et al. showed that CCT increases with age (14). Contrary to these studies, the majority of studies have shown that CCT decreases with age (15-18). It has been shown that there is a decrease of approximately 4 μm in men and 5 μm in women every 10 years (19). Valdez et al., in their study comparing CCT according to age groups, showed that people under 20 years old had approximately 20 μm thicker corneas than those over 40 years old (20). In our study, CCT was significantly thinner (approximately 25 μm) in the adults, which is consistent with the literature. The reason for this has been shown to be a decrease in keratocytes with age (21). In addition, some studies have shown that there is a progressive thickening of the stromal collagen bundle and a decrease in the interfibrillar space with age (22,23).

Regarding ACD, Bhardwaj et al. did not find a significant difference between age groups (24). Contrary to that study, many studies have shown that AD and ACV decrease with age (25,26). In our study, AD and ACV were significantly narrower in the adults. Pareven et al. attributed this to the increase in lens thickness and narrowing of the anterior chamber especially after the age of 40 (27). Sheppard and Davis found that the ciliary muscle thickens with age and shifts in the anterior-interior direction (28). Saw et al. found ACD to be deeper in boys and taller children among children aged 7-9 years (29). In our study, when we evaluate in terms of sex, AD, ACV, and ICA are narrower in both children and women. This may explain why glaucoma, especially

angle-closure glaucoma, is more common in adults and especially in women.

There is little change in the corneal curvature after the age of 3 years (30). Kazanci et al. showed that women (mean age 28) had a higher mean K value (31). Saw et al., among children, found the corneal curvature to be steeper in older girls (29). Shimizu et al., in their study comparing children and adults, found that the corneal curvature was wider in children (adults: children; 7.40:7.70 mm) (32). In our study, although females had higher K values in both children and adults, it was not statistically significant. Hayashi et al. found that there was no change in the posterior cornea in people over 40 years of age (33). In our study, only ant.Cast. and post.K2 values were significantly different. Ant.Cast. was 0.25D less in the adults than in the children. Although the change in the post.K2 value (0.12D) is statistically significant, we cannot regard it as clinically significant. This situation differs from previous studies. The reason for this may have been the different measuring instrument used in the studies, race, or genetic factors. The fact that the anterior cornea is more affected by age than the posterior cornea may also be the reason for this situation.

Our study has limitations. The first is that the sample size was small. These results may not apply to large populations. The second is that people with values greater than $\text{SE} \pm 3 \text{ D}$ were not included in the study. Further studies are needed to understand how these anterior segment parameters change with age in people with high refractive values. The third is the lack of axial length (AL) values of the participants. Although not measuring AL is a shortcoming of our study, Saw et al., in their study with 1453 children (7-9 years old), found that an increase in AL did not cause any change in anterior segment parameters, and they interpreted this as showing that the development of anterior and posterior segments may be controlled by different factors (29). The fourth limitation is that the participants were grouped as children and adults only. It would be appropriate to group according to age ranges and to

compare these parameters between groups. This will be planned and implemented as a prospective study.

Finally, it is seen that the CCT and anterior segment values are lower in adults than in children. This situation is more evident in the female population. It is useful to consider these differences in terms of refractive surgery, monitoring of corneal pathologies, and diagnosis and follow-up of glaucoma. It is seen that large-scale and long-term studies are needed to understand the changes that occur in the anterior segment with age.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any source for this work.

Ethics Committee Approval: Hitit University, faculty of Medicine Ethics Committee, date: 25.05.2022, number: 2022-53).

REFERENCES

1. Huang J, Pesudovs K, Wen D, Chen S, Wright T, Wang X, et al. Comparison of anterior segment measurements with rotating Scheimpflug photography and partial coherence reflectometry. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2011;37(2):341–8.
2. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson C, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*. (Chicago, Ill. : 1960), 2002;120(6):714–830.
3. Brautaset RL, Nilsso, M, Miller WL, Leach NE, Tukler JH, Bergmanson JP. Central and peripheral corneal thinning in keratoconus. *Cornea*. 2013;32(3):257–61.
4. Domínguez-Vicent A, Monsálvez-Romín D, Aguila-Carrasco AJ, García-Lázaro S, Montés-Micó R. Measurements of anterior chamber depth, white-to-white distance, anterior chamber angle, and pupil diameter using two Scheimpflug imaging devices. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2014;77(4):233–7.
5. Németh J, Fekete O, Pesztenlehrer N. Optical and ultrasound measurement of axial length and anterior chamber depth for intraocular lens power calculation. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2003;29(1):85–8.
6. Olsen T. Calculation of intraocular lens power: a review. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2007;85(5):472–85.
7. Lee AC, Qazi MA, Pepose JS. Biometry and intraocular lens power calculation. *Current opinion in ophthalmology*. 2008;19(1):13–7.
8. Richo O, Mavranakas N, Pajic B, Hafezi F. Corneal collagen cross-linking for ectasia after LASIK and photorefractive keratectomy: long-term results. *Ophthalmology*. 2013;120(7):1354–9.
9. Huang J, Lu W, Savini G, Hu L, Pan C, Wang J, et al. Evaluation of corneal thickness using a Scheimpflug-Placido disk corneal analyzer and comparison with ultrasound pachymetry in eyes after laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2013;39(7):1074–80.
10. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido topography. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2011;37(10):1809–16.
11. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Can I. Comparison of central corneal thickness measurements with three new optical devices and a standard ultrasonic pachymeter. *International journal of ophthalmology*. 2014;7(2):302–8.
12. Viswanathan D, Goldberg I, Graham SL. Longitudinal effect of topical antiglaucoma medications on central corneal thickness. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2013;41(4):348–54.
13. Siu A, Herse P. The effect of age on human corneal thickness. Statistical implications of power analysis. *Acta ophthalmologica*. 1993;71(1):51–6.
14. Rieth S, Engel F, Bühner E, Uhlmann S, Wiedemann P, Foja C. Comparison of data from the rostock

- cornea module of the heidelberg retina tomograph, the oculus pentacam, and the endothelial cell microscope. *Cornea* 2010;29(3):314–20.
15. Weizer JS, Stinnett SS, Herndon LW. Longitudinal changes in central corneal thickness and their relation to glaucoma status: an 8 year follow up study. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(6):732–6.
 16. Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, Lin SC, Alexander MY, Kass MA. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Changes in central corneal thickness over time: the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1550–6.
 17. Hashemi H, Asgari S, Emamian MH, Mehravaran S, Fotouhi A. Five year changes in central and peripheral corneal thickness: The Shahroud Eye Cohort Study. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2016;39(5):331–5.
 18. Orucoglu F, Akman M, Onal S. Analysis of age, refractive error and gender related changes of the cornea and the anterior segment of the eye with Scheimpflug imaging. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2015;38(5):345–50.
 19. Foster PJ, Baasanhu J, Alsibirk PH, Munkhbayar D, Uranchimeg D, Johnson GJ. Central corneal thickness and intraocular pressure in a Mongolian population. *Ophthalmology*. 1998;105(6): 969–73.
 20. Valdez-García JE, Hernandez-Camarena JC, Lozano-Ramírez JF, Zavala J, Loya-García D, Merayo-Llolves J. Correlation of age, corneal curvature and spherical equivalent with central corneal thickness. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2017;91(4):172-6.
 21. Elsheikh A, Wang D, Brown M, Rama P, Campanelli M, Pye D. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Current eye research*. 2007;32(1):11-9.
 22. Kanai A, Kaufman HE. Electron microscopic studies of corneal stroma: aging changes of collagen fibers. *Annals of ophthalmology*. 1973;5(3).
 23. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, Furth AJ, Wall RS, Meek KM. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1138:222-8.
 24. Bhardwaj V, Rajeshbhai GP. Axial length, anterior chamber depth-a study in different age groups and refractive errors. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(10):2211–2.
 25. Sng CC, Foo LL, Cheng CY, Allen JC, Jr He M, Krishnaswamy G, et al. Determinants of anterior chamber depth: the Singapore Chinese Eye Study. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1143–50.
 26. Friedman DS, Gazzard G, Foster P, Devereux J, Broman A, Quigley H, et al. Ultrasonographic biomicroscopy, Scheimpflug photography, and novel provocative tests in contralateral eyes of Chinese patients initially seen with acute angle closure. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. 2003;121(5):633–42.
 27. Praveen MR, Vasavada AR, Shah SK, Shah CB, Patel UP, Dixit NV, et al. Lens thickness of Indian eyes: impact of isolated lens opacity, age, axial length, and influence on anterior chamber depth. *Eye (London, England)*. 2009;23(7):1542–8.
 28. Sheppard AL, Davies LN. The effect of ageing on in vivo human ciliary muscle morphology and contractility. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(3):1809–16.
 29. Saw SM, Carkeet A, Chia KS, Stone RA, Tan DT. Component dependent risk factors for ocular parameters in Singapore Chinese children. *Ophthalmology*. 2002;109(11):2065–71.
 30. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*. 1985;103(6):785–9.
 31. Kazancı L, Eren S, Aydın E, Yüksel B. Evaluation of cornea and anterior chamber measurements using Sirius® topographer in adults. *Glokom-Katarakt*. 2016;11(4):225-9.

32. Shimizu Y, Nakakura S, Nagasawa T, Okamoto A, Tabuchi H, Kiuchi Y. Comparison of the anterior chamber angle structure between children and adults. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2017;21(1):57–62.
33. Hayashi K, Sato T, Sasaki H, Hirata A, Yoshimura K. Sex-related differences in corneal astigmatism and shape with age. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2018;44(9):1130-9.

THE CLINICAL AND LABORATORY DIFFERENCES BETWEEN MONOSYMPTOMATIC AND NONMONOSYMPTOMATIC ENURESIS

Monosemptomatik ve Monosemptomatik Olmayan Enürezis Arasındaki Klinik ve Laboratuvar Farklılıklar

Zeynep ARSLAN¹  Yaşar KANDUR²  Ayşegül ALPCAN¹  Ümran KORAL¹ 
Serap YÖRÜBULUT³ 

¹ Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, KIRIKKALE, TÜRKİYE

² Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, KIRIKKALE, TÜRKİYE

³ Kırıkkale University, Faculty of Arts and Sciences, Division of Statistics, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: The present study aimed to determine the differences between monosymptomatic and non-monosymptomatic enuresis in light of clinical and laboratory variables.

Material and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of pediatric patients with enuresis who were followed up between 2010 and 2021 at XX University Hospital.

Results: One hundred and sixty-one patients with monosymptomatic nocturnal enuresis (MNE) and 86 patients with non-monosymptomatic enuresis (NMNE) were enrolled in this study. The patients with MNE were significantly older than the patients with NMNE (9.0±2.5 vs 7.6±2.4 years; p=<0.001). The proportion of females was significantly higher both in the MNE and NMNE groups (32.2% vs 17.4%; p=0.046; 54.7% vs 40.4%; p=0.032 respectively). The hemoglobin level was significantly lower in the NMNE group (12.8±0.8 vs 13.4±1.0 g/dl; p=0.05). The rate of constipation and fecal incontinence were significantly higher in NMNE group (27.9% vs 14.2%; p=0.009, and 11.6% vs 1.2%; p=0.002, respectively.) The univariable analyses using the above-identified parameters showed that a relatively low mean hemoglobin level was a risk factor for NMNE (OR=-0.603, 95% CI 0.346-0.867; p=0.01).

Conclusion: Making the differential diagnosis of MNE and NMNE and determining the risk factors earlier in the disease course are essential tasks to be accomplished in the initial evaluation of patients with enuresis. Relatively low Hb levels may be a novel risk factor for NMNE.

Keywords: Monosymptomatic enuresis, non-monosymptomatic enuresis, hemoglobin, risk factor

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada monosemptomatik ve monosemptomatik olmayan enürezis arasındaki farkların klinik ve laboratuvar değişkenleri ışığında belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada monosemptomatik ve monosemptomatik olmayan enürezis arasındaki farkların klinik ve laboratuvar değişkenleri ışığında belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bulgular: Bu çalışmaya monosemptomatik enürezisli (MNE) 161 hasta ve monosemptomatik olmayan enürezisli (NMNE) 86 hasta dahil edildi. MNE'li hastalar NMNE'li hastalardan anlamlı olarak daha yaşlıydı (9,0±2,5 ve 7,6±2,4 yıl; p=<0,001). Kızların sayısı hem MNE hem de NMNE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla %32,2'ye karşı %17,4; p=0,046; %54,7'ye karşı %40,4; p=0,032). Hemoglobin düzeyi NMNE grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (12,8±0,8 vs 13,4±1,0 g/dl; p=0,05). NMNE grubunda kabızlık ve fekal inkontinans oranı anlamlı olarak daha fazlaydı(sırasıyla %27,9'a karşı %14,2; p=0,009 ve %11,6'ya karşı %1,2; p=0,002). Yukarıda tanımlanan parametreleri kullanan tek değişkenli analizler, nispeten düşük bir ortalama hemoglobin seviyesinin NMNE için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (OR=-0,603, %95 CI 0,346-0,867; p= 0,01).

Sonuç: MNE ve NMNE ayırıcı tanısını yapmak ve hastalık seyrinde risk faktörlerini daha erken belirlemek, enürezisli hastaların ilk değerlendirmesinde yapılması gereken temel görevlerdir. Nispeten düşük Hb seviyeleri, NMNE için yeni bir risk faktörü olabilir.

Anahtar Kelimeler: Monosemptomatik enürezis, monosemptomatik olmayan enürezis, hemoglobin, risk faktörü



Correspondence / Yazışma Adresi:
Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Phone / Tel: +905433060019
Received / Geliş Tarihi: 30.06.2022

Dr. Yaşar KANDUR
Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, KIRIKKALE, TÜRKİYE
E-mail / E-posta: yaskan30@yahoo.com
Accepted / Kabul Tarihi: 21.11.2022

INTRODUCTION

Nocturnal enuresis (NE) is defined as urinary incontinence during the sleep period at night. The International Children's Continence Society (ICCS) classifies nocturnal enuresis as monosymptomatic or non-monosymptomatic (1). Patients with isolated nocturnal urinary incontinence and without bladder dysfunction are classified as having monosymptomatic nocturnal enuresis (MNE) (1-3]. On the other side, nonmonosymptomatic nocturnal enuresis (NMNE) is accompanied by lower urinary tract symptoms or bladder dysfunction (4). Non-monosymptomatic enuresis is associated with daytime wetting and symptoms of urgency, leakage, frequency, and hesitancy. We emphasize that laboratory and clinical markers are needed to differentiate these symptoms to classify nocturnal enuresis. The present study aimed to determine the differences between these two entities in the light of clinical and laboratory variables.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively reviewed the medical records of pediatric patients with enuresis who were followed up between 2010 and 2021 at Kırıkkale University Hospital. At the first visit, information on the patients' medical histories and voiding diaries were collected, and a physical examination was performed to determine the etiology of enuresis. At the time of data entry; demographic findings and laboratory tests were recorded, which included routine biochemical parameters, complete blood count, urine test, and renal ultrasonographic findings. This retrospective study enrolled children with MNE and NMNE aged between 5 and 15 years. They were classified into two groups, namely MNE and NMN, according to the criteria of The International Children's Continence Society (1).

Patients with chronic kidney disease, renal parenchymal disease, diabetes mellitus tubulopathies, urinary tract infection and severe co-existent comorbidities were excluded.

The study data were analyzed using SPSS (Statistical Package for Social Science) 16.0 software package. The results were shown as mean±SD unless stated otherwise. Mann-Whitney U test and Chi-square test were used to assess differences between the two groups. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. The ethics committee approval of the study was obtained from the Kırıkkale University Clinical Research Ethics Committee (Date:12.1.2022 / Decision no: 2022.01.06.)

RESULTS

One hundred and sixty-one patients with MNE and 86 patients with NMNE were enrolled in this study. The patients with MNE were significantly older than the patients with NMNE (9.0 ± 2.5 vs 7.6 ± 2.4 years; $p < 0.001$). The proportion of females was significantly higher in the NMNE group (54.7% vs 40.4%; $p = 0.032$). The hemoglobin level was significantly lower in the NMNE group (12.8 ± 0.8 vs 13.4 ± 1.0 g/dl; $p = 0.05$). There was no significant difference in the mean rates of secondary enuresis, hydronephrosis, and serum glucose, creatinine, urea, and sodium levels between the groups. The most frequent coexisting diseases were asthma and epilepsy (8 asthma patients, 4 epilepsy patients). There was no significant difference in the mean rates of asthma and epilepsy between the two groups. The rate of constipation and fecal incontinence were significantly higher in NMNE group (27.9% vs 14.2%; $p = 0.009$, and 11.6% vs 1.2%; $p = 0.002$, respectively.) The proportion of female patients was significantly higher in the MNE group (32.2% vs 17.4%; $p = 0.046$) (Table 1).

Table 1 : Comparison of clinical and laboratory data between groups

Variables*	MNE n=161	NMNE n=86	P-value
Gender (female) n (%)	65(40.4)	47(54.7)	0.032
Mean age	9.0±2.5	7.6±2.4	<0.001
Secondary enuresis	22(13.7)	13(15.1)	0.755
Hydronephrosis n (%)	8(4.9)	5(5.8)	0.933
Urinary density	1020.1±8.6	1017.2±8.2	0.014
Serum glucose (mg/dl)	102.8±68.9	91.7±10.5	0.234
Serum creatinine (mg/dl)	0.51 ±0.12	0.47 ± 0.11	0.09
Serum urea (mg/dl)	22.8±5.7	24.9±5.9	0.075
Serum Sodium (mEq/L)	139.4±2.6	139.9±2.6	0.381
Hemoglobin (g/dl)	13.4±1.0	12.8±0.8	0.05
Co-existence disease			
Asthma	5(3.1)	3(3.4)	0.874
Epilepsy	2(1.2)	2(2.3)	0.520
Constipation	23(14.2)	24(27.9)	0.009
Fecal incontinence	2(1.2)	10(11.6)	0.002
Family history	52 (32.2)	15 (17.4)	0.046

MNE: Monosymptomatic nocturnal enuresis, NMNE:Non-monosymptomatic nocturnal enuresis

The univariable analyses using the above-identified parameters showed that a relatively low mean hemoglobin level was a risk factor for NMNE (OR=0.603, 95% CI 0.346-0.867; p=0.01). ROC curve analysis indicated that a cut off value of 13.2 g/dl can be used for Hb level for risk of NMNE (AUC(95%), p<0.05) with a sensitivity 61.8%, and specificity 57.1% (Figure 1)

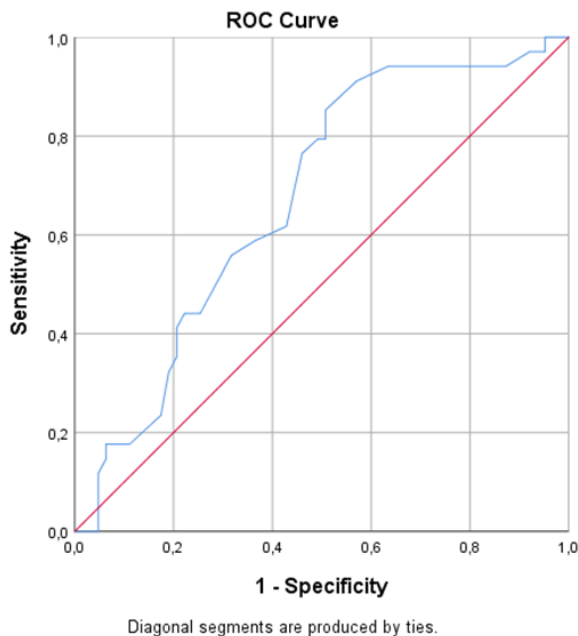


Figure 1: ROC curves and cutoff values of Hb level for NMNE risk. ROC receiver operating characteristic, AUC the area under the ROC curve

DISCUSSION

The pathogenesis and treatment of MNE and NMNE are different from each other. Some factors are implicated in the etiology of MNE. Increased urine output, low nocturnal bladder capacity, increased detrusor activity, and sleep-wake disorders are responsible etiological factors for MNE. On the other hand, NMNE represents a separate clinical entity such as lower urinary tract dysfunction (LUTD) (5,6).

We found that the NMNE patients were significantly younger than the MNE patients, as also shown in previous studies (7,8). This difference may stem from the fact that patients with NMNE seek medical care earlier due to the additive symptoms. The female preponderance in the NMNE group supports previous observations and findings suggesting a higher prevalence of LUTD among girls (9,10). Mota et al. (11) showed a LUTD prevalence of 24.2% in a study of 580 children aged between 3 and 9 years; Similar to our results, the disease had a higher prevalence in girls and younger children. These findings suggest a hormonal effect on bladder function. Estrogen receptors have been demonstrated in the urethra, bladder, and pelvic floor musculature so that estrogen has an important role in these pathways (12). Another explanation is that a slower maturation of boys than girls results in delayed

voluntary urinary continence in boys compared to girls, which can explain the higher prevalence in girls (13).

Children with constipation or fecal incontinence often experience concomitant symptoms of LUT (22-34%) (14,15). Previous studies have shown that more than half of children with LUT dysfunction also have bowel dysfunction, with 30% of such patients presenting to the first visit with fecal impaction, and 80% with fecal incontinence (16,17). It has been observed that constipation is a risk factor for NMNE and lower urinary tract dysfunctions, but not MNE (18). Similarly, we found a higher rate of bowel dysfunction in NMNE.

The difference in urinary density is caused by the restriction of nocturnal water depletion in patients with MNE. The parental history of childhood enuresis is a risk factor for the offspring in MNE (19). Therefore, as expected, the MNE group had a higher rate of family history of childhood enuresis.

The rate of coexisting asthma (3,1-3.4%) was lower than the prevalence of the pediatric population (7.5-10.4%) (20,21). A significant proportion of patients delayed their follow-up; thus, the number of patients who subsequently developed asthma may have been overlooked. On the other hand, the rate of epilepsy in our study group was similar to those reported by previous studies (22).

A relatively low hemoglobin level was a novel risk factor for NMNE. There is no report in the literature investigating the effect of hemoglobin on enuresis. On the other hand, previous reports have shown that pediatric patients with sickle cell anemia may be at a higher risk of nocturnal enuresis than those with a normal hemoglobin (Hb) genotype (23,24). This is caused by a lower functional bladder capacity and a higher overnight urine volume to functional bladder capacity ratio in these patients (25). Studies with near infrared spectroscopy (NIRS) have shown that an abnormal hemodynamic response or the onset of oxygen debt during voiding causes underlying LUT, including detrusor dysfunction (26). Additionally impaired perfusion and low oxygen capacity due to low Hb may lead to oxidative stress of the bladder wall (27).

Therefore, we suggest that the oxygen transfer capacity of Hb as well as the Hb level must have an effect on bladder function. It has been shown that chronic iron deficiency resulted in decreased MAO activity both in vitro and in vivo in rats, hence, reduced sympathetic activity may lead to urination (28). Anemia refers to a low red blood cell count or low serum iron level. The body will try to increase body fluid level to maintain the blood volume. An extra fluid volume can cause extra urination.

The lack of assessment of the iron status in our patients and the lack of comparison of the population with anemia were important limitations of our study. Another main limitation of the study is that there are no urodynamic studies in patients with NE due to the invasive characteristics of these tests.

Making the differential diagnosis of MNE and NMNE and determining the risk factors earlier in the disease course are essential tasks to be accomplished in the initial evaluation of patients with enuresis. Relatively low Hb levels may be a novel risk factor for NMNE. Additional studies are needed to determine whether hemoglobin and iron affect the pathogenesis of NMNE.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: YK,ZA; Analysis/Interpretation: YK,ZA; Data Collection: ZA,AA,UK,SY; Writer: YK; Critical Review: YK,ZA; Approver : YK,ZA,AA,UK,SY

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any source for this work.

Ethics Committee Approval: The ethics committee approval of the study was obtained from the Kırıkkale University Clinical Research Ethics Committee (Date:12.1.2022 / Decision no: 2022.01.06.)

REFERENCES

1. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S et al., International Children's Continence Society. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the international children's continence society. *J Urol* 2010;183(2):441–7.
2. Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176(1):314–24.
3. Yeung CK, Sihoe JD, Sit FK, Bower W, Sreedhar B, Lau J. Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study. *BJU Int* 2004;93(3):341–5.
4. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents:update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2014;191(6):1863-65.
5. Tekgül S, Stein R, Bogaert G, Nijman RJM, Quaedackers J, 't Hoen L et al. European Association of Urology and European Society for Paediatric Urology Guidelines on Paediatric Urinary Stone Disease. *Eur Urol Focus*. 2021;26:S2405-4569.
6. Butler RJ, Golding J, Northstone K. Nocturnal enuresis at 7.5 years old: prevalence and analysis of clinical signs. *BJU Int*. 2005;96(3):404–10.
7. Girisgen I, Avcı E, Yüksel S. Assessment of serum levels of copeptin and corticotropin-releasing factor in children with monosymptomatic and non-monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*. 2019.15(4):393-8.
8. Prgomet S, Saraga M, Benzon S, Turudić D, Ledina D, Milošević D. Uroflowmetry in Non-Monosymptomatic Nocturnal Enuresis in Children of Coastal Region of Croatia. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2020;63(3):113-8.
9. Bakker E, van Sprundel M, van der Auwera JC, van Gool JD, Wyndaele JJ. Voiding habits and in a population of 4332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(5):354–62.
10. Vaz GT, Vasconcelos MM, Oliveira EA, Ferreira AL, Magalhães PG, Silva FM et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(4):597-603.
11. Motta DM, Victoria CG, Hallal PC. Investigaç o de disfunç o miccional em uma amostra populacional de crianç as de 3 a 9 anos. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(3):225–32.
12. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int*. 2013;19(4):155-62.
13. Fritz G, Rockney R, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, et al. Work Group on Quality Issues; AACAP. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(12):1540-50.
14. Loening-Baucke V. Prevalence rates for constipation and faecal and urinary incontinence. *Arch Dis Child*. 2007;92(6):486-9.
15. Malykhina AP, Brodie KE, Wilcox DT. Genitourinary and gastroin-testinal co-morbidities in children: the role of neural circuits in regulation of visceral function. *J Pediatr Urol*. 2017;13(2):177-82.
16. Combs AJ, Van Batavia JP, Chan J, Glassberg KI. Dysfunctional elimination syndromes – how closely linked are constipation and encopresis with specific lower urinary tract conditions? *J Urol*, 2013;190(3):1015-20.
17. Wolfe-Christensen C, Manolis A, Guy WC, Kovacevic N, Zoubi N, El-Baba M et al. Bladder and bowel dysfunction: evidence for multidisciplinary care. *J Urol*. 2013;190(5):1864-8.
18. Rodríguez-Ruiz M, Mendez-Gallart R, García Mérida M, Somoza-Argibay I. Influence of constipation on enuresis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;95(2):108-15.

19. Eneh CI, Ikefuna AN, Okafor HU, Uwaezuoke SN. Nocturnal enuresis in school-aged children with sickle-cell anemia: Any relationship with hyposthenuria? Niger J Clin Pract. 2017;20(2):215-20.
20. Galassi C, De Sario M, Biggeri A, Bisanti L, Chellini E, Ciccone G et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994–2002. Pediatrics 2006;117(1):34–42.
21. Ripabelli G, Tamburro M, Sammarco ML, de Laurentiis G, Bianco A.. Asthma prevalence and risk factors among children and adolescents living around an industrial area: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2013;13:1038.
22. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. Epileptic Disord. 2015;17(2):117-23.
23. Mabilia Babela JR, Loumingou R, Pemba-Loufoua A, Londjongo W, Nzingoula S, Senga P. Enuresis in children with sickle cell disease. Arch Pediatr 2004;11(10):1168-72.
24. Jordan SS, Hilker KA, Stoppelbein L, Elkin TD, Applegate H, Iyer R. Nocturnal enuresis and psychosocial problems in pediatric sickle cell disease and sibling controls. J Dev Behav Pediatr 2005;26(6):404-11.
25. Readett DR, Morris J, Serjeant GR. Determinants of nocturnal enuresis in homozygous sickle cell disease. Arch Dis Child 1990;65(6):615-8.
26. Macnab AJ, Stothers LS, Shadgan B.. Monitoring Detrusor Oxygenation and Hemodynamics Noninvasively during Dysfunctional Voiding. Adv Urol. 2012:676303.
27. Nomiya M, Andersson KE, Yamaguchi O. Chronic bladder ischemia and oxidative stress: new pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms. Int J Urol. 2015;22(1):40–6.
28. Voorhess ML, Stuart MJ, Stockman JA, Oski FA. Iron deficiency anemia and increased urinary norepinephrine excretion. J Pediatr. 1975;86(4):542-7.

INVESTIGATION OF THE ANXIETY LEVEL DUE TO COVID-19 IN HEALTHCARE WORKERS WORKING IN THE OPERATING ROOM

Ameliyat Alanında Çalışan Sağlık Çalışanlarında COVID-19'a Bağlı Kaygı Düzeyinin İncelenmesi

Erdoğan KOCA¹ 

¹ Malatya Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, MALATYA, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective : With the onset of the COVID-19 pandemic, healthcare professionals have been at the forefront of the fight against this disease. This infection, which affects the whole world, has created a situation that causes concern for healthcare workers. In this study, we aimed to examine the level of anxiety related to the COVID-19 pandemic in healthcare workers working in the operating room unit.

Material and Methods: Doctors, operating room nurses, anesthesia technicians and operating room cleaning staff working in the operating room units of various hospitals in Malatya were included in the study. By sending the survey link via Whatsapp, the survey was answered via <https://docs.google.com/forms>. The Fear of COVID-19 Scale, developed by Ahorsu et al. was used in our questionnaire.

Results: We found that the average of the COVID-19 anxiety level of the anesthesia technicians was statistically significantly higher than the nurses, operating room cleaning staff and doctors.

Conclusion: The provision of safe working conditions should be included in health policies in order to minimize the anxiety caused by the COVID-19 epidemic on healthcare workers.

Keywords: COVID-19, anxiety, operating rooms

Amaç: COVID-19 pandemisinin başlamasıyla birlikte sağlık çalışanları bu hastalıkla mücadelede ön saflarda yer almıştır. Tüm dünyayı etkisi altına alan bu enfeksiyon sağlık çalışanlarını endişeye sevk eden bir durum yarattı. Bu çalışmada ameliyathane ünitesinde görevli sağlık çalışanlarının COVID-19 pandemisi ile ilgili kaygı düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Malatya'da çeşitli hastanelerin ameliyathanelerine görev yapan doktorlar, ameliyathane hemşireleri, anestezi teknisyenleri ve ameliyathane temizlik personeli çalışmaya dahil edildi. Anket linki Whatsapp üzerinden gönderilerek anket <https://docs.google.com/forms> üzerinden cevaplanmıştır. Ahorsu ve diğerleri tarafından geliştirilen COVID-19 Korkusu Ölçeği anketimizde kullanılmıştır.

Bulgular: Anestezi teknisyenlerinin COVID-19 kaygı düzeyi ortalamasının hemşirelere, ameliyathane temizlik görevlilerine ve doktorlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk.

Sonuç: COVID-19 salgınının sağlık çalışanları üzerinde yarattığı kaygıyı en aza indirmek için güvenli çalışma koşullarının sağlanması sağlık politikalarına dahil edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, kaygı, ameliyathane



Correspondence / Yazışma Adresi:

Malatya Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, MALATYA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905302239625

Received / Geliş Tarihi: 01.07.2022

Dr. Erdoğan KOCA

of Anesthesiology and Reanimation, MALATYA, TÜRKİYE

E-mail / E-posta: drerdinckoca@hotmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 06.09.2022

INTRODUCTION

It was detected in Wuhan, the administrative center and largest city of China's Hubei province, and the disease called coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the corona virus, spread all over the world and caused a pandemic (1). By 31 March 2022, 6.132.461 people died due to COVID-19 and 483.556.595 infected individuals were detected all over the world (2). It is clear that increasing mortality rates in the world will cause negative psychological symptoms on people. The first COVID-19 case in Turkey was detected on March 11, 2020. By March 29, 2022, 97.977 people died due to COVID-19 in our country and a total of 14.846.224 people were infected (3). In addition to causing a respiratory tract infection, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) also has negative effects on mental health because it affects many organs and may be fatal (4). Anxiety can be described as the emotional state in which the individual feels as if something bad is going to happen (5). It has been observed that the increasing number of cases and the spread of the epidemic cause an increase in fear, stress and anxiety in individuals (6). Epidemics can have behavioral and psychological effects in both the infected and the healthy persons. Psychiatric symptoms such as sleep problems, health-related concerns, increased level of anxiety and anxiety about getting sick can be observed (7). In studies conducted during the epidemic related to acute respiratory tract insufficiency syndrome (SARS), it has been observed that severe infectious diseases increase the levels of fear, anxiety, stress and depression in individuals (8). In a study conducted on 159 people during the COVID-19 outbreak in Turkey, it was found that 23.6% of women scored above the cut-off point for depression and 45.1% for anxiety (9). The aim of our study was to investigate the anxiety levels related to COVID-19 of the operating room personnel working in the front line during the COVID-19 pandemic.

MATERIALS AND METHODS

Study Participants

Doctors, operating room nurses, anesthesia technicians and operating room cleaning staff working in the operating room unit in Malatya were included in our study. Those who accepted the study and filled out the questionnaire completely were included in the study. These participants were selected from people who were actively worked during the COVID-19 pandemic process. After obtaining permission from the Ministry of Health (2020-09-22T19_49_54), ethics committee approval was obtained from Malatya Clinical Research Ethics Committee (Ethics committee no: 2021/12). A survey was conducted by obtaining "informed consent" from health professionals who agreed to participate in the survey.

Study survey

An internet connection link was sent to the survey participants via whatsapp, and the survey was answered via <https://docs.google.com/forms>. Participants were asked about their age, gender, educational status, occupation, marital status, years of employment, psychiatric treatment history, whether there was a psychiatric disease in their family, whether they had COVID-19 and whether they required inpatient treatment. The Fear of COVID-19 Scale, developed by Ahorsu et al. was used in our questionnaire (10). The Turkish adaptation, validity and reliability were carried out by Satici et al. In this scale consisting of 7 questions, it was scored from 1 to 5 (1- I strongly disagree...5- I strongly agree) using a 5-point Likert-type scaling. Scale scoring is between 7-35. The high score obtained from the scale indicates that the COVID-19 pandemic fear level is 'high'. The internal consistency (Cronbach's Alpha value) of the scale was 0.82 and the test-retest reliability was 0.72. The questions we used in our survey were, 'I am very afraid of COVID-19, it bothers me to think about COVID-19, my hands sweat when I think of COVID-19, I am afraid of losing my life because of COVID-19, News and stories about COVID-19 on social media I get nervous or worried when I watch it, I

can't sleep because I'm worried about catching COVID-19, my heart speeds up or I have palpitations when I think I have COVID-19. Answers were presented in the form of multiple choice options consisting of "strongly disagree, disagree, neither agree nor disagree, agree, strongly agree".

Statistical Analysis

Data analysis was performed using the IBM SPSS version 26.0 statistical program (Chicago, IL, USA). Kurtosis and skewness values were used to test the normality of the distribution of the data. Descriptive statistics were presented as mean (\bar{x}), standard deviation (S), and percentile (%). The analysis of the significant differences between the groups that were determined to fit the normal distribution was performed using the independent sample t-test for those consisting of two groups, and one-way analysis of variance for those consisting of three or more groups. In the analysis of variance, one of the post hoc multiple comparison methods was Tukey's in order to determine between which groups the significant differences were. HSD test was used. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The ages of 210 individuals included in the study ranged from 20 to 61 years ($\bar{x}=38.79$, $N=7.624$). The professional experience of the participants varied between one year and forty years ($\bar{x}=14.19$, $N=7.123$). The distribution of weekly working hours in all occupations was between 35 hours and 80 hours ($\bar{x}=46.06$, $N=9.209$). The remaining sociodemographic characteristics of the individuals participating in the study are shown in Table 1.

Considering whether the COVID-19 fear scores differ significantly according to the genders of the participants, the female group ($\bar{x}=3.3325$, $S=0.78490$, $\text{score}=23.33$) and the male group ($\bar{x}=2.9726$, $S=0.84224$, $\text{score}=20.81$) in terms of fear levels, a statistically significant difference was found. Fear scores of women were found to be statistically

significantly higher than men ($t(208)=3.197$; $p=0.002$) (Table 2).

Considering whether the COVID-19 fear scores differ significantly according to the marital status of the participants, the married group ($\bar{x}=3.1557$, $S=0.83345$, $\text{score}=22.09$) and the single group ($\bar{x}=3.2589$, $S=0.80929$, $\text{score}=22.81$) fear scores of the married group were found to be approximately 0.5 points higher, but this difference was not statistically significant ($t(208)=-0.648$; $p=0.518$).

When it was examined whether the COVID-19 fear scores of the participants showed a significant difference between those with and without chronic disease, the group with chronic disease ($\bar{x}=3.1629$, $S=0.77559$, $\text{score}=22.14$) and the group without ($\bar{x}=3$, $S=0.85199$, $\text{score}=22.22$) no statistically significant difference was found ($t(208)=-0.084$; $p=0.933$).

Considering the statistically significant differences in COVID-19 fear scores, whether there is a psychiatric diagnosis in the families of the participants, the group with a psychiatric diagnosis in their family ($\bar{x}=3.0748$, $S=0.95364$, $\text{score}=21.52$) and the group without ($\bar{x}=3$, $S=0.81586$, $\text{score}=22.28$), no statistically significant difference was found ($t(208)=-0.562$; $p=0.575$).

Considering the statistically significant differences in COVID-19 fear scores, whether participants have a history of psychiatric treatment or not, those with a history of psychiatric treatment ($\bar{x}=3.3684$, $S=1.06938$, $\text{score}=23.58$) compared to those without ($\bar{x}=3.1518$, $S=0.80180$, $\text{score}=22.06$) fear levels were slightly higher, but this difference between them was not statistically significant ($t(208)=1.087$; $p=0.278$).

When examining whether the COVID-19 fear scores are related to whether the participants have had COVID-19 before or not, those who have been caught and survived COVID-19 ($\bar{x}=3.0616$, $S=0.80876$, $\text{score}=21.43$) compared to those who have never been caught ($\bar{x}=3.2066$, $S=0.83449$, $\text{score}=22.45$) fear levels were slightly lower, but this difference was not statistically significant ($t(208)=-1.088$; $p=0.278$).

Table 1. Demographics datas

		Doctor	Operating Room Nurse	Anesthesia Technician	Operating Room Cleaning Staff	Total
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Gender	Female	12 (5.7)	44 (21)	50 (23.8)	10 (4.8)	116 (55.2)
	Male	40 (19)	12 (5.7)	23 (11)	19 (9)	94 (44.8)
Marrital Status						
	Married	49 (23,3)	42 (20)	59 (28.1)	28 (13.3)	178 (84.8)
	Single	3 (1.4)	14 (6.7)	14 (6.7)	1 (0.5)	32 (15.2)
Education						
	Primary School	-	-	-	6 (2.9)	6 (2.9)
	High School	-	12 (5.7)	3 (1.4)	17 (8.1)	32 (15.2)
	University	52 (24.8)	44 (21)	70 (33.3)	6 (2.9)	172 (81.9)
Smoking						
	Yes	15 (7,1)	34 (16.2)	27 (12.9)	17 (8.1)	93 (44.3)
	No	37 (17.6)	22 (10.5)	46 (21.9)	12 (5.7)	117 (55.7)
Chronic Additional Disease						
	Yes	14 (6.7)	11 (5.2)	20 (9.5)	5 (2.4)	50 (23.8)
	No	38 (18.1)	45 (21.4)	53 (25.2)	24 (11.4)	160 (76.2)
Familial Psychiatric History						
	Yes	4 (1,9)	7 (3.3)	8 (3.8)	2 (1)	21 (10)
	No	48 (22.9)	49 (23.3)	65 (31)	27 (12.9)	189 (90)
Previous psychiatric history						
	Yes	6 (2.9)	4 (1,9)	8 (3.8)	1 (0.5)	19 (9)
	No	46 (21.9)	52 (24.8)	65 (31)	28 (13.3)	191 (91)
Have you had COVID-19?						
	Yes	18 (8,6)	14 (6.7)	17 (8.1)	2 (1)	51 (24.3)
	No	34 (16.2)	42 (20)	56 (26.7)	27 (12.9)	159 (75.7)
If you have had a COVID -19 infection, have you received inpatient treatment?						
	Yes	6 (2.9)	2 (1)	5 (2.4)	-	13 (6.2)
	No	46 (21.9)	54 (25.7)	68 (32.4)	29 (13.8)	197 (93.8)
Do you have direct contact with a COVID -19 positive patient?						
	Yes	46 (21.9)	45 (21.4)	65 (31)	21 (10)	177 (84.3)
	No	6 (2.9)	11 (5.2)	8 (3.8)	8 (3.8)	33 (15.7)
Has anyone in your family had a COVID-19 infection?						
	Yes	35 (16.7)	39 (18.6)	54 (25.7)	13 (6.2)	141 (67.1)
	No	17 (8.1)	17 (8.1)	19 (9)	16 (7.6)	69 (32.9)

Table 2. Evaluation of COVID-19 fear scores according to participant variables

t Test		$\bar{x}\pm s$	t	p
Gender	Female	3.3325±0.78490	3.197	0.002
	Male	2.9726±0.84224		
Marrital Status	Married	3.1557±0.83345	-0.648	0.518
	Single	3.2589±0.80929		
Smoking	Yes	3.2673±0.84021	1.499	0.135
	No	3.0952±0.81506		
Chronic Additional Disease	Yes	3.1629±0.75759	-0.084	0.933
	No	3.1741±0.85199		
Familial Psychiatric History	Yes	3.0748±0.95364	-0.562	0.575
	No	3.1822±0.81586		
Previous Psychiatric History	Yes	3.3684±1.06938	1.087	0.278
	No	3.1518±0.80180		
Have You Had COVID-19?	Yes	3.0616±0.80876	-1.088	0.278
	No	3.2066±0.83449		
If you have had a COVID -19 infection, have you received inpatient treatment?	Yes	3.0879±0.69385	-0.374	0.709
	No	3.1769±0.83809		
Do you have direct contact with a COVID-19 positive patient?	Yes	3.1921±0.81924	0.836	0.404
	No	3.0606±0.88282		
Has anyone in your family had a COVID-19 infection?	Yes	3.1388±0.86290	-0.815	0.416
	No	3.2381±0.75580		
One-Way Analysis of Variance		$\bar{x}\pm s$	f	p
Education	Primary School	3.0000±1.12848	0.608	0.545
	High School	3.3080±0.80740		
	University	3.1520±0.82408		
Occupation	Doctor	2.9121±0.82389	3.060	0.029
	Operating Room Nurse	3.2372±0.87356		
	Anesthesia Technicians	3.3425±0.73105		
	Operating Room Cleaning Staff	3.0788±0.89344		
Post Hoc (Tukey HSD)	Doctor	Operating Room Nurse	Anesthesia Technicians	Operating Room Cleaning Staff
	p	p	p	p
Doctor		0.167	0.021	0.815
Operating Room Nurse	0.167		0.887	0.831
Anesthesia Technicians	0.021	0.887		0.457
Operating Room Cleaning Staff	0.815	0.831	0.457	

Table 3. Evaluation of COVID-19 fear scores according to occupational groups and gender variable

t Test		$\bar{x}\pm s$	t	p
Doctor	Female	3.3095±0.90726	1.957	0.056
	Male	2.7929±0.76962		
Operating Room Nurse	Female	3.1948±0.87906	-0.693	0.491
	Male	3.3929±0.87243		
Anesthesia Technicians	Female	3.4543±0.66987	1.965	0.053
	Male	3.0994±0.81206		
Operating Room Cleaning Staff	Female	3.3571±0.74460	1.228	0.230
	Male	2.9323±0.94805		

Considering whether the COVID-19 fear scores are related to whether the participants received inpatient treatment due to COVID-19 or not, among the participants who received inpatient treatment due to COVID-19 (\bar{x} =3.0879, S=0.69385, score=21.62) There was no statistically significant difference between those who did not receive treatment (\bar{x} =3.1769, S=0.83809, score=22.24) ($t(208) = -0.374$; $p=0.709$).

Considering whether the COVID-19 fear scores are related to the participants' previous contact or non-contact with the individuals who contacted COVID-19, the fear levels of the participants who had previous contact with the individuals caught COVID-19 (\bar{x} =3,1921, S=0.81924, score=22.34) was higher than the non-contact group (\bar{x} =3.0606, S=0.88282, score=21.42), but this difference between the groups was not statistically significant. ($t(208)=0.836$; $p=0.404$).

Considering whether the COVID-19 fear scores are related to the presence or absence of individuals caught COVID-19 in the vicinity of the participants, the fear level of the group with the individuals caught COVID-19 in their family (\bar{x} =3.1388, S=0.86290, score=21, 97) compared to the non-native group (\bar{x} =3.2381, S=0.75580, score=22.67), but this difference was not statistically significant ($t(208)=-0.815$; $p=0.416$).

When we look at whether the COVID-19 fear scores differ in terms of the educational status of the participants, primary education (\bar{x} =3.0000, S=1.12848, score=21), secondary education (\bar{x} =3.3080, S=0.80740, score=23.16) and higher education (\bar{x} =3.1520, S=0.82408, score=22.09) groups, no statistically significant difference was found ($F=0.608$; $p=0.545$).

In the study, when it was examined whether there was a significant difference between the COVID-19 fear levels of the occupational groups working in the operating room, a statistically significant difference was found between the COVID-19 fear levels of the occupational groups. ($F=3.060$; $p=0.029$).

The mean total fear score of the doctor group (\bar{x} =2.9121, S=0.82389, score=20.38) was the lowest score among the professions. Other groups fear scores were as follows; cleaning personnel group (\bar{x} =3.0788, S=0.89344, score=21.55), nurse group (\bar{x} =3.2372, S=0.87356, score=22.66) and technician group (\bar{x} =3.3425, S=0.73105, score=23.4. Tukey's HSD test was chosen from the post hoc multiple comparison methods and analyzed to determine which groups had significant differences between occupational groups. As a result of the analysis, there was a significant difference between the doctor group (\bar{x} =2.9121, S=0.82389, score=20.38) and the technician group (\bar{x} =3.3425, S=0.73105, score=23.4). was found to be ($p=0.021$). There was no significant difference between other occupational groups ($p>0.05$).

In order to see whether the significant differences in COVID-19 fear scores in occupational groups are due to gender, we performed an independent sample t-test for the gender variable within the occupational groups. As a result of the analysis, no statistically significant difference was found between the doctor group and the technician group in terms of gender variable (Doctor ($t(50) = 1.957$) (Table 3).

DISCUSSION

Our results suggest that fear scores of women were statistically significantly higher than men. Additionally, fear scores of the married group were found to be approximately 0.5 points higher, but this difference was not statistically significant. In the study, when it was examined whether there was a significant difference between the COVID-19 fear levels of the occupational groups working in the operating room, a statistically significant difference was found between the COVID-19 fear levels of the occupational groups. The mean total fear score of the doctor group was the lowest score among the professions.

COVID-19, unlike other flu factors, it is important because due to its much higher contagious and high mortality rate (between 0.5% and 3%) (11). Contact with the mouth, nose and eyes after hand contact with the droplets is important in terms of disease transmission (12). Aerosol-forming endotracheal intubation, bronchoscopy, upper gastrointestinal endoscopy, surgical interventions in the upper and lower airways, and tracheotomy carry a high risk of transmission (13). In our study, we examined the anxiety levels of health personnel working in the operating room unit due to COVID-19. The fact that both the surgery of COVID-19 infected patients in the operating room and the frequent interventions such as endotracheal intubation and respiratory surgery, which create aerosols and carry a high risk of transmission, increase the anxiety level of the healthcare professionals working in this field. This opinion may explain the reason why our study was conducted in an isolated unit. Healthcare workers working in the operating room carry a high risk of transmission in this state. This risk creates stress on employees and causes anxiety. The fact that epidemics create intense stress in people and may cause psychological symptoms (14). While healthcare workers strive for the continuation of human health, they are under stress due to the responsibility of their work. There are many studies showing that the prevalence of COVID-19 and deaths in healthcare workers increase

stress (15). Pandemic is a situation that increases this stress load. In addition, there are publications showing that its negative effects in terms of personal and patient safety (16). In a study conducted with healthcare professionals, various mental health problems such as depression, anxiety, and burnout are more common than in the general population (17). The fact that healthcare workers are at constant risk of contact with the virus and that the increase in viral load is an important factor in terms of the severity of the disease increases fear and anxiety levels (18). In the statements of the Turkish Medical Association, 556 health workers lost their lives (19). In a study conducted during the COVID-19 epidemic, it was found that 64 of the doctors had depressive symptoms, 51% had anxiety and 41% had stress-related symptoms. The increased amount of anxiety was associated with being young, female gender, lack of experience, and working on the front line (20). In our study, the fact that the operating room personnel work in a risky area in terms of contamination causes the emergence of stress-related symptoms. In a study conducted by Ocaktan et al. reported that state and/or trait anxiety scores of women were higher than men (21). Ertufan et al. in their study on health workers, they concluded that the level of education did not cause a significant difference on anxiety (22). Lai et al. in a study conducted by healthcare workers during the COVID-19 pandemic, found that 46.6% of the participants had anxiety and 34.0% had insomnia (23). In a study conducted in Saudi Arabia during the COVID-19 pandemic, it was reported that anxiety was observed in 31.8% of healthcare workers (24). Consolo et al found anxiety in 46.4% of the participants in their study among dentists during the COVID-19 pandemic. They found that 9.0% of individuals had severe anxiety (25). Sakaoğlu et al., in their study examining the anxiety level of healthcare workers in the COVID-19 pandemic, found that the level of anxiety in nurses was higher than that of other healthcare workers (26). In our study, it was observed that the level of anxiety in the anesthesia technician operating room during the

COVID-19 pandemic was higher than in other occupational groups. In a study conducted with 149 healthcare professionals working during the COVID-19 pandemic, it was found that 53.1% of individuals had insomnia and 52.3% had generalized anxiety disorder. In the same group, the rate of those with generalized anxiety disorder and insomnia is 36.9% (27). Erdogdu et al. in their study in which they investigated the levels of anxiety and hopelessness in the society during the COVID-19 pandemic, they stated that one of the 4 participants had symptoms of anxiety and one of the 3 participants had symptoms of hopelessness. When they evaluated the anxiety level according to gender, they found that the anxiety level was significantly higher in women (28). Erdogdu et al. In this study, the society was evaluated. However, the fear of the disease was more evident for healthcare workers, especially operating room personnel, who had a much higher risk of disease contact. Duman et al. in the study they conducted on students using the “COVID-19 Fear Scale” and “Intolerance of Uncertainty Scale-12”, they found that they were moderately fearful and moderately intolerant (29). Koca et al. compared COVID-19 anxiety level of occupational groups working in the field of otolaryngology in their study and Ear Nose Throat of nurses' anxiety levels to other occupational groups found to be higher overall (30).

Studies on this subject showed that healthcare professionals are under stress during the COVID-19 pandemic. Providing the necessary psychological support to health workers, shortening the duration of the worked shift, taking care in the provision of personal protective equipment that is important for the transmission of the disease, providing personal protection and resting environments in the working area, especially the planning of the worked shift areas in a way that will allow protection in terms of disease transmission, is both protection and we also believe that it is important in terms of the psychological state of healthcare workers.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any source for this work.

Ethics approval: Ethics approval of Malatya Clinical Research Ethics Committee numbered 2021/12 was obtained and the study was started. Informed consent was obtained.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Accessed date 01.07.2022. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-COVID-19>.
2. World Health Organization (WHO). Accessed date: 31.03.2022. Available from: <https://COVID19.who.int/>.
3. Wikipedia. Accessed date: 31.03.2022. Available from: https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C3%BCrkiye_%27de_COVID-19_pandemisi.
4. Almond, D, Mazumder B. The 1918 influenza pandemic and subsequent health outcomes: an analysis of SIPP data. *American Economic Review*. 2005;95(2):258-62.
5. McClure-Tone EB, Pine DS. Clinical Features of Anxiety Disorders. In: Sadock BJ, Virginia A, Ruiz P, ed(s). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2009;1844-55.
6. Rajkumar RP. COVID-19 and Mental Health: A Review of the Existing Literature. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020;52:102066.
7. Banerjee D. The COVID-19 outbreak: Crucial role the psychiatrists can play. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020;50:102014.
8. Wu KK, Chan SK, Ma TM. Posttraumatic Stress, Anxiety, and Depression in Survivors of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Journal of Traumatic Stress*. 2005;18(1):39-42.

9. Özdin S, Bayrak ÖŞ. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66(5):504-11.
10. Ahorsu, DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The Fear of COVID- 19 Scale: development and initial validation. *International Journal of Mental Health and Addiction*. 2022;20(3):1537-45.
11. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020;323(15):1499-1500.
12. TR Ministry of Health, General Directorate of Public Health. COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) Guide. Ankara;14.04.2020 Available from: https://COVID-19_bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file Accessed 6 May 2020.
13. Heidemann CS, Garbe J, Damm M, Walter S, Michl P, Rosendahl J et al. German bronchoscopy unit readiness for the COVID-19 pandemic: a nation wide survey. *ERJ Open Res*. 2020;31(3):00396.
14. Bao Y, Sun Y, Meng S, Shi J, Lu L. 2019- nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet*. 2020;22(395):37-8.
15. Yavuz Baskiran D, Bayir B, Pehlivan E. Determination of COVID-19 Phobia Level in Health Care Workers. *Soc Work Public Health*. 2022;37(8):719-28.
16. Gelfand MJ, Nishii LH, Raver JL. On the nature and importance of cultural tightness-looseness. *Journal of Applied Psychology*. 2006;91(6):1225-44.
17. Avidan AY. Sleep and fatigue counter measures for the neurology resident and physician. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(1):204-22.
18. Khanna RC, Honavar SG, Metla AL, Bhattacharya A, Maulik PK. Psychological impact of COVID-19 on ophthalmologists-in-training and practising ophthalmologists in India. *BMC Ophthalmol*. 2020;68:994-8.
19. Turkish Medical Association (TTB). Accessed date: 01.07.2022. Available from: <https://siyahkurdele.com/>.
20. Elbay RY, Kurtulmuş A, Arpacıoğlu S, Karadere E. Depression, anxiety, stress levels of physicians and associated factors in COVID-19 pandemics *Psychiatry Res*. 2020;8290:113130.
21. Ocaktan ME, Keklik A, Çöl M. Spielberger state and trait anxiety level in health personnel working in health centers affiliated to Abidinpaşa health group presidency. *Ankara University Faculty of Medicine Journal*. 2002;55(1):21-8.
22. Ertufan H. The effect of frequent encounters with death on death anxiety in medical practice. *Ege University Institute of Social Sciences PhD Thesis, İstanbul*. 2008.
23. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netwopen*. 2020;3(3):203976.
24. Temsah MH, Al-Sohime F, Alamro N, Al-Eyadhy A, Al-Hasan K, Jamal A et al. The psychological impact of COVID-19 pandemic on healthcare workers in a MERSCoV endemic country. *J Infect Public Health*. 2020;13(6):877-82.
25. Consolo U, Bellini P, Bencivenni D, Iani C, Checchi V. Epidemiological aspects and psychological reactions to COVID-19 of dental practitioners in the Northern Italy districts of modena and reggioemilia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):1-17.
26. Sakaoğlu HH, Orbatu D, Emiroglu M, Çakır Ö. Spielberger State and Trait Anxiety Level in Health Workers During the COVID-19 Outbreak: The Case of Tepecik Hospital. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*. 2020;30(2):1-9.
27. Ataç Ö, Sezerol MA, Taşçı Y, Hayran O. Anxiety symptoms and insomnia in healthcare workers working in the COVID-19 pandemic. *Turk J Public Health*. 2020;18(Special issue):47-57.

28. Erdoğan Y, Koçođlu F, Sevim C. Investigation of anxiety and hopelessness levels according to psychosocial and demographic variables during the COVID-19 pandemic. *Klinik Psikiyatri*. 2020;23(Ek1):24-37.
29. Duman N. Fear of COVID-19 and Intolerance of Uncertainty. *The Journal of Social Science*. 2020;8:426-30.
30. Koca ÇF. Investigation of Anxiety Level Related to COVID-19 in Healthcare Employees Working in the Otorhinolaryngology Field. *Kırıkkale Üni Tıp Derg*. 2022; 24(1):34-40.

THE EFFECT OF DELIVERY MODE ON NT-PROBNP LEVELS IN NEWBORNS

Doğum Şeklinin Yenidoğanlarda NT-ProBNP Düzeylerine Etkisi

İlknur KABA¹  Didem ALİEFENDİOĞLU² 

¹ Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, ÇORUM, TÜRKİYE

² Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Reference values of NT-proBNP levels in newborns may vary depending on gestational age, postnatal age and Apgar scores. However, the effect of the mode of delivery has been less investigated, and the results are contradictory. In this study, it was aimed to compare NT-proBNP levels in healthy term newborns born through vaginal delivery and cesarean (C/S) and to investigate whether delivery method had an effect on it.

Material and Methods: Healthy newborns born in our hospital and with a gestational age of ≥ 38 weeks were included in the study. Cases (n=56) were grouped according to delivery type. Both groups were similar in terms of gender, gestational age, body weight and Apgar scores. NT-proBNP levels, hematological parameters, LDH and CPK levels were studied in blood samples taken in the first hours after birth. The two groups were compared in terms of these parameters and it was investigated whether there was a relationship between the parameters.

Results: NT-proBNP levels were 3145 (372-7231) pg/ml in newborns born vaginally and 783 (401-6563) pg/ml in newborns born by cesarean section ($p < 0.05$). CPK, LDH levels and white blood cell counts were higher in newborns born by vaginal delivery compared to newborns born by cesarean section ($p < 0.05$). In addition, a positive correlation was found between NT-proBNP values and white blood cell counts ($r = 0.6$, $p = 0.000$).

Conclusion: NT-proBNP levels of those born vaginally are in the range of predefined reference levels and increased 4 times compared to those born through C/S. In addition, the relationship between NT-proBNP levels and biochemical markers and white blood cell counts suggests that vaginal delivery causes physiological stress and this may be related to postpartum adaptation.

Keywords: NT-proBNP, newborn, mode of delivery

ÖZ

Amaç: Yenidoğanlarda NT-proBNP düzeylerinin referans değerleri gebelik yaşı, postnatal yaş ve Apgar skorlarına bağlı olarak değişebilmektedir. Ancak, doğum şeklinin NT-proBNP düzeyleri ile ilişkili olup olmadığı halen belirsizdir. Bu nedenle çalışmamızda, vajinal doğum veya sezaryen sonrası doğan sağlıklı term yenidoğanlarda NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya hastanemizde doğan ve gestasyonel yaşı ≥ 38 hafta olan sağlıklı bebekler dahil edildi. Olgular (n=56) doğum şekline göre gruplandırıldı. Her iki grup cinsiyet, gebelik yaşı, vücut ağırlığı ve Apgar skorları açısından benzerdi. Doğum sonrası ilk saatlerde alınan kan örneklerinde NT-proBNP düzeyleri, hematolojik parametreler, LDH ve CPK düzeyleri çalışıldı. İki grup bu parametreler açısından karşılaştırıldı ve parametreler arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Vajinal yolla doğan bebeklerde NT-proBNP seviyeleri 3145 (372-7231) pg/ml ve sezaryen ile doğan bebeklerde 783 (401-6563) pg/ml idi ($p < 0.05$). Vajinal yolla doğan bebeklerde sezaryen ile doğanlara göre CPK, LDH düzeyleri ve beyaz küre sayıları daha yüksekti ($p < 0.05$). Ayrıca, NT-proBNP değerleri ile beyaz küre sayıları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.6$, $p = 0.000$).

Sonuç: Vajinal yolla doğan yenidoğanlarda NT-proBNP düzeylerinin sezaryen ile doğanlara göre önceden tanımlanmış referans değer aralıkları içinde olduğu ve 4 kat arttığı görülmektedir. Ayrıca, NT-proBNP düzeyleri ile biyokimyasal belirteçler ve beyaz kan hücresi sayıları arasındaki ilişki, vajinal doğumun fizyolojik strese neden olduğunu ve bunun doğum sonrası adaptasyonla ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: NT-proBNP, yenidoğan, doğum şekli



Correspondence / Yazışma Adresi:

Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, ÇORUM, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905370225907

Received / Geliş Tarihi: 20.07.2022

Dr. İlknur KABA

E-mail / E-posta: ilknurkaba@yahoo.com

Accepted / Kabul Tarihi: 16.01.2023

INTRODUCTION

Brain natriuretic peptide (BNP) is a peptide that is secreted by cardiac myocytes and contains 32 amino acids which regulate increased blood pressure and fluid electrolyte balance (1,2). Deep postpartum hemodynamic changes, and particularly pulmonary perfusion and increased systemic afterload, are responsible for high right ventricular cardiac volume and cardiac output leading to BNP gene expression stimulation. The procedure is mainly governed by mitogen-activated protein kinases and extracellular signal-regulated kinase, which is specifically activated in response to overpressure stimulation in cardiac myocytes (3). It is especially important in the diagnosis and treatment of heart failure and is more specific and sensitive in left ventricular failure (4,5). It has also been used to identify problems of cardiac origin in pediatric patients and in a few studies with newborns its role has been investigated in the treatment or prognosis of newborns with bronchopulmonary dysplasia, sepsis and hypoxic ischemic encephalopathy as well as the identification of PDA and related problems (6-12).

Its physiological effects include vasodilation, natriuresis, diuresis, and inhibition of the renin angiotensin system. Transition from fetal life to neonatal period includes adaptation processes related to many organs and systems. Ventricular volume and pressure load increase with postpartum circulatory changes and deactivation of the placenta. Higher serum NT-proBNP levels are observed in the neonatal period compared to cord NT-proBNP levels. In the literature, it is caused by multiple pathophysiological mechanisms such as placental effect on BNP clearance (13), increased postnatal water loss, immaturity of renal function (14), and gradual functional closure of the ductus venosus and foramen ovale and closure of the ductus arteriosus in the first hours of life of term neonates (15).

Newborn studies have shown that reference values may vary depending on gestational age, postnatal age, Apgar scores, and the measurement technique used (1-4,12,16-18). It is noteworthy that the high levels immediately

after birth decreases gradually. This suggests that a triggering factor at birth may cause a physiological increase. This increase may be associated with the effect of labor, which is important for postnatal adaptation, and therefore levels can be expected to vary according to the mode of delivery.

However, there are few studies investigating the effect of mode of delivery, and the results are contradictory. Therefore, the aim of this study was to compare NT-proBNP levels in healthy term newborns delivered by the vaginal route or cesarean section (C-section) to investigate whether the delivery method had any effect on the NT-proBNP level.

MATERIALS AND METHODS

The study included healthy infants with a gestational age of ≥ 38 weeks born at the Kırıkkale University Hospital. Data were obtained from the hospital records and recorded as per maternal age, number of pregnancies, prenatal diseases, infant gender, gestational age, birth weight, Apgar scores, physical examination and laboratory findings. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Kırıkkale University Medical Faculty (decision no: 02.12.2010 / 2010 / B089) and informed consent was obtained from the parents of infants.

Infants were excluded from the study if they had any known disease, low birth weight, intrauterine infection or anomaly, required hospitalization, were premature or had incomplete data.

Blood samples were taken in the first hours of life. A Sysmex XT 2000I device was used for the hematological measurements and a Roche Hitachi modular P-800 device was used for the biochemical measurements. After measurement of hematological parameters, the remainder of the samples were centrifuged at 7000 rpm for 5 minutes and the separated plasma was stored at -70°C until measurement. Then, NT-proBNP levels were measured in the thawed plasma samples. Complete blood count results, biochemical

measurements and the NT-proBNP levels of the infants included in the study were recorded.

The cases were grouped according to the type of delivery and comparisons were made between the groups in respect to hematological data, LDH and CPK levels and NT-proBNP levels.

Statistical Analysis

The data were analyzed using SPSS for Windows software (version 11.5, Chicago, IL, USA). While, discrete variables were given as numbers and percentages, continuous variables were given as mean and standard deviation (mean±SD) or as median and range values. Variables with homogenous distribution were compared using the Student’s t-test and variables with non-homogenous distribution were compared using the Mann Whitney U-test. To examine the relationship between two parametric continuous variables Pearson correlation was applied and for the relationship between non-parametric variables, Spearman correlation analysis. A value of p<0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The demographic characteristics of the infants included in the study are presented in Table 1.

The groups were comparable in terms of gestational age, gender, growth status and Apgar scores. Some differences were observed between the groups in respect

to hematological and biochemical measurements. NT-proBNP levels were 3145 (372-7231) pg/ml in infants born vaginally and 783 (401-6563) pg/ml in infants born by C-section (p <0.05). The CPK and LDH levels were 483 U/L (116-1410) and 625 U/L (210-926), respectively in infants born vaginally, and 343 U/L (40-1438), and 378 U/L (219-1000), respectively, in those delivered by caesarean section (p <0.05) (Table 2).

Table 1: Demographic characteristics of the infants grouped by mode of delivery

	Infants born vaginally (n=28)	Infants born via C-section (n=28)	P value
Gestational age (weeks)	38.7±0.65	38.78±1.1	0.78
Gender (F/M)	18/10	16/12	0.58
Birth weight (g)	3519±358	3303±468	0.6
Height (cm)	49.5±1.59	49±2.3	0.41
Head			
Circumference (cm)	34.75± 0.8	34.23±1.32	0.8
Apgar at 1 minute	8.6±0.6	8.1±1.1	0.65
Apgar at 5 minutes	9.89±0.41	9.85±0.35	0.73

Table 2: The biochemical values, CRP and NT-proBNP values of the infants grouped by mode of delivery

Values Are Given As Median (Range Of Values)	Infants born vaginally (n=28)	Infants born via C-section (n=28)	P value
AST (U/L)	54.5 (14-361)	27.5 (7-80)	0.02
CPK (U/L)	483 (116-1410)	343 (40-1438)	0.04
LDH (U/L)	625 (210-926)	378 (219-1000)	0.007
CRP (mg/L)	0.2 (0-4.8)	0.25 (0-5.84)	0.9
NT-ProBNP(pg/ml)	3145 (372-7231)	783 (401-6563)	0.02

The mean hemoglobin values of infants born by vaginal and cesarean delivery were found to be 17.4±1.4 and 16.3±1.4 (p=0.008) respectively. The median white

blood cell values of infants born by vaginal and cesarean delivery were found to be 19300/mm³ and 16700/mm³ respectively, and the difference was significant

($p=0.04$). A positive correlation was determined between NT-proBNP levels and white blood cell counts ($r=0.6$ and $p=0.000$) in the vaginally delivered group. There was no difference between the groups in terms of other hematological parameters. The biochemical values, CRP and NT-proBNP values of the infants grouped by mode of delivery are shown in Table 2. The NT-proBNP levels and white blood cell counts of the groups are shown in Figure 1 and Figure 2, respectively.

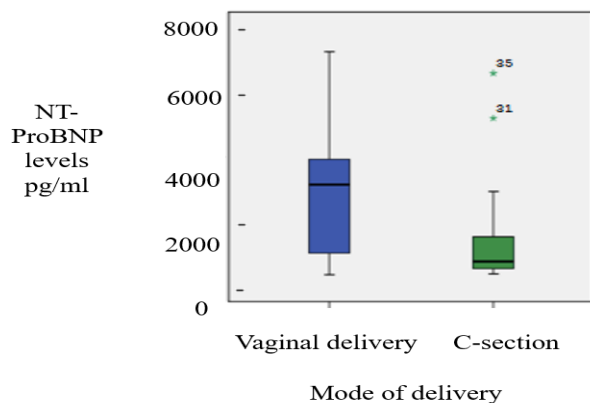


Figure 1. NT proBNP levels of the infants grouped by mode of delivery

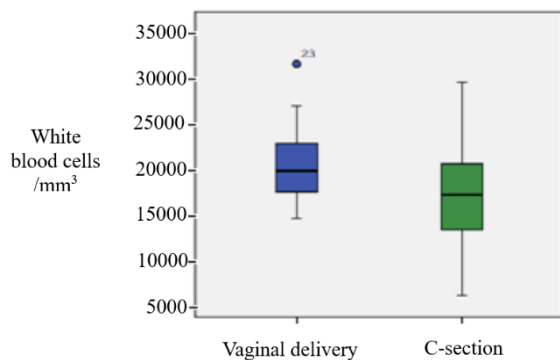


Figure 2. White blood cell counts of the infants grouped by mode of delivery

DISCUSSION

Physiological fluid loss with intercompartmental fluid exchange and diuresis results in a decrease in fluid load in the first week (19). It is thought that this change observed in the first days after birth is related to postnatal adaptation, and it develops when the left ventricular pressure increase due to PDA present at birth returns to normal with the physiological closure of PDA and leads to a decrease in NT-proBNP levels (10, 12).

The decrease in plasma NT-proBNP can be attributed to the diuresis associated with renal maturation, suppression of renin-aldosterone-angiotensin I and II system activity, and postnatal increase in neonatal water loss (20,21). The gradual decrease in serum level of the biomarker continues into the first months of life and remains fairly constant from infancy to the onset of puberty (22).

Since only the levels in the first 24 hours were examined in our study, no change in consecutive values was observed. The levels in Nir's study correspond to the values in the first two days, that is, when they reach the highest values, and it was thought that the upper limit being higher than the values in our study may be related to the time of blood sampling (23).

One noteworthy point is that the NT-ProBNP levels show wide distribution in previous studies. This may be related to the variables not being homogeneous and some factors such as gestational age and Apgar scores may affect the levels (9,10). In a study by Seong it was stated that NT-proBNP levels were higher in preterms and in those with lower Apgar scores (10). However, Bar-Oz et al. stated that there was no relationship between cord blood NT-proBNP levels and Apgar scores (11).

Another factor affecting NT-ProBNP levels may be the mode of delivery. However, the results of studies investigating this relationship are contradictory. Kocylowski et al. reported that CPK levels were higher and NT-proBNP levels were lower in term infants delivered vaginally compared to a C-section group, and stated that the rise of NT-proBNP levels in the C-section is associated with volume loading (8). In contrast to this, in a prospective study which examined neonatal stress factors such as cardiac troponin, NT-pro-BNP, copeptin and C-reactive protein levels in the cord blood, no significant change was found in NT-proBNP levels according to the mode of delivery (4). Seong et al. suggested that vaginal delivery may cause fetal cardiac stress, although they could not demonstrate that vaginal delivery caused an increase in NT-proBNP levels (10).

Therefore, the aim of the current study was to compare NT-ProBNP levels in infants of similar gestational age, birth weight, gender and Apgar scores delivered by different modes. The NT-ProBNP levels in the infants delivered by the vaginal route were determined to be 4-fold higher than those born by C-section ($p=0.02$), which supports the hypothesis that NT-proBNP levels are affected by the mode of delivery.

In a large study involving more than 10000 infants who were exclusively breastfed, two different nomograms showing weight loss according to the mode of delivery were created with measurements made from the 6th postnatal hour. As can be seen from the nomograms, weight loss is less in infants born vaginally from the first measurements, suggesting that the volume load may be higher in infants born by vaginal route (25). Based on these findings, it can be speculated that increased NT-ProBNP levels may be associated with increased volume load in infants born vaginally. According to the results of previous studies, the differences may be related to the infants included in the study, the accompanying problems of the mothers during pregnancy or the prenatal fluids, as well as the feeding patterns of the infants, the place and time of blood collection, and the study method. In our study, mothers with accompanying problems during pregnancy were excluded and no difference was observed between the prenatal fluid intakes. However, our study has some limitations. The type of anesthesia applied to the mothers during delivery, whether fluid loading was performed, the feeding patterns of the babies, the amount of fluid they took and the weight loss in the first days of life could not be recorded.

In the infants born with vaginal delivery, AST, CPK and LDH levels, which are biochemical parameters reflecting perinatal hypoxic-ischemic exposure were also determined to be increased. The effect of contractions in the uterus on cardiac functions during normal delivery is not fully known. During delivery, a decrease in uterine artery and placental blood flow is observed. Some researchers have reported that

adrenaline and noradrenaline are released due to pain and stress and blood flow decreases in the uterine smooth muscles (26). In addition, it has been stated that there is an increase in fetal cardiac preload during contractions, in an effort to compensate for hypoxic stress caused by decreased blood flow at birth. In a study by Lin et al. it was reported that serum CPK, CK-MB and NT-proBNP levels showed a positive correlation in asphyctic infants and the NT-proBNP level was important for the early recognition of myocardial damage (28). However, the infants in our study group comprised healthy infants with normal Apgar scores. Therefore, the increase in the levels of biochemical parameters does not seem to be related with the hypoxic-ischemic process.

Moreover, the white blood cell counts of those born via the vaginal route were higher than those born by C-section ($p=0.04$), and there was a moderate correlation between white blood cell counts and NT-proBNP levels in the same group ($r=0.6$ $p=0.000$). Rosemary et al. also showed that cord blood white blood cell counts were higher in healthy term infants born via vaginal delivery (28). The increased leukocyte count in term infants was reported to be in response to stress at birth and this was not observed in those born via elective C-section (29). This difference is thought to be caused by increased steroid and catecholamine release. In a study by Chirico et al. white blood cell counts and cortisol levels were examined in the first 12 hours after birth, and the white blood cell counts in both the cord blood and peripheral blood were found to be significantly higher in those born by the vaginal route (30). In addition, serum cortisol levels were higher in the same group and a significant relationship was found between cortisol and leukocyte, neutrophil and lymphocyte counts. The effect of cortisol on the neutrophil count is that it increases neutrophil release from the bone marrow and decreases clearance from the circulation. In addition, prolonged stress during labor causes mobilization of leukocytes in the pool by causing the release of endogenous cytokines (30,31). In a study by Herson et al. infants born via C-section were

divided into two groups according to whether or not there had been any labour (32). The white blood cell count was shown to be higher in those born via C-section following labour compared to those born via elective C-section.

In conclusion, the mode of delivery is an important variable affecting postnatal adaptation. The results of this study demonstrated that NT-proBNP levels, in addition to markers and white blood cell counts which support perinatal hypoxia, suggest that this stress may be physiological since the NT-proBNP levels were within the reference range. An increase in NT-proBNP levels in those born vaginally may be associated with increased intrauterine pressure during contractions during active labor, intervillous perfusion and temporary interruption of placental gas exchange, or increased volume load. There is a need for further larger studies to investigate the type of diet, the amount of fluid taken, diuresis and daily weight loss, which are markers of postnatal fluid balance, to be able to show this relationship more clearly.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Support and Acknowledgment: There is no funding source.

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: IK; Analysis/Interpretation: DA; Data Collection: IK; Writer: IK; Critical Review: DA; Approver : DA

Ethics Committee Approval: The ethics committee approval of the study was obtained from the Kırıkkale University Clinical Research Ethics Committee (Date:02.12.202010 / Decision no: 2010/B089)

REFERENCES

1. Rauh M, Koch A. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children. *Clin. Chem.* 2003;49(9):1563–4.
2. Li S, Xiao Z, Li L, Hu B, Zhou Z, Yi S, et al. Establishment of normal reference values of NT-proBNP and its application in diagnosing acute heart failure in children with severe hand foot and mouth disease. *Medicine (Baltimore)*.2018;97(36):e12218.
3. Zigabea S, Gkiougkia E, Vrankenb L, Linthoutc CV, Seghaye MC. Early Human Development Biomarkers of neonatal stress assessment: A prospective study H. Rouatbia, Volume 137, October 2019, 104826
4. Johns MC, Stephenson C. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing in Neonatal and Pediatric Patients. *Am. J. Cardiol.* 2008;101(3A):S76–S81.
5. Deng M, Lin C, Tang W, Zhu H, Zhang Y. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Selecting the optimal heart failure marker in children of age up to 18 years. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2016;9(10):10756–62.
6. Christou E, Iliodromiti Z, Pouliakis A, Rozeta Sokou R, Zantiotou M, Petropoulou C, et al. NT-proBNP Concentrations in the Umbilical Cord and Serum of Term Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*.2022;12(6):1416.
7. Cardo L, Álvarez E, García-García M, Álvarez FV. Amino-terminal proB-type natriuretic peptide reference values in umbilical cord blood. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(9):179–81.
8. Kocylowski RD, Dubiel M, Gudmundsson S, Sieg I, Fritzer E, Alkasi O, et al. Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009;200(3):e1–e273.
9. Fortunato G, Carandente Giarrusso P, Martinelli P, Sglavo G, Vassallo M, Tomeo L, et al. Cardiac troponin T and amino-terminal pro-natriuretic peptide concentrations in fetuses in the second trimester and in healthy neonates. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006;44(7):834–6.
10. Seong WJ, Yoon DH, Chong GO, Hong DG, Koo TB, Lee TH, et al. Umbilical cord blood amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels

- according to the mode of delivery. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010;281(5):907–12.
11. Bar-Oz B, Lev-Sagie A, Arad I, Salpeter L, Nir A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns. *Clin. Chem.* 2005;51(5):926–7.
 12. Bakker J, Gies I, Slavenburg B, Bekers O, Delhaas T, Dieijen-Visser VM. Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in umbilical cord blood. *Clin. Chem.* 2004;50(12):2465.
 13. Kerkelä R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(10):e002423.
 14. Krüger C, Rauh M, Dörr HG. Immunoreactive renin concentrations in healthy children from birth to adolescence. *Clin. Chim. Acta* 1998;274(1):15–27.
 15. Albers S, Mir T, Haddad M, Læer S. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: Normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006;44(1):80–5.
 16. Iacovidou N, Briana DD, Boutsikou M, Gourgiotis D, Baka S, Vraila VM, et al. Perinatal changes of circulating N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in normal and intrauterine-growth-restricted pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2007;26(4):463–71.
 17. Halse KG, Lindegaard ML, Goetze JP, Damm P, Mathiesen ER, Nielsen LB. Increased plasma pro-B-type natriuretic peptide in infants of women with type 1 diabetes. *Clin. Chem.* 2005;51(12):2296–302.
 18. Lee SM, Jun JK, Kim SA, Kang MJ, Song SH, Lee J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T in non-immune hydrops. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2016;42(4):380–4.
 19. O'Brien F, Walker I.A. Fluid homeostasis in the neonate. *Paediatr. Anaesth.* 2014;24(1):49–59
 20. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89(8):875–8.
 21. Finnemore A, Groves, A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2015;20(4):210–6.
 22. Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z. Kardiol.* 2005;94(6):399–404.
 23. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-oz B, Laer S, Schwachtgen L, et al. NT-Pro-B-type Natriuretic Peptide in Infants and Children: Reference Values Based on Combined Data from Four Studies *Pediatr Cardiol* 2009;30(1):3–8.
 24. Albers S, Mir TS, Haddad M, Læer S. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: Normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006;44(1):80–5.
 25. Flaherman VJ, Schaefer EW, Kuzniewicz MW, Li SX, Walsh EM, Paul IM. Early weight loss nomograms for exclusively breastfed newborns. *Pediatrics.* 2015;135(1):e16-23
 26. Goetze JP, Gore A, Møller CH, Steinbrüchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J.* 2004;18(15):1928-30
 27. Lin LX, Mao QH, Zhang ZL, An CX, Kang XG. Plasma levels of N-Terminal Pro, Brain Natriuretic Peptide and Glycogen Phosphorylase Isoenzyme BB in neonates with asphyxia complicated by myocardial injury. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2010;12(4):252-5.
 28. Sparrow RL, Cauchi JA, Ramadi LT, Waugh CM, Kirkland MA. Influence of mode of birth and collection on WBC yields of umbilical cord blood units. *Transfusion.* 2002;42(2):210-5.
 29. Chirico G, Gasparoni A, Ciardelli L, Martinotti L, Rondini G. Leukocyte Counts in Relation to the

Method of Delivery during the First Five Days of
LifeBiol Neonate 1999;75(5):294–9.

30. Lim FT, Scherjon SA, Beckhoven JM, Brand A, Kanhai H, Hermans JM, et al. Association of stress during delivery with increased numbers of nucleated cells and hematopoietic progenitor cells in umbilical cord blood (Am J Obstet Gynecol 2000;183(5): 1144-51.
31. Hasan R, Inoue S, Banerjee A. Higher white blood cell counts and band forms in newborns delivered vaginally compared with those delivered by cesarean section. Am J Clin Pathol. 1993;100(2):116- 8.
32. Herson VC, Block C, Eisenfeld LI, Maderazo E, Krause PJ. Effect of labor and delivery on neonatal polymorphonuclear leukocyte number and functionAm J Perinatol. 1992;9(4):285-8.

A NEW INFLAMMATION MARKER IN RHEUMATOID ARTHRITIS: IMMATURE GRANULOCYTE

Romatoid Artritte Yeni Bir İnflamasyon Belirteci: İmmatür Granülosit

Esra ÖZCAN¹  Sedat GÜLTEN² 

¹ Sakarya Training and Research Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, SAKARYA, TÜRKİYE

² Kastamonu Faculty of Medicine, Kastamonu Training and Research Hospital, Department of Medical Biochemistry,
KASTAMONU, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: This study aimed to reveal whether immature granulocyte levels can be used for determining the disease activity of rheumatoid arthritis.

Material and Methods: The study was conducted in the Kastamonu Rehabilitation Center. The data of 163 patients with rheumatoid arthritis were reviewed retrospectively. Laboratory data of 92 healthy individuals were used for the control group. Complete blood cell counts, measurement of erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein level were used for the laboratory assessments. The individuals with active infection and any hematological, cardiovascular, metabolic disorder, malignancy, history of trauma, surgery, and hospitalization within the last 15 days were excluded from the study.

Results: We found that the number and percentage of immature granulocyte were significantly higher in the patient group ($p<0.05$). A positive correlation was found between immature granulocyte and erythrocyte sedimentation rate ($r=0.171$ $p=0.03$), immature granulocyte and C-reactive protein ($r=0.321$ $p<0.001$) in the patient group. In the rheumatoid arthritis group, the number and percentage of immature granulocytes were statistically significantly higher in patients with C-reactive protein >5 than those with C-reactive protein ≤ 5 ($p<0.05$).

Conclusion: The immature granulocytes can be a rapid, easily accessible and cost-effective parameter that indicates inflammation in rheumatoid arthritis. It may be useful to use this parameter in the evaluation of disease activity.

Keywords: Rheumatoid arthritis, immature granulocyte, disease activity.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı immatür granülosit sayısının, romatoid artritte hastalık ativitesini gösteren bir belirteç olup olmadığını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Kastamonu Rehabilitasyon Merkezi'nde romatoid artrit tanısı ile takipli 163 hasta alındı. Hastaların verileri, laboratuvar bilgi sisteminden bulundu. Kontrol grubu için 92 sağlıklı bireyin laboratuvar verileri kullanıldı. Aktif enfeksiyonu, hematolojik, kardiyovasküler, metabolik ve malign hastalığı olan hastalar ile son 15 gün içinde travma, cerrahi girişim ve hastaneye yatış öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Hasta grubunda immatür granülosit sayısı ve yüzdesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulundu ($p<0.05$). Hasta grubunda immatür granülosit ile eritrosit sedimentasyon hızı ($r=0.171$ $p=0.03$), ve C-reaktif protein ($r=0.321$ $p<0.001$) arasında pozitif ilişki saptandı. Yine hasta grubunda grubunda, immatür granülosit sayısı ve yüzdesi, C-reaktif protein düzeyi >5 olan hastalarda, C-reaktif protein düzeyi <5 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: İmmatür granülosit seviyesi, romatoid artritte inflamasyonu gösteren hızlı, kolay erişilebilir ve uygun maliyetli bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, immatür granülosit, hastalık ativitesi.



Correspondence / Yazışma Adresi:

Sakarya Training and Research Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, SAKARYA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905052620498

Received / Geliş Tarihi: 12.07.2022

Dr. Esra ÖZCAN

E-mail / E-posta: esraozcan1979@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 16.01.2023

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common form of inflammatory arthritis, affecting ~1% of the general population worldwide (1). In addition to being a chronic, autoimmune and systemic disease qualified by synovial inflammation, it can cause damage to the joints, particularly in cases where inflammation is permanent. Although there is no definite information about the pathological processes that cause the emergence of RA, it contains a balance between genetic risks and environmental factors. If the inflammatory process that leads to the formation of RA is left uncontrolled, it will injure the joints and cause disability (2). RA disease can cause consequences such as disability, bone erosion, cartilage damage, morbidity, and mortality. Early detection and treatment of the disease are important to prevent functional impairment from reaching advanced stages (3). The management of the disease is carried out by meticulous and ceaseless follow-up of the markers and laboratory data, except for clinical symptoms (4). The acute phase reactions, ache, tender-swollen joints, and global Visual Analog Scale (VAS) evaluations made by patients and physicians are used for the RA disease activity measurement (5). For this purpose, the 2 most commonly used tests are the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the serum C reactive protein (CRP) concentration, both of which increase inflammation.

Neutrophils, mast cells, and B and T lymphocytes all have specific roles in the pathogenesis of RA, and they differ according to inflammation in RA (6). Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) are among the indicators handled in the measurement of disease activity in RA (7, 8). With the development of new hematology analyzers, early detection of inflammation has become possible (9). The immature granulocyte percentage (IG%), a new inflammatory marker, is not yet known enough (10). Recent studies have proven that the IG% increases earlier than the traditional parameters like CRP and leukocyte count in inflammatory states such as infection and sepsis (11). Immature granulocyte (IG) cells do not

exist in peripheral blood under physiological circumstances. The detection of IG in peripheral blood that does not expect to be seen in healthy people is a sign of bone marrow activation (12). The IG% and the immature granulocyte count (IGC) are novel inflammatory markers easily obtained with automated hematology analyzers at complete blood count (11). Inflammatory processes have a pivotal function in RA pathogenesis (13). Therefore, immature granulocyte count, which is an inflammation marker, can be used for identifying RA disease activity. It may be advantageous to obtain objective data that correlates with the disease activity of RA from whole blood cell analysis. It may be functional to access concrete data on the disease activity of RA through complete blood cell analysis. The study will be the first to assess IG in patients with RA. It is aimed to reveal whether IGC can be used as a sign in the determination of disease activity in RA.

MATERIALS AND METHODS

This study, which was designed retrospectively, was approved by Kastamonu University Clinical Research Ethics Committee with the decision of 2020-KAEK-143-108. Patients who presented to the Kastamonu Rehabilitation Center Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic between January 2020 and December 2020 and were diagnosed with RA in accordance with the American College of Rheumatology (ACR) 2010 criteria were included in the patient group (14). Patients who had no inflammatory joint disease and had normal ESR and CRP values during the study period were included as the control group. In both groups; patients with a history of infection, malignancy, trauma, surgery, hospitalization within the last 15 days and those with a metabolic hematological disease, and pregnant and breastfeeding women were excluded from the study. Demographic information and laboratory data of the patients were obtained from the hospital Laboratory Information System (LIS). Complete blood count (CBC) parameters were calculated with an automated hematological analyzer (XN-1000-Hematology-Analyzer-Sysmex

Corporation, Japan). White blood cell (WBC), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), neutrophil count (NEUTC), eosinophil count (EOC), basophil count (BASOC), neutrophil percentage (NEUT%), lymphocyte percentage (LYMPH%), monocyte percentage (MONO%), IG count (IGC) and IG percentage (IG%) values were calculated from CBC data. The auto-analyzer enables to detection of IG% and IGC using flow cytometry in the DIFF channel. Forward-scattered light, lateral-scattered light, and lateral fluorescent light are used to detect volume, complexity, and DNA/RNA content. The NLR, PLR, and systemic inflammatory index (SII) values were calculated using the relevant formulas. The patient group was divided into two subgroups, the patients with $CRP \leq 5$ and those with $CRP > 5$. The data obtained were then compared between the two groups. The IG numbers and percentages were compared between the two groups. CRP was analyzed with COBAS e411 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). ESR was analyzed with ASL-100 (ALARIS Medikal, Turkey). Statistical analysis of the data was made using the "Statistical Package for Social Sciences version 18.0 for Windows" (SPSS Inc., Chicago, USA) program. Descriptive statistics of were given as number and percentage (%) for categorical variables and median (25th Percentiles, 75th Percentiles) for numerical variables. The Mann-Whitney U test was used to compare the data between the control group and the RA groups, as the results did not fit the normal distribution. A Chi-square test was performed to compare the groups according to age and gender. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis and Youden's index were made for determining Area Under Curve (AUC), cut-off, sensitivity, and specificity values. Spearman's Correlation Test was used to analyze the relationship between the hematological and biochemical parameters of RA patients and IG. $P < 0.05$ was interpreted for deciding if the results were statistically significant.

RESULTS

Since our study was retrospective, the data of the patients who applied to our hospital during the active periods of the disease were obtained from the laboratory information system. The study was conducted with a total of 163 people for the patient group and 92 people for the control group. No significant difference was identified between the groups according to age. The gender distribution and average age of our patients are shown in Table 1.

Table 1: Some Laboratory and Demographic Data in RA Patients (n=163)

Age (median \pm ss)	57.17 \pm 12.11
Sex (Female, %)	138/163=85%

RA: Rheumatoid arthritis

It was concluded that the number and percentage of IG, ESR, and CRP levels, NLR and PLR ratios, and SII values were significantly higher in the patient group ($p < 0.05$) (Table 2).

In addition, the hemoglobin level was significantly lower, while the neutrophil count and the platelet count were significantly higher in the patient group (Table 2) As the patient group was divided into two groups: $CRP \leq 5$ and $CRP > 5$. In the $CRP > 5$ groups, the number and percentage of IG were higher at a significant degree ($p < 0.05$) (Table 3).

A positive correlation was found between IG and ESR ($r=0,171$ $p=0.03$), IG and CRP ($r=0,321$ $p<0.001$), IG and WBC ($r=0,629$ $p<0.001$), IG and PLT ($r=0,219$ $P=0.005$) and IG and NEUTC ($r=0,641$ $P<0,001$) in the patient group. A negative correlation ($r=-0.441$ $p<0.001$) was found between IG and LYMPH. ROC curves were used to determine the effectiveness of laboratory variables used in the diagnosis of RA (Figure 1). The prediction ability of ESR and CRP to diagnose RA was significant ($p<0.001$)(Table 4). No significant area under curve (AUC) value was found for the IG level in the ROC analysis.

Table 2: Comparison of tests of RA patients and control group with Mann Whitney U test

	Control (92)	Patient (163)	p
	Median (IQR)		
WBC	6.33 (5.4-7.6)	6.97 (5.87-9.11)	0.001
RBC	4.82 (4.56-5.10)	4,67 (4.35-5.02)	0.010
HGB	13.5 (12.6-14.3)	12.8 (12.0-13.6)	<0.001
HCT	40.2 (38.0-42.1)	39.0 (36.5-41.2)	0.002
PLT	261.5 (216-295)	281 (235-333)	0.015
RDW_SD	40.3 (38.7-42.2)	42.6(40.1-45.2)	<0.001
NRBC#	0.01(0.01-0.01)	0.01 (0.01-0.02)	0.009
NEUT#	3.5 (3.0-4.6)	4.2 (3.2-5.9)	<0.001
MONO#	0.45 (0.41- 0.55)	0.57 (0.44-0.70)	<0.001
LYMPH%	33.1 (28.1-38.5)	28.7 (21.5-36.4)	<0.001
IG#	0.01(0.01;0.02)	0.01(0.01;0.03)	0.004
IG%	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.3)	0.022
MicroR	2.4 (1.5-4.4)	3.6 (2.2-6.7)	0.001
NLR	1.7 (1.35-2.21)	2.08 (1.46-3.07)	<0.001
PLR	124 (99-150)	134 (106-175)	0.013
SII	439 (320-610)	551 (355-961)	<0.001
ESR mm/h	14 (12-18,75)	21.5 (13-36)	<0.001
CRP mg/L	3.15 (1.9-5.0)	6.52 (2.9-17.2)	<0.001

WBC: White Blood Cell, RBC: Red Blood Cell, HGB: Hemoglobin, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, PLT: Platelets, RDW: *Red Cell Distribution Width* SD: Standard Deviation, NRBC: Nucleated Red Blood Cell, NEU: Neutrophil, LYMPH: Lymphocyte, IG: İmmature Granulocyte, NLR: Neutrophil Lymphocyte Ratio, PLR: Platelet Lymphocyte Ratio, SII: Systemic Inflammatory Index, ESR: Erythroisir Sedimentation Rate, CRP: C- Reactive Protein) (Normal value is CRP (0-5) mg/L, ESR (0-20) mm/saat

Table 3: Comparison of RA patients with CRP values below 5 and above 5 with Mann Whitney U test

	CRP 0-5 (68)	CRP >5 (95)	p
	Median (IQR)		
WBC	6.39 (5.56;7.96)	7.82 (6.20;9.94)	<0.001
MCH	28.85 (26.8;29.0)	27.3 (25.5;28.7)	0.05
MCHC	33.2 (32.5;34.0)	32.7 (32.1;33.5)	0.008
PLT	269 (223;307)	291 (241;357)	0.025
NEUT#	3.5 (2.95;4.77)	4.2 (3.55;6.78)	<0.001
MONO#	0.50 (0.41;0.65)	0.61 (0.48;0.76)	0.004
NEUT%	55.2 (50.6;62.3)	63.1 (56.1;71.2)	<0.001
LYMPH%	33.7 (26.8;37.9)	25.7 (19.6;32.4)	<0.001
IG#	0.01 (0.01;0.02)	0.02 (0.01;0.03)	0.001
IG%	0.2 (0.1;0.27)	0.2 (0.1;0.4)	0.016
MicroR	3.0 (2.0;5.4)	4.1 (2.3;7.7)	0.046
NLR	1.65 (1.31;2.29)	2.45 (1.73;3.60)	<0.001
PLR	127 (98;158)	139 (110;185)	0.019
SII	411 (308;632)	724 (423;1143)	<0.001
ESR	16 (10;23)	29 (18;45)	<0.001
CRP	2.64 (1.24;3,73)	14 (7,6;23,4)	<0.001

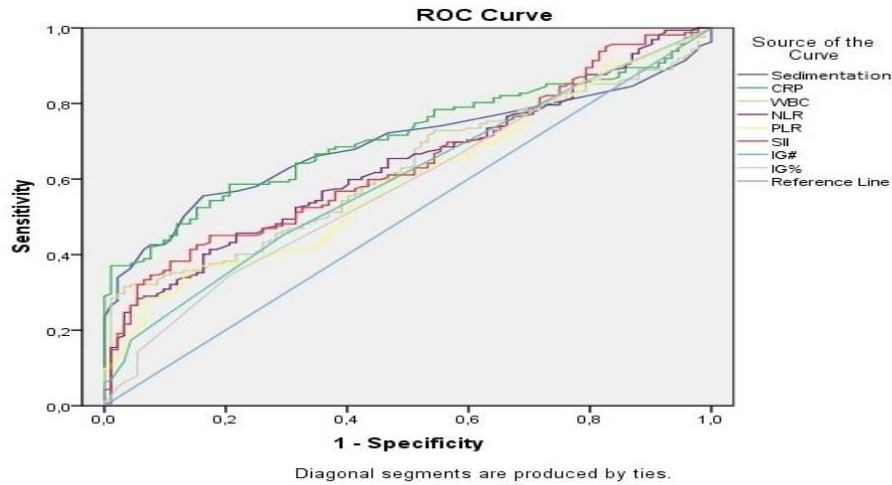


Figure 1. ROC curve analysis of some hematological data in RA patients

Table 4 : Roc analysis values of sedimentation and CRP tests in RA patients

	Cut-off	AUC	95%CI	p	Sensivite%
ESR(mm/h)	20.5	0.691	0.62-0.75	<0.001	55
CRP	1.9	0.709	0.64-0.77	<0.001	85

(ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, CRP: C-Reactive Protein)

DISCUSSION

In this study, the relationship between disease activity and IG values in RA patients was examined. The findings obtained in the study proved that IG levels were higher in patients diagnosed with RA. The function of hematological markers in the assessment of inflammatory joint diseases is still under investigation. This study is the first to evaluate the levels of IG in RA. IGC refers to the sum of promyelocyte, myelocyte, and metamyelocyte cells that mature along with the myeloid series from the multipotent stem cells located in the bone marrow. The bone marrow regulates the production of immature granulocytes in response to inflammatory signals. Although the mechanisms of this regulation are obscure, IG% has been considered as a new CBC parameter to predict inflammation (9). In their study, Ansari et al. concluded that all immature granulocytes may increase in inflammatory disease and this may be more pronounced in the peripheral enthesitis of the inflammatory lower extremities, rather than of a mechanical nature (15). Similarly, IG level was concluded higher in the RA patient group.

Hemogram variables, particularly the ones that include immune system components, have a critical function in the evaluation of different illnesses such as RA (16). It has been mentioned in many studies that neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) are parameters showing disease activity (7,8,13). We also reached to the result that NLR and PLR were significantly higher in the patient group. However, IG level is a simpler and easier to obtain parameter than NLR and PLR. Different hemogram variables used in RA are platelet and lymphocyte counts. The relationship between increased thrombocytosis and disease activity in RA has been known for many years (17). It is thought that lymphocytes undergo apoptosis in RA. Both thrombocytosis and lymphopenia are associated with inflammatory cytokines (16). In our study, there was a positive correlation between IG level and platelet count while there was a negative correlation with lymphocyte count. This result supports the hypothesis that IG level indicates inflammation and disease activity in RA.

Although ESR and CRP are not specific to the disease, their high levels suggest active disease (18, 19). In our study, IG level was correlated with ESR and CRP levels

that are the most commonly used inflammatory markers to evaluate disease activity. Also, Ansari et al showed that CRP and IG levels were correlated in patients with peripheral enthesitis (15). It is not possible to measure the disease activity by using a sole parameter for all of the patients with rheumatoid arthritis (RA). Disease Activity Score-28 (DAS28) was formed for measuring disease activity in RA (20). Prospective studies are needed to compare IG level and DAS 28 scores.

IGC ve IG% has been used as an inflammation marker in many diseases. According to Nierhaus et al., the total number of IG in peripheral blood from intensive care can be effectively used for deciding the infected and non-infected patients with systemic inflammatory response syndrome quite early (24). Our study showed that IG level was an indicator of inflammation in RA. However, with this retrospectively designed study, we can not argue that the IG level is an early inflammatory marker in RA. Nevertheless, the lack of a strong correlation between IG and CRP may be related to the fact that IG is an earlier inflammatory marker. Further prospective studies are needed on this subject.

Ünal Y. has emphasized that IG value is a reliable parameter both in recognition of acute appendicitis and deciding simple or complicated appendicitis (12). In another study, Ünal et al demonstrated that an increased IG% is an easy, rapid, and useful indicator for diagnosing acute necrotizing pancreatitis early (22). The mechanism by which IG, an inflammation marker, is so sensitive and specific for acute abdominal pathologies is still unclear. We could not obtain such a striking result for RA in our study. According to the ROC analysis, the IG level was not specific and sensitive for RA. However, any gold standard is not still accepted as an inflammatory marker for RA (23, 24). We believe that the IG level for RA can be used in the follow-up of disease severity rather than being sensitive and specific for the disease.

The cost of follow-up and treatment of RA patients is high (25). Therefore, it may be very wise to evaluate disease activity with a single hemogram tube. In addition, in units where laboratory services are not

sufficient, it may be considered to use the IG level to evaluate for disease activity in RA.

It is known that granulocytes have an important function in the pathophysiology of autoimmune diseases such as RA. The main role of granulocytes in pathophysiology is to secrete inflammatory cytokines and immunomodulatory molecules. Especially low-density granulocytes (LDG) secrete more cytokines than high density (HDG) ones (26). According to Wright et al., RA LDGs differ from RA neutrophils in function (26). They stated that the release degree of receptors for cytokines, especially tumor necrosis factor receptors (TNFRs), was lower in RA LDGs compared with RA neutrophils, and this caused a decrease in the response to tumor necrosis factor alfa (TNF- α) in culture. Determining the level of LDG requires a series of laborious and expensive molecular steps (26,27). However, Wright et al. emphasized that RA LDGs were representative of an immature population of neutrophils in the peripheral context. Therefore, IG levels in peripheral blood may be more important than we think for the disease characterized by increased TNF- α signaling and it may contribute to the explanation of the causes of the lack of response observed in anti-TNF therapy in some patients with RA. In addition, it may also be an indicative marker that will be used in cases where there is no response to anti-TNF therapy. We believe that our study, which is the first about IG levels in RA, will inspire future studies on this subject.

This study has several limitations. First, it was a retrospective, single-center study. More importantly, the DAS28 score could not be used. Since our study was designed retrospectively, sufficient data could not be obtained to calculate the DAS 28 score in the patient files. Despite this deficiency, we think the study will increase interest in studies on the use of IG levels in rheumatological diseases.

In conclusion,immature granulocyte level can be used as a laboratory parameter indicating disease activity in RA. Its most important advantages are being fast, easily available, and cost-effective. It can be considered to be used to evaluate disease activity in cases where other

laboratory parameters cannot be measured. The IG levels in peripheral blood indicating LDG level may be important in terms of prognosis and response to anti-TNF therapy. However, prospective controlled studies in patients with RA are needed. Despite its limitations, we believe that the study will draw attention to the level of IG in inflammatory joint diseases and will be a guiding pioneer for further studies.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Support and Acknowledgment: There is no funding source.

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: EÖ,SG; Analysis/Interpretation: EÖ,SG; Data Collection: EÖ,SG; Writer: EÖ,SG; Critical Review: EÖ,SG; Approver : EÖ,SG

Ethics Committee Approval: The ethics committee approval of the study was obtained from the Kastamonu University Clinical Research Ethics Committee (Date:08.09.2021 / Decision no: 2020-KAEK-143-108)

REFERENCES

1. Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards C, Therapy. Rheumatoid arthritis: the impact of mental health on disease: a narrative review. *Rheumatol Ther.* 2020;7(3):457-71.
2. Buzatu C, Moots R. Measuring disease activity and response to treatment in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(2):135-45.
3. Wolfe F, Cathey M. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18(9):1298-306.
4. Lv F, Song LJ, Li X. Combined measurement of multiple acute phase reactants to predict relapse of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(7):725-30.
5. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26.
6. Jain S, Gautam V, Naseem S, Sciences B. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(1):118-27.
7. Peng Y-F, Cao L, Zeng Y-H, Zhang Z-X, Chen D, Zhang Q, et al. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Open Med (Wars).* 2015;10(1):249-53.
8. Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İ. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1078-82.
9. Incir S, Calti HK, Palaoglu K. The role of immature granulocytes and inflammatory hemogram indices in the inflammation. *Int J Med Biochem* 2020;3(3):125-30.
10. Çiğri E, Gülten S, Yildiz E. The use of immature granulocyte and other complete blood count parameters in the diagnosis of transient tachypnea of the newborn. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;72,102960.
11. Karakulak S, Narcı H, Ayrik C, Erdoğan S, Üçbilek E. The prognostic value of immature granulocyte in patients with acute pancreatitis. *Am J Emerg Med.* 2021;44:203-7.
12. Ünal Y. A new and early marker in the diagnosis of acute complicated appendicitis: immature granulocytes. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24(5):434-9.
13. Shrivastava AK, Pandey AJJop, biochemistry. Inflammation and rheumatoid arthritis. *J Physiol Biochem.* 201;69(2):335-47.
14. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Dec;51 Suppl 6:vi5-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279.
15. Al-Ansari A, Hussein I. AB0150 Immature granulocytes level is a potential biomarker in peripheral enthesitis. In: *BMJ Publishing Group Ltd; Ann Rheum Dis:* 2019; 1533.
16. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers

- associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(7):731-5.
17. Farr M, Scott D, Constable T, Hawker R, Hawkins C, Stuart JJAotrd. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(5):545-9.
18. Cylwik B, Chrostek L, Gindzienska-Sieskiewicz E, Sierakowski S, Szmitkowski MJ Aims. Relationship between serum acute-phase proteins and high disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Adv Med Sci.* 2010;55(1):80-5.
19. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(8):1477-85.
20. Van Riel P, Renskers LJCER. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5 Suppl 101):S40-S44.
21. Nierhaus A, Klatter S, Linssen J, Eismann NM, Wichmann D, Hedke J, et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis-a prospective, observational study. *BMC Immunol.* 2013;14:1-8.
22. Ünal Y, Barlas AM, Surgery E. Role of increased immature granulocyte percentage in the early prediction of acute necrotizing pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(2):177-82.
23. Pincus T, Sokka T. Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(4):731-4.
24. Ward M. Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(5):884-95
25. Roodenrijs NM, Welsing PM, van der Goes MC, Tekstra J, Lafeber FP, Jacobs JW, et al. Healthcare utilization and economic burden of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a cost-of-illness study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(10):4681-90.
26. Wright HL, Makki FA, Moots RJ, Edwards SWJJolb. Low-density granulocytes: functionally distinct, immature neutrophils in rheumatoid arthritis with altered properties and defective TNF signaling. *J Leukoc Biol.* 2017;101(2):599-611.
27. Weinhage T, Kölsche T, Rieger-Fackeldey E, Schmitz R, Antoni A-C, Ahlmann M, et al. Cord Blood Low-Density Granulocytes Correspond to an Immature Granulocytic Subset with Low Expression of S100A12. *J Immunol.* 2020;205(1):56-66.

SEPTORİNOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA SPREADER GREFT KONULMASININ AMELİYATIN FONKSİYONEL VE ESTETİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

*The Effect of Spreader Graft Placement on the Functional and Aesthetic Results of the
Surgery in Patients Undergoing Septorhinoplasty*

Süheyla KANDEMİR¹  Ahmet Erim PAMUK² 

¹ Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, KBB Kliniği, KIRIKKALE/TÜRKİYE

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, ANKARA/TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Spreader greft konularak ve konulmadan septorinoplasti ameliyatı yapılan hastalarda, ameliyatın fonksiyonel ve estetik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada, 2018-2022 tarihleri arasında septorinoplasti ameliyatı yapılan 52 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar spreader greft konulanlar (Grup 1, n=30) ve spreader greft konulmayanlar (Grup 2, n=22) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların fonksiyonel ve estetik sonuçları ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası burun tıkanıklığı semptom değerlendirme ölçeği (NOSE), sinonazal sonuç testi-22 (SNOT-22) ve yüz görünümünden memnuniyet (FACE-Q) ölçeği ile değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her iki grupta da ameliyat sonrası NOSE ve SNOT-22 skorları, ameliyat öncesi skorlara kıyasla, anlamlı düzeyde düşük idi ($p<0.05$). FACE-Q skoru ise ameliyat sonrası skorları ameliyat öncesi skorlara göre anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, postoperatif NOSE ve SNOT-22 skorları spreader konulmayan grubun (grup 2) daha yüksekti. Postoperatif FACE-Q skoru ise spreader konulan grubun (grup 1) daha yüksekti.

Sonuç: Çalışmamızda, spreader greft konularak yapılan septorinoplasti ameliyatının hasta bazlı anket çalışmaları ile değerlendirildiğinde fonksiyonel ve estetik sonuçlarının spreader greft konulmadan yapılan ameliyata göre daha iyi olduğu sonucuna varıldı.

ABSTRACT

Objective: It is aimed to compare the functional and aesthetic results of the surgery in patients who underwent septorhinoplasty with and without a spreader graft.

Material and Methods: In the study, 52 patients who underwent septorhinoplasty between 2018 and 2022 were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups: those with spreader grafts (Group 1, n=30) and those without spreader grafts (Group 2, n=22). The functional and aesthetic results of the patients were evaluated with the nasal obstruction symptom rating scale (NOSE), the sinonasal outcome test-22 (SNOT-22) and the facial appearance satisfaction (FACE-Q) scale before the surgery and postoperatively.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of age and gender. Postoperative NOSE and SNOT-22 scores were significantly lower than preoperative scores in both groups ($p<0.05$). FACE-Q score, on the other hand, was significantly higher after surgery than preoperative scores ($p<0.05$). When the groups were compared with each other, postoperative NOSE and SNOT-22 scores were higher in the group without spreader (group 2). The postoperative FACE-Q score was higher in the spreader group (group 1).

Conclusion: In our study, it was concluded that the functional and aesthetic results of septorhinoplasty surgery performed with a spreader graft were better than the surgery performed without a spreader graft, when evaluated with patient-based questionnaire studies.

Anahtar Kelimeler: Burun, rinoplasti, spreader greft

Keywords: Nose, rhinoplasty, spreader graft



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, KBB Kliniği, KIRIKKALE/TÜRKİYE
Tel / Phone: +903182151000
Geliş Tarihi / Received: 06.12.2022

Dr. Süheyla KANDEMİR
E-posta / E-mail: dr.suheyla_bostan@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 24.01.2023

GİRİŞ

Burun yüz estetiği açısından en önemli organdır; bu nedenle, burnun daha iyi görünmesi için tarih boyunca sayısız cerrahi prosedür geliştirilmiştir. Septorinoplasti ameliyatı günümüzde yaygın olarak yapılan cerrahi bir işlemdir. Genellikle estetik kaygıları gidermek veya bozulmuş burun fonksiyonunu düzeltmek için yapılır.

Cerrah, septorinoplastinin istenen estetik ve fonksiyonel sonuçlarını elde etmek için bir dizi adımı başarıyla gerçekleştirmelidir. Orta çatı rekonstrüksiyonu ameliyatın önemli basamaklarından biridir. Bu rekonstrüksiyon için spreader greft, spreader flep, butterfly greft, upper lateral splay greft ve flaring sütürleri gibi çok çeşitli teknikler geliştirilmiştir (1). Fakat bugün halen en popüler yöntem, Sheen'in önerdiği spreader grefttir (2). Spreader greft nazal obstrüktif semptomların giderilmesinde internal nazal valv alanını genişleterek etkilidir. Ancak nazal dorsumda istenmeyen geniş görünüme de neden olmasıyla sıklıkla tartışılmaktadır. Bu nedenle de obstrüktif yakınmaları veya kozmetik sonuçları değerlendiren anketler ile birçok kez analiz edilmiştir (3).

Bu çalışmanın amacı septorinoplasti ameliyatında orta çatıda ve internal nazal valv bölgesinde hiçbir rekonstrüksiyon yapılmayan hastalarla, orta çatıya spreader greft konulmuş hastaların fonksiyonel ve estetik sonuçlarını burun tıkanıklığı semptom değerlendirme ölçeği (NOSE), sinonazal sonuç testi-22 (SNOT-22) ve yüz görünümünden memnuniyet (FACE-Q) anketleri ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2018-2022 yılları arasında spreader greft konularak septorinoplasti ameliyatı yapılan ve spreader greft konulmadan septorinoplasti ameliyatı yapılan 18-50 yaşları arasında hastalar dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif taranarak 2 grup oluşturuldu. Grup 1 spreader greft konulan, grup 2 spreader greft konulmayan gruptu. Her iki gruptaki hastaların dosyalarında olan demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), ameliyat süreleri, komplikasyonları, burnun fonksiyonel

ve estetik amaçla değerlendirilmesi için yapılabildiği dosyaya kaydedilen preoperatif ve postoperatif NOSE, SNOT-22 ve FACE-Q anket sonuçları not edildi. Revizyon septorinoplasti ameliyatı geçiren hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastanın burun görünümünü algılamasını değerlendirmek için FACE-Q burun memnuniyet ölçeği (10 madde) kullanıldı. Her madde, 0-4'lük beşli likert tipi bir ölçek kullanılarak derecelendirildi ve ardından yanıtlar 0-100 arasında bir puana dönüştürüldü, daha yüksek puanlar estetik sonuçlardan daha fazla memnuniyete işaret etmektedir (4). Nazal semptomlar NOSE ve SNOT-22 ölçeği kullanılarak değerlendirildi. NOSE ölçeği burun tıkanıklığının hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için yararlı bir ankettir. Ölçek, burun tıkanıklığının şiddetini beş semptomla ölçer. Her semptomun şiddeti, 0-4 arası beşli likert tipi bir ölçek kullanılarak derecelendirilir ve yanıtlar toplam 0-100 arası bir puana ölçeklendirilir (5). SNOT-22, burun akıntısı, hapşırma, burun tıkanıklığı, yorgunluk, koku veya tat duyusunda azalma ve uyku bozukluğu gibi semptomları içerir. Katılımcılar, her bir semptomun şiddetini, olası bir 0-110 puan aralığıyla, 0-5'lik altı noktalı likert tipi bir ölçekte derecelendirilir (6). Her üç skala (FACE-Q, NOSE ve SNOT-22) ameliyattan önce ve ameliyattan en az 6 ay sonra uygulandı.

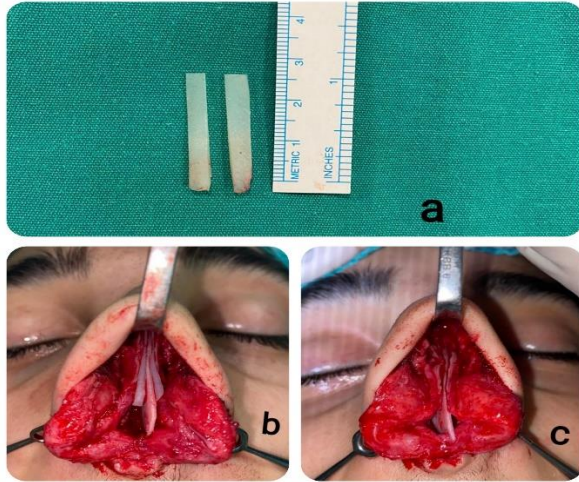
Etik kurul onayı Kırıkkale Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan (tarih: 08.06.2022, karar no:2022.05.27) alındı. Bu çalışma retrospektif dosya incelemesi olarak yapıldı, bu nedenle yazılı bilgilendirilmiş onam alınmadı. Çalışma Helsinki Bildirgesi kurallarına uygun olarak yapıldı.

Cerrahi teknik

Ameliyatlarda 2. basamak sağlık kuruluşunda bu çalışmada yer alan kulak burun boğaz cerrahisi tarafından yapıldı. Tüm hastalara hipotansif genel anestezi altında açık teknik septorinoplasti uygulandı (Resim 1). Başlangıçta 1/100.000 adrenalin (2 mL) ve %2 lidokain karışımı (Jetokain: Adeka AS, Samsun, Türkiye) nazal tipe, osteotomi hatlarını içerecek şekilde yan duvarlara ve dorsuma infiltre edildi. Tüm hastalarda Goodman transkolumellar ters V insizyonu kullanıldı. Nazal

dorsum, subperikondriyal ve subperiostal diseksiyonla ortaya çıkarıldı. Septuma ulaşmak için septum ile üst lateral kıkırdaklar arasında insizyon yapıldı ve septal flep eleve edildi. Septoplasti tamamlandıktan sonra kemik hump osteotom ve törpü kullanılarak rezeke edildi. Kıkırdak hump ise bistüri ve makas kullanılarak rezeke edildi. Lateral osteotomileri takiben açık çatı kapatıldı. Grup 1’de septum kıkırdağından kıkırdak greftler alındı. Sheen’in tanımladığı spreader greft tekniği için greft boyutları sıklıkla yaklaşık 20 mm uzunluk, 3-4 mm yükseklik, 2-3 mm kalınlık olarak önerilmektedir (Resim 1a) (2). Bu greftler iki taraflı olarak septum ile üst lateral kıkırdaklar arasında konuldu. Spreader greft 5.0 Polidioksanon (Ethicon PDS II, New Jersey, USA) mattress sütür ile sütüre edildi (Resim 1b).

Grup 2’de kıkırdak hump alındıktan sonra üst lateral kartilajlar ve septum kendi pozisyonunda kaldı. Birbirlerine sütüre edilmedi. Yani orta çatıya bir rekonstrüksiyon işlemi uygulanmadı (Resim 1c).



Resim 1. Açık teknik septorinoplasti ameliyatı

1a Spreader greft

1b Spreader greft konulan orta çatı (üst lateral kartilajlar ve septum arasında bilateral spreader greft) (Grup 1)

1c Rekonstrüksiyon yapılmayan orta çatı (üst lateral kartilajlar ve septum) (Grup 2).

Ardından her iki gruptaki tüm hastalara nazal tip plastide patolojiye uygun olarak çeşitli teknikler (tip greftleri ve sefalik rezeksiyon vb.) kullanıldı. Kolumellar strut grefti tüm hastalara yerleştirildi. Tüm

hastalara internal doyle splint ve eksternal nazal splint konuldu.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 25.0 versiyon (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Veri dağılımının normalliğini değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi ve normal dağılım parametreleri kullanıldı. Normal dağılmayan bağımlı parametrik değişkenleri karşılaştırmak için Wilcoxon testi kullanıldı. Parametrik olmayan bağımsız değişkenleri iki grupta karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 30 hasta spreader greft konulanlar (Grup 1) ve 22 hasta spreader greft konulmayanlar (Grup 2) olmak üzere toplamda 52 hasta dahil edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ameliyat süresi ve postoperatif anket değerlendirilmesinin yapıldığı ay açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Septorinoplasti operasyonu her iki grupta NOSE ve SNOT-22 skorlarını önemli ölçüde azalttı, FACE-Q skorunu ise önemli ölçüde artırdı.

Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında postoperatif değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 2). Grup 1 in postoperatif NOSE ve SNOT-22 skorları grup 2 den daha düşüktü. FACE-Q skoru ise postoperatif Grup 1 in daha yüksekti.

TARTIŞMA

Septorinoplasti ameliyatının her aşaması ayrı bir öneme sahiptir. Operasyonun fonksiyonel sonuçları nazal hava yolu pasajının valv yapıları ile ilişkilidir. Çoğunlukla fonksiyonel yakınmalara sebep olan deformiteler estetik yakınmalara da neden olmaktadır. Bu nedenle septorinoplasti ameliyatlarında fonksiyonel ve estetik görünüm hedeflerini birlikte planlamak gerekir.

İnternal nazal valv, nazal hava yolunun en dar kısmıdır ve bu alanı, üst lateral kıkırdağın kaudal kısmı ile nazal septal kıkırdak arasındaki açı oluşturur (7).

Tablo 1: Demografik ve klinik özellikler

	Grup 1 (Spreader var)	Grup 2 (Spreader yok)	<i>p</i>
Yaş, Median (Range)	22 (18-40)	25.5 (18-46)	0.071
Cinsiyet, Kadın/Erkek	19/11	14/8	0.982
Takip süresi, Ay, Mean ± SD	8.07±1.96	8.86±2.69	0.223
Ameliyat süresi, Saat, Mean ± SD	3.01±0.48	2.68±0.82	0.098

**p* < 0.05

Tablo 2: NOSE, SNOT-22 ve FACE-Q skorları

	Grup 1 (Spreader var) Median (range)	Grup 2 (Spreader yok) Median (range)	<i>p</i> ^a
Preoperatif			
NOSE	72.5 (0-100)	45 (0-90)	0.207
SNOT-22	35 (0-88)	31.5 (10-77)	0.553
FACE-Q	28.75 (25-65)	46.25 (25-85)	0.001*
Postoperatif			
NOSE	5 (0-45)	15 (0-90)	0.019*
SNOT-22	1 (0-22)	6.5 (0-69)	0.003*
FACE-Q	100 (60-100)	82.5 (52.5-100)	0.000*

^aMann-Whitney-U; **p* < 0.05

Septorinoplastide yaygın olarak kullanılan teknikler olan hump çıkarma ve osteotomiler nazal valv alanında daralmaya neden olabilir (8). Spreader greftler, nazal valv açısını çeşitli derecelerde başarı ile genişleterek nazal valv kollapsının tedavisinde faydalı bir rol oynamaktadır (9,10). Spreader greftlerin nazal valv fonksiyonundaki iyileşmenin yanı sıra estetik sonuçları da olumlu etkilediği bildirilmiştir (9,10).

Jang ve Sinha yaptıkları çalışmada septorinoplasti için spreader greft tekniğini kullanmışlar ve hastaların tamamının burun tıkanıklığı şikayeti olmaksızın estetik olarak hoş bir burun dorsal çizgisine sahip olduklarını bulmuşlardır (11). 2014 ve 2015 yıllarında yapılan başka çalışmalarda, spreader greft tekniğinin uyumlu dorsal çizgiye yol açtığını, internal nazal valvleri açtığını ve dorsal septum kıkırdaklarının eğriliğini düzelttiğini bildirdiler (12,13). Fuller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, spreader greftlerin nazal obstrüktif semptomları giderdiği, valv alanını olumlu yönde etkilediği ve bunun yanında çoğunlukla estetik açıdan negatif sonuçlar doğurmadığı bildirilmiştir (14). Pochat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise spreader greft kullanımının internal nazal

valv rekonstrüksiyonunda etkili olduğunu göstermişlerdir (15). Wagner ve Schraven tarafından yapılan bir çalışmada ise septorinoplasti ameliyatının daha iyi uzun dönem sonuçlarının elde edilmesinde spreader greftin önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir (16). Gruber ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, spreader greftin burnun orta üçte birinin rekonstrüksiyonunda standart bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (17).

Bizim çalışmamızda, spreader greft tekniği kullanılarak septorinoplasti ameliyatı olan grup ile orta çatıda rekonstrüksiyon yapılmayan grup fonksiyonel ve estetik olarak karşılaştırılmıştır. Spreader greft konulan grubun ameliyat sonrası fonksiyonel sonuçları değerlendiren NOSE ve SNOT-22 skorları spreadersiz gruba göre daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç bize spreader greft konulan grubun obstrüktif nazal semptomlarının daha iyi düzeldiği anlamına gelmektedir. FACE-Q skoru ile değerlendirilen estetik sonuç ise spreader greft konulan grubun ameliyat sonrası değeri spreadersiz gruptan daha yüksek bulunmuştur. Yani spreader greft konulması estetik görünümde memnuniyeti artırdığı anlamına gelmektedir.

Septorinoplastinin ters-v deformitesi, semer burun deformitesi ve nazal aç darlığı gibi komplikasyonları vardır. Bu komplikasyonları en aza indirmek amacıyla spreader greft, spreader flep, butterfly greft gibi çok çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Septorinoplasti ameliyatlarına yeni başlayan cerrahların genel olarak bizim çalışmamızda olduğu gibi orta çatıda rekonstrüksiyon yapmadıkları izlenmektedir. Bu çalışma sonucunda vurgulanması gereken önemli bir nokta da yeni septorinoplasti ameliyatlarına başlayan cerrahların özellikle orta çatıdan gereğinden fazla rezeksiyon yapmaması ve var olan yapıları spreader greftler ile destekleyerek septum ve üst lateral kıkırdakları güçlendirmesi önerilir.

Spreader greft tekniğinin özellikle oto-spreader greft tekniği ile karşılaştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Saedi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta nazal çatının çökmesini önlemek amacıyla yapılan ameliyatlarda spreader greft tekniğinin kullanılması, oto-spreader flep tekniği kullanımına göre daha fazla memnuniyet sağlamıştır (18). Hassanpour ve arkadaşları rinoplastide spreader greft ve oto-spreader flep tekniklerinin fonksiyonel ve estetik sonuçlarını karşılaştırmışlar ve her ikisinde de ameliyattan sonra hava yolu direnci seviyesinin ameliyat öncesine göre önemli ölçüde arttığını gözlemlemişlerdir. Ancak, bu konuda iki teknik arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirdiler (19). Sowder ve arkadaşları, spreader flep tekniğinin burun tıkanıklığı insidansını azaltmada spreader greft tekniği kadar etkili olduğunu bildirmiştir (20). Hussein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, spreader greft tekniğine göre internal nazal valvlerin genişliğini daha etkili bir şekilde artırabildiğinden, oto-spreader flep tekniğinin spreader greft tekniğinden daha yüksek etkinliğe sahip olduğunu bildirmiştir (21). Bu alanda daha önce yapılmış çalışmaların analizi, septorinoplastide spreader greft ve spreader flep tekniklerinin kullanımını karşılaştıran çalışmaların yetersiz olduğunu ve henüz karışık sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Özetle, bu çalışmalar her ikisinin de septorinoplasti yapmak için etkili teknikler olduğunu göstermektedir.

Mevcut çalışmanın çeşitli sınırlamaları vardır. Birincisi, spreader greftin septorinoplasti operasyonunun fonksiyonel ve estetik sonuçları üzerindeki etkilerini ortaya koyan çok sayıda çalışma vardır. İkinci olarak, hasta popülasyonumuz küçüktü ve geriye dönük çalışma olarak tasarlanmıştır. Ayrıca fonksiyonel ve estetik değerlendirme için subjektif derecelendirme ölçekleri kullanıldı.

Spreader greft konularak yapılan septorinoplasti ameliyatı, spreader greft konulmadan yapılan ameliyata kıyasla burun tıkanıklığını azaltan ve estetik sonuçları olumlu yönde etkileyen bir tekniktir. Sonuç olarak çalışmamız, spreader greftin orta çatı rekonstrüksiyonu için uygun bir teknik olduğunu vurgulamaktadır.

Çatışma Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir: SK, AEP; Analiz: SK, AEP; Veri sağlama: SK; Yazım: SK; Düzeltme: SK, AEP; Onay: SK, AEP

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Kırıkkale Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan (tarih: 08.06.2022, karar no:2022.05.27) alındı.

KAYNAKLAR

1. Apaydin F. Nasal valve surgery. Facial Plast Surg. 2011;27(2):179-91.
2. Sheen JH. Spreader graft: a method of reconstructing the roof of the middle nasal vault following rhinoplasty. Plast Reconstr Surg. 1984;73(2):230-9.
3. Fuller JC, Levesque PA, Lindsay RW. Assessment of the EuroQol 5-dimension questionnaire for detection of clinically significant global health-related quality-of-life improvement following functional septorhinoplasty. JAMA Facial Plast Surg. 2017;19(2):95-100.
4. Klassen AF, Cano SJ, East CA, Baker SB, Badia L, Schwitzer JA et al. Development and Psychometric Evaluation of the FACE-Q Scales for Patients

- Undergoing Rhinoplasty. *JAMA Facial Plast Surg.* 2016;18(1):27-35.
5. Karahatay S, Taşlı H, Karakoç Ö, Aydın Ü, Türker T. Reliability and validity of the Turkish Nose Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Turk J Med Sci.* 2018;48(2):212-6.
 6. Cakir Cetin A, Kumus O, Keskinoglu P, Sutay S, Ecevit MC. Turkish validation of the Sino-Nasal Outcome Test-22. *Clin Otolaryngol.* 2019;44(4):557-64.
 7. Marakami C (2004) Nasal valve collapse. *Ear Nose Throat J.* 2004;83(3):163-4.
 8. Pade J, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope.* 2008; 118(7):1260-4.
 9. Ingels KJ, Orhan KS, van Heerbeek N. The effect of spreader grafts on nasal dorsal width in patients with nasal valve insufficiency. *Arch Facial Plast Surg.* 2008;10(5):354-6.
 10. Faris C, Koury E, Kothari P, Frosh A. Functional rhinoplasty with batten and spreader grafts for correction of internal nasal valve incompetence. *Rhinology.* 2006;44(2):114-7.
 11. Jang YJ, Sinha V. Spreader graft in septo-rhinoplasty. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;59(2):100-2.
 12. Yankov D. Functional and aesthetic effects of spreader grafts technique in rhinoplasty. *Scr Sci Medica* 2014;46:68–73
 13. Goffart Y, Karelle S, Daele J. Free spreader grafts in rhinoplasty. *Eur J Plast Surg.* 2015;38(5):355-62.
 14. Fuller JC, Levesque PA, Lindsay RW. Analysis of Patient-Perceived Nasal Appearance Evaluations Following Functional Septorhinoplasty With Spreader Graft Placement. *JAMA Facial Plast Surg.* 2019;21(4):305-11.
 15. de Pochat VD, Alonso N, Mendes RR, Cunha MS, Menezes JV. Nasal patency after open rhinoplasty with spreader grafts. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 201;65(6):732-8.
 16. Wagner W, Schraven SP. Spreader grafts in septorhinoplasty. *Laryngorhinootologie.* 2011;90 (5):264-74.
 17. Gruber RP, Park E, Newman J, Berkowitz L, Oneal R. The spreader flap in primary rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(6):1903-10.
 18. Saedi B, Amali A, Gharavis V, Yekta BG, Most SP. Spreader flaps do not change early functional outcomes in reduction rhinoplasty: a randomized control trial. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(1):70-4.
 19. Hassanpour SE, Heidari A, Moosavizadeh SM, Tarahomi MR, Goljanian A, Tavakoli S. Comparison of aesthetic and functional outcomes of spreader graft and autospreader flap in rhinoplasty. *World J Plast Surg.* 2016;5(2):133-8.
 20. Sowder JC, Thomas AJ, Gonzalez CD, Limaye NS, Ward PD. Use of spreader flaps without dorsal hump reduction and the effect on nasal function. *JAMA Facial Plast Surg.* 2017;19(4):287-92.
 21. Hussein WK, Elwany S, Montaser M. Modified autospreader flap for nasal valve support: utilizing the spring effect of the upper lateral cartilage. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(2):497-504.

GEBELİKTE GEÇİRİLEN COVID-19 ENFEKSİYONUNUN NEONATAL MORBİDİTELER VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

The Effect of COVID-19 Infection During Pregnancy on Neonatal Morbidities and Mortality

Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU¹  Özge DOĞAN¹  Pelin PELİT¹  Murat ÇAĞAN² 
Sanem ÖZCAN²  Özgür ÖZYÜNCÜ²  Şule YİĞİT¹  Hasan Tolga ÇELİK¹ 

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan COVID-19 pandemisi, dünyada 670 milyondan fazla insanı etkilemiştir. Her yaş grubunda görülen hastalığın mortalite ve morbiditesi özellikle yaşlı nüfus, kronik hastalığı olanlar ve gebelerde daha fazla gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın amacı, pandemi sürecinde hastanemizde takip edilen ve doğum yapan, gebeliğinde COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş gebelerin maternal ve neonatal sonuçlarını-morbiditelerini incelemek ve COVID-19 geçirmemiş gebelerin sonuçları ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizde Nisan 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında izlenen ve çalışma şartlarını sağlayan gebelerin ve bebeklerin maternal-neonatal verileri dosya kayıtlarından alınarak, gebelikte COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen gebeler ve bebeklerinden oluşan ikili gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 2164 anne ve bebek çifti dahil edildi. Gebeliğinde COVID-19 geçirmiş (n=66) ve geçirmemiş olan anneler (n=2098) ve bebekleri arasında anne yaşı, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum haftası, cinsiyet, APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatma süreleri bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız henüz etiopatogenezi yeterince aydınlatılmamış olan COVID-19 enfeksiyonunun, maternal-neonatal risk ve hastalıkların üzerine etkisinin halen tam olarak bilinmediği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, yenidoğan, term, prematüre

ABSTRACT

Objective: The COVID-19 pandemic, which emerged in Wuhan, China has affected more than 670 million people in the world. The mortality and morbidity of Coronavirus which is seen in all age groups, has been observed more especially in the elderly population, those with chronic diseases and pregnant women. The aim of this study is to examine the morbidity and the maternal-neonatal outcomes of COVID-19 infection during pregnancy.

Material and Methods: The maternal-neonatal data of the pregnant women and babies who met the study criteria and were followed up in our hospital between April 2020 and June 2021, were obtained from file records. The dual groups of pregnant women who had and did not have COVID-19 infection during pregnancy and their babies were compared.

Results: A total of 2164 mother and infant couples were included in the study. No significant difference was found between mothers who had COVID-19 during pregnancy (n=66) and mothers who did not (n=2098) and their babies in terms of maternal age, delivery type, birth weight, birth week, gender, APGAR scores, and length of stay in the neonatal intensive care unit.

Conclusion: The results of our study is consistent with the idea that the effect of maternal COVID-19 infection on maternal-neonatal risk and diseases, is still unknown.

Keywords: COVID-19, newborn, term, premature



Yazışma Adresi / Correspondence:
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +905053350448
Geliş Tarihi / Received: 27.12.2022

Dr. Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU
E-posta / E-mail: aysetandircioglu@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 01.02.2023

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 yılı şubat ayında; 2019 yılı aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan salgın için, hastalığı COVID-19 (Coronavirüs hastalığı 2019), etken olan virüsü ise "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" olarak tanımlamıştır. Esas olarak damlacık yoluyla bulaşan hastalık dünya genelinde 670 milyondan fazla insanı etkilemiştir (1).

Her yaş grubunda görülen Coronavirüs'ün mortalite ve morbiditesi özellikle yaşlı nüfusta, kronik hastalığı olanlarda ve gebelerde daha fazla gözlenmiştir (2).

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından, doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu vaka sayısının, hamilelerde beklenenden fazla olduğu bildirilmiştir (2). Gebelerde hormonal ve fiziksel değişikliğe bağlı olarak solunumla ilgili sorunlar (havayolu mukozasında hiperemi, hipersekresyon, mukozal ödem ve frajilite buna bağlı öksürük, nefes darlığı) oluşabilmekte ve ayrıca pnömoniye yatkınlık artmaktadır. Diğer birçok viral etken gibi COVID-19'a bağlı pnömonilerin morbidite ve mortalitesi de artmaktadır. Gebelikte geçirilen pnömoniler, erken membran rüptürü, erken doğum, intrauterin fetal ölüm, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve neonatal ölüm gibi çeşitli olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkilidir (3). Bu sonuçlar, artan kalp hızı ve oksijen tüketimi, azalmış akciğer kapasitesi ve tromboembolik hastalık riskinin artması gibi gebelikteki fizyolojik değişikliklerle ilişkili olabilir. Gebeliğinde COVID-19 enfeksiyonu geçiren kadınlarda bu değişiklikler daha fazla olmakta, yoğun bakım ünitesine yatma gereksinimi olabilmektedir (4). Bu çalışmanın amacı, pandemi sürecinde hastanemizde takip edilen ve doğum yapan, gebeliğinde COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş gebelerin maternal ve neonatal sonuçlarını-morbiditelerini incelemek ve COVID-19 geçirmemiş gebelerin sonuçları ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz yerel etik kurul onayı (2021/12-51) alındıktan sonra, 01 Nisan 2020-30 Haziran 2021 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Erişkin

Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde izlenen, gebeliğinde COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş ve geçirmemiş annelerin ve bebeklerinin maternal ve neonatal sonuçları, retrospektif olarak dosya kayıtlarından ve hastane elektronik veri sisteminden edinildi. Maternal COVID-19 geçirme durumu, demografik özellikler-hastalıklar, bebeklerin doğum ağırlıkları, gebelik haftaları, cinsiyetleri, anne yaşı, doğum şekli, APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakıma yatma gereksinimleri ve neonatal veriler kaydedildi.

İstatistiksel analiz için "Statistical Package for Social Sciences version 28 (SPSS, Chicago, IL, USA)" kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma, ortanca (en düşük-en yüksek değer), yüzde ve oran ile ifade edildi. Değişkenler için Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım analizi yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için demografik değerlendirmelerde verilerin ortanca değeri ve en düşük - en yüksek değerleri yazıldı. İki grubun karşılaştırılması için nonparametrik Mann Whitney U testi uygulandı. Elde edilen sonuçlarda 0.05'den küçük p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, istenilen tüm verilere ulaşılabilen 2164 anne ve bebek çifti dahil edildi. Gebeliğinde PCR ile doğrulanmış COVID-19 geçirmiş anne sayısı 66, geçirmemiş olan anne sayısı 2098 idi. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve neonatal özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Anneleri gebeliğinde COVID-19 geçiren bebeklerden sadece beşi yenidoğan yoğun bakım ünitesine yattı, bu bebeklerin yatış endikasyonları, demografik özellikleri ve tanıları Tablo 2'de gösterildi. Çalışmamızda gebeliğin herhangi bir döneminde COVID-19 geçiren gebelerin bebeklerinden sadece beş tanesi yenidoğan ünitesinde yatmıştır. Bu bebekler prematürite (n=1), hipoksik iskemik ensefalopati (n=1), yenidoğanın geçici takipnesi (n=2), erken neonatal sepsis (n=1) tanıları ile izlendi.

Tablo 1: Demografik ve neonatal özellikler

Değişken	COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olan annelerin bebekleri (n=66)	COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş olan annelerin bebekleri (n=2098)	p
Doğum ağırlığı(g)	3110 gr (970-4100)	3200 (480-4850)	0.279
Doğum haftası	38 (28- 41)	38 (24- 42)	0.804
Cinsiyet (erkek)	32 (% 49)	1067 (%51)	0.076
Anne yaşı	31 (19- 44)	29 (17- 48)	0.068
Doğum şekli (Sezaryen)	47 (%71)	1540 (%73)	0.692
Apgar 1. Dakika	10 (9-10)	10 (2-10)	0.056
Apgar 5. Dakika	10 (9- 10)	10 (4-10)	0.363
YBÜ yatış	5 (%7.6)	299 (%14)	1

Tablo 2: Anneleri COVID-19 geçirmiş olan ve Yenidoğan YBÜ'ne yatan bebekler

	Bebek 1	Bebek 2	Bebek 3	Bebek 4	Bebek 5
Doğum haftası	28 hafta	38 hafta	35 hafta	37 hafta	37 hafta
Doğum ağırlığı (g)	970 gr	2600 gr	2850 gr	2300 gr	2700 gr
APGAR (1./5. Dk)	7/8	6/7	9/10	9/10	9/10
Cinsiyet	E	E	E	K	K
Yatış endikasyonu	Prematürite, Ağır BPD	Hipoksik iskemik ensefalopati	Yenidoğanın geçici takipnesi	Yenidoğanın geçici takipnesi	Erken neonatal sepsis
Solunum Desteği	CPAP	Entübe	CPAP	-	CPAP
Yatış süresi (gün)	32 gün	18 gün	1 gün	1 gün	6 gün
Taburcu/ Ex	Taburcu	Taburcu	Taburcu	Taburcu	Taburcu

BPD: Bronkopuloner displazi, CPAP: Continuous positive airway pressure

Gebelikte geçirilen anne hastalıkları değerlendirildi, gestasyonel diyabet ve hipotiroidi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Preeklampsi, COVID enfeksiyonu olmayan gebelerde daha fazla idi (Tablo 3)

TARTIŞMA

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilen COVID-19 ve etkileri ülkemizde de Mart 2020 itibariyle görülmeye başlandı, bu enfeksiyona ikincil ölümler ve hastane yatışları da giderek artan hızda gözlemlendi.

COVID-19 enfeksiyon hastalığı; ateş, burun akıntısı, öksürük, diyare, yoğun kas ağrısı, halsizlik gibi semptomların yanında ağır solunum yetmezliği, tromboz, ağır sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gibi hayatı tehdit eden bulgulara yol açabilir. Özellikle bağışıklık sisteminin zayıfladığı hastalarda, kronik hastalıkları olanlarda, yaşlı nüfusta daha ağır seyreden hastalığın gebe kadınlarda nasıl seyrettiğine dair veriler kısıtlıdır. Ancak, gebelikte immün tolerans mekanizmalarının etkisiyle zayıflayan bağışıklık sistemi nedeniyle genel olarak enfeksiyon hastalıklarının daha ağır seyredebildiği, hatta enfeksiyonlara bağlı ölüm riskinin artabildiği belirtilmiştir (2,5).

Çalışmamızda COVID-19 pandemisi sürecinde hastanemizde takip edilen ve doğum yapan, gebeliğinde COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş gebelerin maternal ve neonatal sonuçları ve morbiditeleri incelendi ve COVID-19 geçirmemiş gebelerin sonuçları ile karşılaştırıldı.

Tablo 3: Anne hastalıkları ve yenidoğan komplikasyonları

Değişken	COVID-19 (+) anne (n=66) (%)	COVID-19 geçirmeyen (n=2098) (%)	p
Annede Gestasyonel diyabet	6 (9)	159 (8)	0.649
Annede hipotroidi	7 (11)	234 (11)	0.882
Annede preeklampsi	0	19 (1)	0.043
RDS	1 (1.5)	65 (98.5)	0.924
İKK	1 (1.5)	65 (98.5)	0.243
NEK	0	5 (0.2)	0.691
SGA	2 (3)	131 (6.2)	
AGA	62 (94)	1855 (88.4)	0.826
LGA	2 (3)	112 (5.4)	

RDS: Respiratuvar distres sendromu İKK: İntrakraniyal kanama, NEK: Nekrotizan enterokolit, SGA: Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, AGA: Gebelik haftasıyla uyumlu doğum ağırlığı LGA: Gebelik haftasına göre fazla doğum ağırlığı

COVID-19 testi pozitif çıkan 1219 gebe hasta üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, ciddi hastalığı olanlarda, asemptomatik hastalara kıyasla sezaryen doğum, hipertansif hastalıklar ve erken doğum oranlarında artış görülmüştür (5). Çok uluslu bir kohort çalışmasında, COVID-19 enfeksiyonu geçiren gebelerin preeklampsi/ eklampsi için yüksek risk altında olduğu ve COVID-19 olmayan gebeliklere göre erken doğum oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (6).

COVID-19 enfeksiyonunun anjiyotensin reseptörleri üzerinden akciğer hasarına yol açtığı saptanmıştır, preeklampsi patogenezinde de suçlanan anjiyotensin reseptörleri sebebiyle COVID-19 geçiren gebelerde, preeklampsi şiddetinin artabileceği ya da preeklampsi gelişebileceği öngörülmüştür (7). Çalışmamızda COVID-19 geçiren 66 gebenin hiçbirisinde preeklampsi gözlenmedi. Aksine, COVID-19 geçirmeyen gebelerde preeklampsi sıklığı anlamlı olarak fazla saptandı. Araştırmalarda COVID-19 geçiren gebelerin plasenta patolojilerinde yaygın inflamasyon bulgularına rastlanmış olup, bu bulgunun neonatal etkileri net olarak bilinmemektedir (8). Annelerinde histopatolojik olarak koryoamniyonit saptanan bebeklerde fetal inflamatuvar yanıt (fetal sitokin yanıtı) nedeniyle başta santral sinir

sistemi ve akciğer olmak üzere tüm doku ve organlar ağır derecede etkilenebilmekte, çeşitli sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bunlar arasında erken doğum, periventriküler lökomalazi (uzun dönemde serebral palsi riski artar), bronkopulmoner displazi (BPD), intrakraniyal kanama (İKK), prematüre retinopatisi, patent duktus arteriyozus (PDA), ağır sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK) yer almaktadır. Gebeliğinin 12. haftasında COVID-19 geçiren bir annenin 28 haftalık doğan prematüre bebeğinde ağır enflamasyona ikincil bronkopulmoner displazi gözlemledik. Bebekteki enflamasyonu baskılayabilmek amacıyla umbilikal kord kaynaklı mezenkimal kök hücre tedavisi uyguladık. COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakımda yatan yetişkinlerde yapılan bir randomize kontrollü kök hücre tedavisi çalışmasında, kök hücre tedavisi uygulanan gruptaki hastaların ventilatörden ayrılma sürelerinin kısaldığı, tedavinin üçüncü gününde enflamasyon belirteçlerinin azaldığı gösterilmiştir (9). Fetüs ve yenidoğanlarda bağışıklık sistemi immatür olduğu kadar, enflamasyonun ve enflamasyona bağlı hasarın kontrol altına alınma becerisi de yetersizdir. Ayrıca, gebelikte ortaya çıkan ve fetal sitokin, inflamasyon yanıtına neden olan tüm ağır enfeksiyon hastalıkları, fetal-neonatal dönemde gelişimini sürdürmekte olan hemen hemen tüm doku ve organlarda ağır hasara neden olabilir. COVID-19 hastalığında da inflamasyonun rolü ve yaptığı ağır hasar yetişkin çalışmalarında gösterilmiştir. COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti kişisel bağışıklık yanıtına ve altta yatan hastalıklara bağlı olarak kişiden kişiye değişebilmektedir. Ancak, deksametazon gibi steroidlerin erken dönemde verilmesinin tedavide faydalı olduğunun; organ hasarını, morbidite ve mortalite riskini azalttığına gösterilmesi, COVID-19 enfeksiyonunun ağır bir inflamasyon yanıtı ve buna bağlı olarak ağır doku hasarı yaptığı görüşünü desteklemektedir (7,10). Çalışmamızda, COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen annelerin bebekleri karşılaştırıldığında, respiratuvar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK) veya intrakraniyal kanama (İKK) tanılarında iki grup arasında fark

olmadığı saptandı. Türk Neonatoloji Derneği'nin yaptığı ve 176 yenidoğanı içeren çok merkezli NEO-COVID-19 çalışmasında, COVID-19 nedeniyle hastane yatışı gereken yenidoğanlarda akciğer enfeksiyonunun ağır seyrettiği ve ventilatör desteği ihtiyacının arttığı, ayrıca miyokardit riskinin artabildiği bildirilmiştir (11). Bazı çalışmalarda COVID-19'un gebelerde ve yenidoğanlarda seyri ağır olmadığı, buna karşın gebeliğinde ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren ya da doğum esnasında COVID-19 enfeksiyonu ağır seyreden gebelerin bebeklerinde de yenidoğan döneminde ağır respiratuvar sorunlar gözlemlendiği bildirilmiştir (12). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Anneler ve Bebeklere Yönelik Acil Tehditler Ağı'ndan (Emerging Threats to Mothers and Babies Network) alınan veriler, ileri yaş ve obezite, kronik akciğer hastalığı, kronik hipertansiyon ve pregestasyonel diyabet gibi altta yatan tıbbi sorunların, gebelikte daha şiddetli COVID-19 geçirilmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (13). Bizim çalışmamızda COVID-19 geçiren annelerin gebelik sırasında, eşlik eden herhangi bir hastalıkları yoktu, bebeklerinde de yoğun bakım yatışı ya da morbiditeler bakımından kontrol grubuna göre fark saptanmadı. Melekoğlu ve arkadaşlarının yaptığı, doğum esnasında veya doğumdan önceki son 14 günde COVID-19 tanısı alan gebeler ve bebeklerinin değerlendirildiği çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde COVID-19 geçiren annelerin bebeklerinde COVID-19 geçirmeyen annelerin bebeklerine göre prematürite açısından fark saptanmamıştır (14).

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı ile eşlik eden diğer hastalıklar bakımından, enfeksiyon ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Toplam 2944 gebenin alındığı ve 74'ünün COVID-19 pozitif olduğu bir çalışmada, COVID-19 geçiren grup ile kontrol grubu arasında, bebeklerin yoğun bakım yatışı ya da prematüre doğum bakımından fark saptanmamıştır (15). İngiltere'de yapılan çok merkezli bir çalışmada COVID-19 geçiren gebelerde prematüre doğum ve anne karnında ölüm oranı COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen gebelere göre artmıştır, gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA)

bakımından fark saptanmamıştır (16). Bizim çalışmamızda da her iki grup arasında SGA açısından fark yoktu.

COVID-19 pandemisi tüm dünyada ölüme ve kalıcı hastalık/sakatlıklara yol açmıştır. Bağışıklık sisteminin zayıf olduğu gebelerde ve yenidoğanlarda mortalite ve morbiditenin arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda COVID-19 geçiren gebelerin bebeklerinde erken doğum, haftasına göre küçük doğum, prematürite sorunları, yoğun bakım yatışı kontrol grubuna benzer idi.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları, gebelerin semptomları ve klinik ağırlıklarına göre ayıramamış olmaları ve kontrol grubunun geçirdiği COVID-19 dışı enfeksiyon ataklarının dışlanamamış olmasıdır. Bunun dışında COVID-19 geçiren gebe sayısının az olması da bir diğer kısıtlılıktır.

Çalışmamızın sonucunda gebelikte COVID-19 enfeksiyonu geçirmenin gebelik sürecine ve perinatal dönemde yenidoğan üzerine önemli bir etkisi olduğunu gösteremedik. Çalışmada gebelikte enfeksiyon geçiren vaka sayımızın az olması bu sonucu etkilemiş olabileceği gibi, gebelikte enfeksiyon geçirmediğini söyleyen annelerin, COVID-19 enfeksiyonunu hafif (subklinik) geçirmiş olanları olabilir. Bu nedenle daha geniş vaka serilerinin çalışılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Çatışma Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir: ÜAT, HTÇ, ŞY, ÖÖ; Analiz: ÜAT, HTÇ, MÇ; Veri sağlama: ÖD, PP, SÖ, MÇ; Yazım: ÜAT, HTÇ, ŞY, ÖÖ, ÖD, PP, SÖ, MÇ; Düzeltme: ÜAT, MÇ, ÖÖ; Onay: ÜAT, HTÇ, ŞY, ÖÖ, ÖD, PP, SÖ, MÇ.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Hacettepe Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan (tarih: 15/6/2021 karar no: 2021/12-51) alındı.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-mediabriefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (12- 03-2020)
2. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;26;69(25):769-75.
3. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):853-7.
4. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Vivanti AJ, Shehata N, et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):164852.
5. Metz TD., Clifton RG. Hughes BL. Sandoval G, Saade GR, Grobman WA et al; for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021;137(4):571-80.
6. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-26
7. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(5):e13306.
8. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99(7):823-29.
9. Shu L, Niu C, Li R, Huang T, Wang Y, Huang M, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):361.
10. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572
11. Akin IM, Kanburoglu MK, Tayman C, Oncel MY, Imdadoglu T, Dilek M et al. Neo-Covid Study Group. Epidemiologic and clinical characteristics of neonates with late-onset COVID-19: 1-year data of Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr.* 2022;181(5):1933-42.
12. Angelidou A, Sullivan K, Melvin PR, Shui JE, Goldfarb IT, Bartolome R et al. Association of Maternal Perinatal SARS-CoV-2 Infection With Neonatal Outcomes During the COVID-19 Pandemic in Massachusetts. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e217523.
13. Galang RR, Newton SM, Woodworth KR, Griffin I, Oduyebo T, Sancken CL et al. Risk factors for illness severity among pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection—Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network, 22 state, local, and territorial health departments. *Clin Infect Dis.* 2021;73(Suppl 1): S17–23.
14. Melekoglu NA, Ozdemir H, Yasar S. Neonatal Outcomes of Pregnant Women With Confirmed Coronavirus Disease 2019: One-Year Experience of a Tertiary Care Center. *Clin Pediatr (Phila).* 2022;61(2):177-83.
15. Sunder A, Varghese B, Darwish B, Shaikho N, Rashid M. Impacts and effects of COVID-19 infection in pregnancy. *Saudi Med J.* 2022;43(1):67-74.
16. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):522.e1-522.e11.

ANXIETY AND DEPRESSION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A STUDY INCLUDING NERVE CONDUCTION STUDY AND NEUROPATHIC PAIN

Tip 2 Diabetes Mellitusta Anksiyete ve Depresyon: Sinir İletim Çalışması ve Nöropatik Ağrıyı İçeren Bir Çalışma

Şencan BUTURAK¹  Halit FİDANCI¹  Mehmet YILDIZ¹  Zülfikar ARLIER¹ 

¹ University of Health Sciences, Adana City Training and Research Hospital, Dept of Neurology, ADANA, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: It is known that neuropathy, neuropathic pain and psychiatric disorders are associated with diabetes mellitus (DM). It was aimed to find out whether there is a relationship between nerve conduction study findings, neuropathic pain, depression and anxiety.

Material and Methods: Type 2 DM patients that applied to our clinical neurophysiology laboratory between September 2021 and January 2022 were included in this study. Median, ulnar, sural, peroneal and posterior tibial nerve conduction studies were performed on the patients. Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4) was applied to the patients to evaluate neuropathic pain. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was applied to the patients. Anxiety (HADS-A) and depression (HADS-S) scores, which are the two subsections of HADS, were included in the analysis.

Results: Forty DM patients (27 males, 13 females) were included in the study. The mean age of the patients was 57.9±12.7 (min-max 23-83) years. The number of patients with neuropathic pain, polyneuropathy according to neurophysiological findings, abnormal HADS-A and HADS-D scores were 32 (80%), 23 (58%), 17 (43%), and 24 (60%), respectively. Neuropathic pain was present in 22 (96%) and 10 (59%) of the patients with and without polyneuropathy, respectively. Neuropathic pain was found in 22 (92%) patients with depression and 16 (63%) patients without depression (p=0.046). Among patients with neuropathic pain, compound nerve action potential amplitudes of median, ulnar and sural nerves were lower than those without neuropathic pain (p=0.011, p=0.027, p<0.001).

Conclusion: In this study, it was revealed that neuropathic pain, depression and anxiety can be seen in Type 2 DM patients. In addition, this study showed a relationship between sensory nerve conduction studies and neuropathic pain. It was also concluded that neuropathic pain was more common in DM patients with depression than in patients without depression.

Keywords: Anxiety, depression, diabetes mellitus, nerve conduction study, neuropathic pain

Amaç: Nöropati, nöropatik ağrı ve psikiyatrik bozuklukların diabetes mellitus (DM) ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sinir iletim çalışması bulguları ile nöropatik ağrı, depresyon ve anksiyete arasında bir ilişki olup olmadığının ortaya çıkarılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya Eylül 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında klinik nörofizyoloji laboratuvarımıza başvuran Tip 2 DM hastaları dahil edildi. Hastalara median, ulnar, sural, peroneal ve posterior tibial sinir iletim çalışmaları yapıldı. Hastalara nöropatik ağrıyı değerlendirmek için 4 Soru nöropatik ağrı anketi (DN4) uygulandı. Hastalara Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) uygulandı. HADS'in iki alt bölümü olan anksiyete (HADS-A) ve depresyon (HADS-D) puanları analizlere dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya 40 DM hastası (27 erkek, 13 kadın) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 57.9±12.7 (min-maks 23-83) yıl idi. Nöropatik ağrısı olan, nörofizyolojik bulgulara göre polinöropatisi olan, HADS-A ve HADS-D skorları anormal olan hasta sayısı sırasıyla 32 (%80), 23 (%58), 17 (%43) ve 24 (%60) idi. Nöropatik ağrı, polinöropatisi olan ve olmayan sırasıyla 22 (%96) ve 10 (%59) hastada mevcuttu. Depresyonu olan 22 (%92) hastada ve depresyonu olmayan 16 (%63) hastada nöropatik ağrı saptandı (p=0.046). Nöropatik ağrısı olan hastalarda median, ulnar ve sural sinirlerin bileşik sinir aksiyon potansiyeli amplitüdüleri nöropatik ağrısı olmayanlara göre daha düşüktü (p=0.011, p=0.027, p<0.001).

Sonuç: Bu çalışmada Tip 2 DM hastalarında nöropatik ağrı, depresyon ve anksiyetenin görülebileceği ortaya konmuştur. Ek olarak bu çalışma, duyu sinir iletim çalışmaları ve nöropatik ağrı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca nöropatik ağrının depresyonu olan DM hastalarda, depresyonu olmayan DM hastalarına göre daha yaygın olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, depresyon, diabetes mellitus, sinir iletim çalışması, nöropatik ağrı



Correspondence / Yazışma Adresi:

University of Health Sciences, Adana City Training and Research Hospital, Dept of Neurology, ADANA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905533978308

Received / Geliş Tarihi: 08.05.2022

Dr. Halit FİDANCI

E-mail / E-posta: dr.halitfidanci@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 02.03.2023

INTRODUCTION

Neuropathy is one of the complications of diabetes mellitus (DM) (1,2). Nerve conduction studies have a key role in the diagnosis of neuropathy in DM, in revealing the type of neuropathy (3). It can be in the form of mononeuropathy such as carpal tunnel syndrome, or it can progress with length-dependent polyneuropathy. Therefore, patients may experience hypoesthesia and muscle weakness. Moreover, patients may develop neuropathic pain. For all these reasons, the daily activities of the patients may be restricted (1,4).

Diabetic polyneuropathy can be seen in up to 50% and neuropathic pain in up to 30% of type 2 DM (1-4). Neuropathic pain can be very severe in some patients and may lead to disorders such as depression or poor sleep in DM patients (2,5). Psychiatric disorders are also reported to be comorbid with DM (2,5-9). Some studies have revealed that there may be a relationship between neuropsychiatric disorders such as depression or anxiety and DM (2,5-9). In this study, it was aimed to find out whether there is a relationship between anxiety, depression, neuropathic pain, and nerve conduction study findings.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Subjects

Ethical approval of the study was given by the Ethics Committee of the University of Health Sciences Adana City Training and Research Hospital (number 104/1903, 2022).

Type 2 DM patients over the age of 18 who applied to the Clinical Neurophysiology Laboratory of Health Sciences University Adana City Training and Research Hospital between September 2021 and January 2022 were included in this retrospective study. The diagnosis of DM was made as previously suggested (10). Before the treatment was given for DM, the fasting blood glucose value should be >126 mg/dl. Patients with DM were excluded from the study if they had the following characteristics: 1) Presence of a condition that may cause neuropathy or neuropathic pain, such as

radiculopathy or plexopathy 2) neurodegenerative disease 3) Receiving treatment for psychiatric disorders or neuropathic pain. If the clinical and electrodiagnostic features were compatible with polyneuropathy, the patient was considered to have DM-related polyneuropathy. For polyneuropathy due to DM, the patient should have the following clinical features (11,12): 1) Absence or decrease in deep tendon reflexes 2) Presence of sensory abnormality in neurological examination. Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4) consisting of 10 items, which has two subgroups, Patient Interview and Patient Examination, were applied to all patients for neuropathic pain, the cut-off value was accepted as four (13). In addition, anxiety and depression in patients were evaluated with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Scores of HADS-Anxiety (HADS-A) and HADS-Depression (HADS-D) subgroups were considered abnormal if they were >10 and >7, respectively (14). Ethical approval of the study was given by the Ethics Committee of the University of Health Sciences Adana City Training and Research Hospital (number 104/1903, 2022).

Nerve Conduction Study

Cadwell Sierra Summit EMG unit (Cadwell Laboratories, Kennewick, Washington, USA) was used for nerve conduction study. Nerve conduction study was performed using previously suggested methods (15-17). Nerve conduction study was performed if the temperature of the extremities was above 32 degrees, otherwise cold extremities were warmed. Superficial electrodes were used for stimulation and recording. Low-high band filters for motor and sensory nerve conduction studies were set to 20 Hz - 10 kHz and 20 Hz - 2 kHz, respectively. Nerve conduction studies were performed on both lower extremities and one upper extremity of the patients. Median, ulnar, posterior tibial, peroneal and sural nerve conduction studies were performed. Findings from an upper and lower extremity nerve conduction studies were used for group comparisons and correlation analysis. Both compound

nerve action potential (CNAP) and compound muscle action potential (CMAP) amplitudes were calculated by measuring peak to peak. Sensory nerve conduction studies were performed antidromically. Peak latency was used for sensory nerve conduction velocity. Previously recommended reference values were used for the reference values for the nerve conduction study. In case of abnormality of both sural nerve CNAP and posterior tibial nerve CMAP, it was considered as polyneuropathy according to the electrodiagnostic features (11).

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as frequency and percentage, and numerical variables were expressed as mean standard deviation, median, and min-max. Pearson's Chi-square and Fisher's exact tests were used to compare categorical data. Numerical variables were compared between groups using the Mann-Whitney U test. Correlation analysis was performed with Spearman correlation test. If $P < 0.05$, it was considered statistically significant. SPSS 22.0 was used for statistical analysis.

RESULTS

Forty DM patients (27 males, 13 females) were included in the study. The mean age of the patients was 57.9 ± 12.7 (min-max 23-83) years. The mean duration of DM of the patients was 13.8 ± 8.2 (min-max 1-30) years. The mean height, weight and body mass index (BMI) of the patients were 168.7 ± 7.3 (min-max 155-185) cm, 81.7 ± 16.5 (min-max 55-125) kg and 28.7 ± 5.6 (min-max 19.9-45.2) kg/m^2 , respectively. Eighteen of the patients were using oral antidiabetic drugs, two were using insulin, and twenty were using both oral antidiabetic drugs and insulin.

According to nerve conduction study findings, 23 (58%) of the patients had polyneuropathy. Nerve conduction study findings of the patients are shown in Table 1.

The mean DN4 score of the patients was 6.7 ± 2.4 (min-max 1-10). According to DN4 scores, 32 (80%) of the patients had neuropathic pain. The mean HADS-A and HADS-D scores of the patients were 9.8 ± 5.0 (min-max

0-20) and 9.0 ± 4.3 (min-max 0-19), respectively. The number of patients with abnormalities in HADS-A and HADS-D were 17 (43%) and 24 (60%), respectively. Figure 1 shows the comparison of polyneuropathy, HADS-A and HADS-D scores between groups with and without neuropathic pain. According to HADS-A, 10 (59%) of 17 patients with anxiety and 13 (57%) of 23 patients without anxiety had polyneuropathy ($p=0.894$). According to HADS-D, polyneuropathy was found in 15 (63%) of 24 patients with depression and in eight (50%) of 16 patients without depression ($p=0.433$). Comparison of nerve conduction study findings between patients with and without neuropathic pain, and patients with and without anxiety and depression according to HADS is shown in Table 2. Table 3 shows the correlation between DN4, HADS, nerve conduction study findings and clinical features.

Figure 2 shows the correlation between DN4 score and sural nerve CNAP amplitude. The number of patients with neuropathic pain, anxiety and depression was not statistically different between the group using oral antidiabetic drug or insulin for DM and the group using both insulin and oral antidiabetic drugs ($p=0.235$, $p=0.749$, $p=0.197$). While 8 (40%) of 20 patients using oral antidiabetic drug or insulin for DM had polyneuropathy, 15 (75%) of 20 patients using both oral antidiabetic drugs and insulin for DM had polyneuropathy ($p=0.025$).

DISCUSSION

In this study, the relationship between depression, anxiety, nerve conduction study and neuropathic pain in type 2 DM was investigated. Depression was present in 60% of type 2 DM patients, and neuropathic pain was more common in patients with depression. Also, unlike motor nerve conduction studies, a relationship was found between sensory nerve conduction studies and neuropathic pain.

Neuropathy is one of the important complications of DM. Patients may develop symptoms ranging from painless paresthesias to very severe pain. These pains can limit the patients' activities of daily living (1,4). In

this current study, abnormalities in nerve conduction study and HADS-D scores were found more in DM patients with neuropathic pain than in DM patients

without neuropathic pain. This may be explained by the fact that routine nerve conduction study can evaluate myelinated large nerve fibers (11,18).

Table 1: Nerve conduction study findings of the patients

Nerve conduction studies	Mean±SD (median)	Min-Max
Sensory nerve conduction studies		
Median nerve CNAP amp. (µV) (n=40)	15.3±14 (12.8)	0-56.5
Median NCV across 2 nd finger-wrist segment (m/s) (n=33)	34±5.6 (34)	24-48
Ulnar nerve CNAP amp. (µV) (n=40)	15.6±13.1 (14.7)	0-62.2
Ulnar NCV across 5 th finger-wrist segment (n=36)	36.3±6.3 (36.5)	25-50
Sural nerve CNAP amp. (µV) (n=40)	6.4±8.8 (0)	0-35.4
Sural NCV (m/s) (n=22)	43.4±7.3 (43)	30±57
Motor nerve conduction studies		
Median CMAP amp. (mV) (n=40)	10±4.2 (9.6)	1.1-19.2
Median NCV across wrist-elbow segment (m/s) (n=40)	51±7.6 (51.5)	36-66
Ulnar CMAP amp. (mV) (n=40)	11.8±3.6 (12.1)	2.3-20.5
Ulnar NCV across wrist-elbow segment (m/s) (n=40)	54.4±9.1 (53)	33-78
Peroneal CMAP amp. (mV) (n=40)	3.8±4.3 (3.1)	0-18.8
Peroneal NCV across ankle-below fibular head (m/s) (n=26)	42.8±9.6 (41.5)	29-62
Posterior tibial CMAP amp. (mV) (n=40)	4.4±4.8 (2.3)	0-19.4
Posterior tibial NCV across ankle-plliteal fossa (m/s) (n=34)	37.3±5.9 (37.3)	28.0-53

amp: Amplitude; CMAP: Compound muscle action potential; CNAP: Compound nerve action potential, NCV: Nerve conduction velocity, SD: Standard deviation.

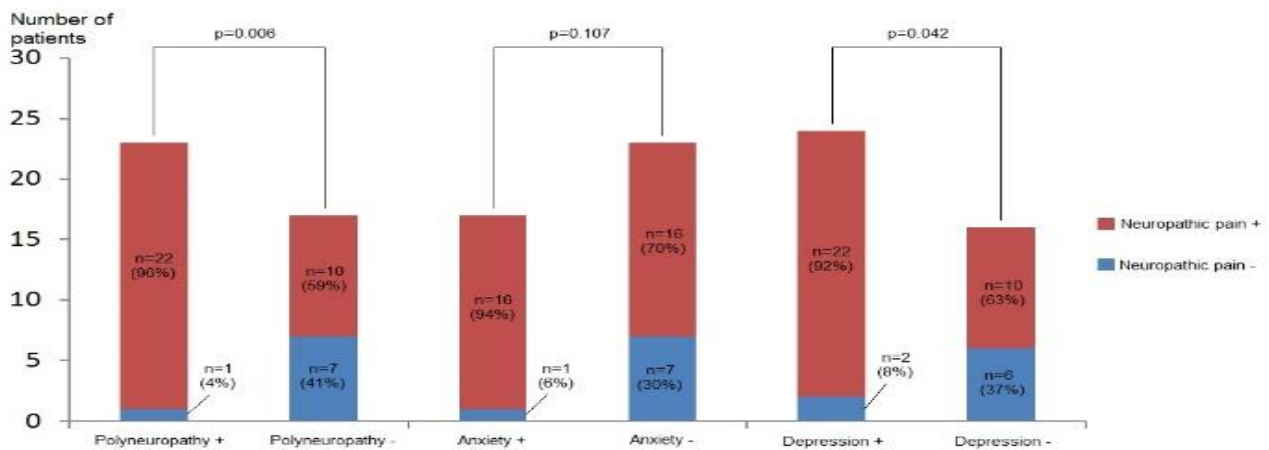


Figure 1: Comparison of the number of patients with polyneuropathy/anxiety/depression between DM patients with and without neuropathic pain

Table 2: Comparison of nerve conduction study findings between patients with and without neuropathic pain, and patients with and without anxiety and depression

NCSs	NP +	NP -	P value	HADS-A +	HADS-A -	P	HADS-D +	HADS-D -	P
	(mean±SD)	(mean±SD)		(mean±SD)	(mean±SD)		(mean±SD)	(mean±SD)	
Sensory NCSs									
Median CNAP amp. (µV) (n=40)	12.6±12.4	15.3±14.0	0.011*	15.3±16.0	15.3±14.0	0.794	15.6±16.2	15.3±14.0	0.729
Median NCV (m/s) (n=33)	33.7±4.8	34.0±5.6	0.800	34.8±5.5	34.0±5.6	0.293	34.0±5.4	34.0±5.6	0.799
Ulnar CNAP amp. (µV) (n=40)	13.4±11.6	15.6±13.1	0.027*	13.9±12.1	15.6±13.1	0.622	14.9±13.3	15.6±13.1	0.456
Ulnar NCV (m/s) (n=36)	35.2±6.5	36.3±6.3	0.030	36.7±6.4	36.3±6.3	0.673	35.7±6.9	36.3±6.3	0.416
Sural CNAP amp. (µV) (n=40)	3.8±6.5	6.4±8.9	<0.001*	4.9±7.6	6.4±8.8	0.369	5.6±9.1	6.4±8.8	0.311
Sural NCV (m/s) (n=22)	43.2±43.4	43.4±7.3	0.929	44.8±6.7	43.4±7.3	0.637	42.0±6.9	43.4±7.3	0.328
Motor nerve conduction studies									
Median nerve CMAP amp. (mV) (n=40)	10.5±4.3	10.0±4.2	0.257	9.8±4.4	10.0±4.2	0.632	10.0±4.3	10.0±4.2	0.912
Median NCV (m/s) (n=40)	50.3±7.9	51.0±7.6	0.264	51.8±8.4	51.0±7.6	0.443	50.1±7.3	51.0±7.6	0.525
Ulnar nerve CMAP amp. (mV) (n=40)	11.4±3.7	11.8±3.6	0.361	11.8±2.9	11.8±3.6	0.989	11.8±3.6	11.8±3.6	0.978
Ulnar NCV (m/s) (n=40)	53.9±9.6	54.4±9.1	0.360	55.2±10.9	54.4±9.1	0.622	54.3±9.9	54.4±9.1	0.846
Peroneal CMAP amp. (mV) (n=40)	3.4±4.3	3.8±4.3	0.102	3.3±3.3	3.8±4.3	0.867	4.5±5.1	3.8±4.3	0.634
Peroneal NCV (m/s) (n=26)	42.1±10.0	42.8±9.6	0.411	44.9±9.6	42.8±9.6	0.342	43.5±9.4	42.8±9.6	0.662
PT nerve CMAP amp. (mV) (n=40)	3.6±4.1	4.4±4.8	0.040*	3.3±4.2	4.4±4.8	0.319	4.4±5.4	4.4±4.8	0.648
PT NCV (m/s) (n=34)	36.5±6.2	37.3±5.9	0.143	35.8±7.5	37.3±5.9	0.342	36.6±6.7	37.3±5.9	0.334

amp: Amplitude, CMAP: Compound muscle action potential, CNAP: Compound nerve action potential, HADS: Hospital anxiety and depression scale, HADS-A: HADS-Anxiety, HADS-D: HADS-Depression, PT: Posterior tibial, NCV: Nerve conduction velocity, NP: Neuropathic pain, SD: Standard deviation. *: p<0.05.

Table 3: Correlation between clinical features, electrodiagnostic findings, DN4 and HADS scores

Clinical and electrodiagnostic features	HADS-A score	HADS-D score	DN4 score
Age (years)	p=0.487 r=-0.113	p=0.545 r=-0.099	p=0.522r=0.104
Duration of DM	p=0.571 r=-0.092	p=0.776 r=0.047	p=0.468 r=0.118
BMI	p=0.919 r=0.017	p=0.172 r=0.220	p=0.172 r=0.220
Median nerve CNAP amp./SNCV	p=0.887 r=-0.023 / p=0.196 r=0.231	p=0.638 r=-0.077/ p=0.925 r=-0.017	p=0.001* r=-0.488 / p= 0.571 r=-0.102
Ulnar nerve CNAP amp./SNCV	p=0.964 r=0.007 / p=0.705 r=0.065	p=0.377r=-0.143 / p=0.924 r=-0.017	p=0.032* r=-0.340 / p=0.311r=-0.174
Sural nerve CNAP amp./SNCV	p=0.757r=-0.050 / p=0.728 r=-0,088	p=0.262 r=-0.182=/ p=0.335 r=-0.241	p=0.002* r=-0.474/p=0.619 r=0.126
Median nerve CMAP amp./MNCV	p=0.983 r=0.004 / p=0.395 r=0.138	p=0.762 r=0.049/p= 0.248r=-0.187	p=0.110 r=0.257 / p=0.110 r=-0.257
Ulnar nerve CMAP amp./MNCV	p=0.416 r=0.132 / p=0.501 r=0.110	p=0.394 r=-0.138 / p= 0.397r=-0.138	p= 0.733 r=-0.056 / p=0.453 r=-0.122
Peroneal nerve CMAP amp./MNCV	p=0.712 r=0.065 / p=0.242 r=0.238	p=0.412 r=-0.143 / p=0.995 r=-0.001	p=0.075 r=-0.305 / p=0.479 r=-0.145
PT CMAP amp./MNCV	p=0.533r=-0,116 / p=0.127r=-0.314	p=0.356 r=-0.172 / p=0.342 r=-0.198	p=0.303 r=-0.191 / p=0.208 r=-0.261

amp: Amplitude, BMI: Body mass index, CMAP: Compound muscle action potential, CNAP: Compound nerve action potential, DM: Diabetes mellitus, DN4: Douleur neuropathique 4 questions, HADS: Hospital anxiety and depression scale, HADS-A: HADS-Anxiety, HADS-D: HADS-Depression, PT: Posterior tibial, MNCV: Motor nerve conduction velocity, SNCV: Sensory nerve conduction velocity. *: p<0.05.

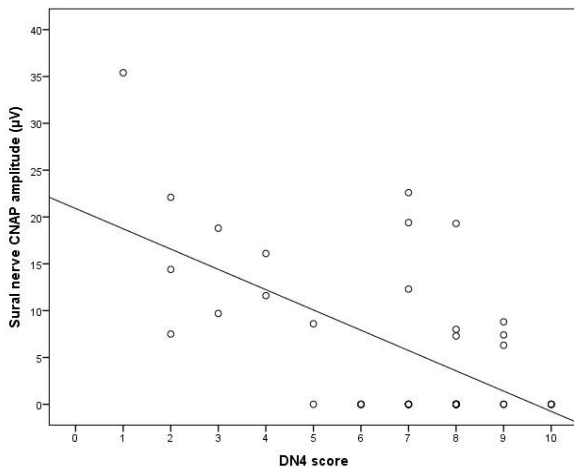


Figure 2: Correlation between DN4 score and sural nerve CNAP amplitude.

CNAP: compound nerve action potential; DN4: Douleur Neuropathique 4 Questions.

When myelinated large nerve fibers are affected, small nerve fibers known to be associated with pain are expected to be affected as well. Moreover, a negative correlation was found between CNAP amplitudes and DN4 scores of sensory nerves, and also, CNAP amplitudes of sensory nerves were lower in DM patients with neuropathic pain than in DM patients without neuropathic pain. It is known that injuries to the sensory nerves are more associated with neuropathic pain (19).

The relationship between depression and DM has been reported in many studies (2,5,7). Many mechanisms including immune mechanisms, lifestyle, diet for DM, dysregulation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis are blamed for depression developing in DM (5,20,21). One of the reasons explaining the relationship between depression and neuropathic pain found in the current study may be the changes in lifestyle. Neuropathic pain affects activities of daily life, and the lifestyle of DM patients may change (1,2,4). Therefore, the treatment of neuropathic pain and depression is important. One of the treatments for neuropathy in DM is blood glucose regulation (3). The fact that neuropathic pain is more common in DM patients receiving both insulin and oral antidiabetic drugs compared to those receiving oral antidiabetic drug or insulin in this current study supports this situation. Therefore, adequate treatment of DM and

its complications will allow improvement of neuropathic pain and depression (2,3,22). This study also pointed out that DM patients may have anxiety (8). In contrast to depression, this study found no association between anxiety and neuropathic pain/nerve conduction study findings. This may explain that anxiety in DM develops with a mechanism independent of neuropathy. However, further studies with larger number of patients are needed.

This study had some limitations as well as strengths. Determining the polyneuropathy with stricter criteria and using both neurophysiological tests and two separate questionnaires were the strengths of this study. The extent of DM varied between patients. As the duration of DM increases, neuropathic pain and other complications may increase (2,4). Therefore, we think that the rate of DM patients with neuropathic pain and depression is high in this study. In addition, the visual analog scale associated with pain was not used, which can be considered a limitation. The small number of patients and the absence of other biochemical blood tests such as blood glucose were other limitations. Finally, complications of DM, such as retinopathy, were not included in the analyses. However, it should be kept in mind that DM patients with disorders that may cause neuropathy such as radiculopathy are excluded.

In conclusion, this study showed that patients with Type 2 DM can have neuropathic pain, depression and anxiety, and there is a strong correlation between neuropathic pain and sensory nerve conduction study findings. In addition, it was concluded that neuropathic pain was more common in patients with depression.

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Support and Acknowledgments: None.

Ethics Committee Approval: Ethics Committee of University of Health Sciences Adana City Training and Research Hospital (number 104/1903, 2022).

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: ŞB, HF; *Analysis/Interpretation:* ŞB, HF; *Data Collection:* ŞB, HF, MY, ZA; *Writer:* ŞB, HF,

MY, ZA; Critical Review: ŞB, HF, MY, ZA; Supervision: ŞB, HF, MY, ZA.

REFERENCES

1. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47(2):123–8.
2. Gylfadottir SS, Christensen DH, Nicolaisen SK, Andersen H, Callaghan BC, Itani M, et al. Diabetic polyneuropathy and pain, prevalence, and patient characteristics: a cross-sectional questionnaire study of 5,514 patients with recently diagnosed type 2 diabetes. *Pain.* 2020;161(3):574-83.
3. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Medical Clinics.* 2004;88(4):947-99.
4. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2006;29(7):1518–22.
5. Mukherjee N, Chaturvedi SK. Depressive symptoms and disorders in type 2 diabetes mellitus. *Current opinion in psychiatry.* 2019;32(5):416-21.
6. Vileikyte L, Peyrot M, Gonzalez JS, Rubin RR, Garrow AP, Stickings D et al. Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study. *Diabetologia.* 2009;52(7):1265–73.
7. Naranjo P, Ortega-Jimenez P, Del Reguero L, Moratalla G, Failde I. Relationship between diabetic neuropathic pain and comorbidity. Their impact on pain intensity, diabetes complications and quality of life in patients with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice.* 2020;165:108236.
8. Geelen CC, Smeets RJEM, Schmitz S, Van den Bergh JD, Goossens MEJB, Verbunt JA. Anxiety affects disability and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *Journal of Pain.* 2017;21(10)1632-41.
9. Medved V, Jovanovic N, Knapic VP. The comorbidity of diabetes mellitus and psychiatric disorders. *Psychiatria Danubina.* 2009;21(4):585-8
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S67-74
11. Tankisi H, Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A. Electrodiagnostic Testing of Large Fiber Polyneuropathies: A Review of Existing Guidelines. *Journal of clinical neurophysiology.* 2020; 37(4):277-87.
12. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK et al. Distal symmetrical polyneuropathy: definition for clinical research. *Muscle and nerve.* 2005;31(1):113-23.
13. Walsh J, Rabey MI, Hall TM. Agreement and Correlation Between the Self-Report Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs and Douleur Neuropathique 4 Questions Neuropathic Pain Screening Tools in Subjects With Low Back-Related Leg Pain. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics.* 2012;35(3):196-202.
14. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Validity and reliability of Turkish Version of Hospital and Depression Scale. *Türk Psikiyatri Derg.* 1997;8(4):280-7.
15. Chen S, Andary M, Buschbacher R, Toro DD, Smith B, So Y et al. Electrodiagnostic reference values for upper and lower limb nerve conduction studies in adult populations. *Muscle and Nerve.* 2016;54(3):371-7.
16. Fidancı H, Öztürk İ, Köylüoğlu A.C, Yıldız M, Buturak Ş, Arlier Z. The needle electromyography findings in the neurophysiological classification of ulnar neuropathy at the elbow. *Turk J Med Sci.* 2020;50(4):804-10.
17. Fidancı H, Öztürk İ, Köylüoğlu A.C, Yıldız M, Arlier Z. Bilateral nerve conduction studies must be considered in the diagnosis of sciatic nerve injury

- due to intramuscular injection. *Neurological Sciences and Neurophysiology*. 2020;37(2):94-9.
18. Vazquez Do Campo R. Electrodiagnostic Assessment of Polyneuropathy. *Neurol Clin*. 2021;39(4):1015-34.
19. Devor M. Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. *Br Med Bul*. 1991;47(3):619-30.
20. Réus GZ, Dos Santos MAB, Strassi AP, Abelaira HM, Ceretta LB, Quevedo J. Pathophysiological mechanisms involved in the relationship between diabetes and major depressive disorder. *Life Sci*. 2017;183:78-82
21. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2017;1391(1):20–34.
22. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–73.

OTOİMMÜN HEPATİT TANISI KONULAN ÇOCUKLARDA TANI ANINDAKİ DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR, RADYOLOJİK, HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN VE TEDAVİNİN TEK MERKEZ DENEYİMİ

Single Center Experience of Demographic, Clinical, Laboratory, Radiological, Histopathological Findings and Treatment at the Time of Diagnosis in Children with Autoimmune Hepatitis Diagnosis

Anna Carina ERGANİ¹  Meltem GÜMÜŞ¹  Muslu Kazım KÖREZ² 
Haldun EMİROĞLU¹ 

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenterolojisi BD, KONYA, TÜRKİYE

² Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi İstatistik Ana Bilim Dalı, KONYA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Otoimmün hepatit (OİH) tanılı çocuk hastaların tanı sırasındaki demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik verilerini, tedavi ve tedaviye yanıt oranlarını değerlendirme amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Merkezimizde son 10 yılda OİH tanısı konulan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 27 hastanın 19'u kız, 8'i erkekti. Ortalama tanı yaşı 10.89 ± 4.5 yıldır ve 3'ü Suriye uyrukluydu. Dokuz hastada ekstrahepatik hastalıklar mevcuttu. Klinik prezentasyon en sık akut hepatit olup, 24 hastaya Tip 1 OİH ve 3 hastaya seronegatif OİH tanısı konuldu. En fazla başvuru sebebi sarılık ve halsizlikti. Fizik muayenelerinde en sık hepatomegali ve palmar eritem gözlemlendi. Tanı anında 23 hastanın Ig G'si 2 katından yüksek ve ANA pozitif. İki hastanın AMA ve 1 hastanın anti-SMA pozitif. Karaciğer biyopsisinde en sık olarak 23 hastada arayüz hepatiti ve 20 hastada lenfoplazmositik infiltrasyon saptandı. İki hastanın manyetik rezonans kolanjiopankreatografisinde sklerozan kolanjit bulguları gözlemlendi. Birinci basamak tedavi rejimi başlanan 23 hastada tam klinik yanıt görülürken; 1 hastada kısmi yanıt ve 3 hasta yanıtızsı. Yedi hastada tedavi yanıtı ve/veya ilaç sonrası yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapıldı. İki hastada kortikosteroid monoterapisi tercih edilir iken beş hastada takrolimus kullanıldı.

Sonuç: OİH'nin çocukluk çağındaki başvuru şekli ve süresinin değişkenliği sebebiyle karaciğer hastalığı bulguları ile başvuran çocuklarda OİH'den de şüphelenilmelidir. Çocuklarda nadir görülen bu hastalığın tanı kriterleri, tedavi rejimleri ve ikinci basamak tedavi ajanları konusunda daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epidemiyoloji, klinik, laboratuvar, otoimmün hepatit, tedavi.

ABSTRACT

Objective: It was aimed to evaluate the demographic, clinical, laboratory and histopathological data at the time of diagnosis, treatment and response rates of pediatric patients with autoimmune hepatitis (AIH).

Material and Methods: The data of patients diagnosed with AIH in our center in the last 10 years were analyzed retrospectively.

Results: Of the 27 patients included in the study, 19 were female and 8 were male. The mean age at diagnosis was 10.89 ± 4.5 years, and 3 of them were Syrian ethnicity. Nine patients had extrahepatic diseases. The clinical presentation was most frequently acute hepatitis; 24 patients diagnosed with Type 1 AIH and 3 patients with seronegative AIH. The most common reason for admission was jaundice and fatigue. In physical examination, hepatomegaly and palmar erythema were observed most frequently. At the time of diagnosis, 23 patients' Ig G was more than 2 times higher and their ANA was positive. AMA in 2 patients and anti-SMA in 1 patient were positive. Liver biopsy revealed interface hepatitis in 23 patients and lymphoplasmacytic infiltration in 20 patients most frequently. Sclerosing cholangitis findings were observed in the magnetic resonance cholangiopancreatography of two patients. Complete clinical response was observed in 23 patients who were started on the first-line treatment regimen; There was partial response in 1 patient and no response in 3 patients. Treatment changes were made in seven patients due to treatment unresponsiveness and/or post-drug side effects. While corticosteroid monotherapy was preferred in two patients, tacrolimus was preferred in five patients.

Conclusion: Due to the variability of the presentation type and duration of AIH in childhood, AIH should also be suspected in children presenting with liver disease findings. Studies with larger numbers of patients are needed on the diagnostic criteria, treatment regimens and second-line treatment agents of this rare disease.

Keywords: Epidemiology, clinic, laboratory autoimmune hepatitis, treatment



Yazışma Adresi / Correspondence:

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenterolojisi BD, KONYA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905343191949

Geliş Tarihi / Received: 06.11.2022

Dr. Anna Carina ERGANİ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenterolojisi BD, KONYA, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: drannaergani@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 22.03.2022

GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH); nedeni belli olmayan kronik, ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır (1). Karaciğer parankim dokusunun ilerleyici yıkımına neden olan karaciğer antijenlerine karşı bağışıklık toleransının kaybolmasına bağlı ortaya çıkan bir hastalıktır (2). Çocukluk yaş grubunda sıklığı net olarak bilinmemektedir. Etnik kökenlere göre hastalığın prezentasyonu ve insidansı farklılık göstermektedir (3). Çocuklarda transaminaz yüksekliği, İmmünglobülin G (IgG) düzeyinde artış, serolojik olarak otoantikörlerin varlığı, inflamatuvar karaciğer histolojisi ve karaciğer hastalığının diğer bilinen nedenleri (Wilson hastalığı, viral hepatitler, alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH), ilaçlarla ilişkili karaciğer hastalığı vb.) dışlandıktan sonra OİH tanısı akla gelmelidir. Sıklıkla asemptomatik ve kronik seyretmekle beraber çoğunlukla immünsüpresif tedaviye yanıt verir; tedavi edilmediğinde karaciğer yetersizliği gelişebilir ve karaciğer nakli gerekebilir (4).

Bu çalışmamızda merkezimizde son 10 yıl içerisinde takip edilen OİH tanılı çocuk hastaların tanı sırasındaki demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik verilerini, tedavi ve tedaviye yanıt oranlarını değerlendirme amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 03.02.2022 tarih ve 2022/68 sayılı Selçuk Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nden etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniği'nde 1 Eylül 2012 - 1 Ocak 2022 tarihleri arasında uluslararası OİH çalışma grubunun önerdiği European Society Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) kriterlerine göre tanı konulan tüm OİH vakalarının kayıtları retrospektif olarak incelendi (Tablo 1) (5). Hastaların demografik verileri, başvuru esnasındaki klinik durumları, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik verileri, almakta oldukları medikal tedavileri, tedaviye yanıt oranları, tedavi değişikliği olmuş ise, nedeni ile ilgili verileri kaydedildi.

ESPGHAN'ın önerdiği standart tedavi protokolü izlenerek prednizolon ile tedaviye başlandı; izlemde azatiopurin (AZA) eklendi. Hastaların sırasıyla almış oldukları tedaviler ve bu tedavilere cevapları değerlendirildi. Remisyon ve relaps uluslararası kılavuzlara göre tanımlandı. Buna göre; tedavi sırası ve sonrası transaminaz değerleri ve IgG düzeylerinin normal aralığa gelmesi, negatif veya çok düşük titreli otoantikörler, kontrol karaciğer biyopsisinde OİH ilişkili histopatolojik bulgularda düzelme izlenmesi tam yanıt olarak değerlendirildi. Tam yanıt ulaşamayan, ancak histopatolojik düzelme gözlenen hastalar ise kısmi yanıt grubu olarak belirlendi. Transaminaz ve Ig G değerlerinde gerileme gözlenmeyen hastalar yanıtız olarak değerlendirildi (3).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar için R version 3.6.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org>) programı kullanıldı. Çalışmada kullanılan sayısal parametrelerin betimlenmesinde ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), minimum ve maksimum değer istatistikleri, kategorik değişkenlerin sunumunda ise sıklık ve yüzdelik değerleri kullanıldı.

BULGULAR

Kliniğimizde son 10 yılda 19'u (%70.4) kız, 8'i (%29.6) erkek olmak üzere toplam 27 hastaya OİH teşhisi kondu. Ortalama tanı yaşı 10.89±4.5 yıl (3-17 yıl) idi. Hastaların 24'ü (%88.9) Türk ve 3'ü (%11.1) Suriye uyruklu idi. Bir hastanın ailesinde otoimmün hastalık varlığı mevcuttu (Hashimoto tiroiditi). Dokuz (%33.3) hastada ek hastalık olarak; aplastik anemi, çölyak hastalığı, otoimmün hemolitik anemi, Wilson hastalığı, vitiligo, otoimmün tiroidit, ailevi akdeniz ateşi (FMF), sistemik lupus eritematozis (SLE) bulunmaktaydı. En sık prezentasyon şekli 12 (%44.4) hastada akut hepatit şeklinde olup, hastaların 10'u (%37) kronik karaciğer hastalığı etiyolojisi araştırılması sırasında OİH tanısı aldı. Hastaların tanı öncesi ortalama semptom süreleri 28 gün (1-1440/gün) idi. Yirmidört (%88.8) hastaya Tıp 1 OİH ve 3 (%11.1) hastaya seronegatif OİH tanısı

konuldu. ESPGHAN OİH skoru 22'sinde (81.4) kesin OİH ve 2'sinde (%7.4) muhtemel OİH ile uyumluydu, fakat seronegatif OİH tanısı alan 3 (%11.1) hastanın OİH skoru normal aralıkta hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1: Çocuklarda otoimmün karaciğer hastalıkları tanısında skorlama kriterleri (ESPGHAN) (5)

	OİH (puan)
ANA ve /veya ASMA ($\geq 1/20$)	1
ANA veya ASMA ($\geq 1/80$)	2
Anti-LKM-1 ($\geq 1/10$)	1
Anti LKM-1 ($\geq 1/80$)	2
Anti-LC-1 pozitifliği	2
Anti-SLA pozitifliği	2
P-ANNA pozitifliği	1
IgG yüksekliği (normalin üst sınırının üstünde)	1
IgG yüksekliği (normalin üst sınırının 1,1 katından yüksek)	2
OİH ile uyumlu karaciğer histolojisi	1
Tipik OİH histolojisi	2
Viral hepatitler (A, B, C, E, EBV), NASH, Wilson hastalığı, ilaca bağlı değil	2
Karaciğer dışı otoimmünite varlığı	1
Otoimmün hastalık açısından aile hikayesi varlığı	1
Kolanjiografi bulguları normal	2
Kolanjiografi bulguları anormal	-2

Sigara kullanan 2 (%7.4) hasta mevcuttu. A pozitif kan grubu 9 (%33) hasta ile en sık görülen kan grubu iken en fazla başvuru sebebi sarılık (%20.6) ve halsizlik (%20.6) idi. Hastaların fizik muayenelerinde en sık hepatomegali (%37.5) gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2: Otoimmün hepatit tanısı konulan hastaların başvuru esnasındaki semptom ve fizik muayene bulguları

Hastalar (n=27)	
Tanı anındaki semptomlar	
Sarılık	13 (20.6)
Halsizlik	13 (20.6)
Tesadüfen saptanan transaminaz yüksekliği	11 (17.5)
Karın ağrısı	7 (11.1)
Kusma	3 (4.8)
Kaşıntı	3 (4.8)
Nonspesifik semptomlar	3 (4.8)
İshal	1 (1.6)
Artralji	1 (1.6)
Burun kanaması	1 (1.6)
İştahsızlık	1 (1.6)
Menoroji	1 (1.6)
Tanı anındaki fizik muayene bulguları	
Hepatomegali	15(37.5)
İkter	12(30)
Palmar eritem	9(22.5)
Splenomegali	4(10)

Tanı anındaki temel laboratuvar sonuçları tablo 3'de verilmiştir. Tanı anında 23 (%85.2) hastanın antinükleer antikoru (ANA) pozitif ve IgG'si 2 katından yüksek idi. İki (%7.4) hastanın antimitokondriyal antikoru (AMA) ve 1 (%3.7) hastanın düz kas antikoru (anti SMA) pozitif idi. Başvuru anında yapılan karın ultrasonografisinde (USG) en sık hepatomegali (%30.7) gözlemlendi. Hastaların %96.3'ünde OİH tanısı karaciğer biyopsisi ile desteklenmiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda en sık arayüz hepatiti 23 (%41.1) saptandı. Dokuz (%34.6) hastada ise NASH eşlik ediyordu, 2 (%7.4) hastanın manyetik rezonans kolanjiopankreatografisinde (MRCP) sklerozan kolanjit bulguları gözlemlendi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 12 hastanın 3'ünde (%11.1) gastroözofageal varis saptandı (Tablo 4) (Resim 1).

Tablo 3: Tanı anındaki laboratuvar tetkikleri

	Tanı anındaki				
	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min	Maks
INR (sn)	1.30	0.40	1.17	0.95	2.67
PT (sn)	14.71	4.61	13	10	28.8
ALT (U/L)	944	721	609	100	2300
AST (U/L)	967	829	777	111	3358
Albumin (g/dL)	3.81	0.46	3.80	3.10	4.71
Total protein(mg/dL)	7.43	0.84	7.60	6	8.60
GGT (mg/dL)	124.8	95.1	111	15	456
Alkalen fosfataz (U/L)	261.8	100.4	245	72	443
LDH (U/L)	511.4	371.8	399	227	2068
Total Bilirubin (mg/dL)	4.57	5.51	1.52	0.35	24
Direkt Bilirubin (mg/dL)	2.64	3.72	0.71	0.09	16
Trigliserid (mg/dL)	133.4	74.5	110	45	340
HGB (g/dL)	11.7	2	12.2	6.6	14.7
PLT(K/uL)	287	100	286	23	552

ALT:Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamiltransferaz, HGB: Hemoglobin, INR: International normalized ratio, LDH: Laktat dehidrogenaz, PLT: Trombosit, PT: Protrombin zamanı, PTT: Kısmi tromboplastin zamanı

Tablo 4: Otoimmün hepatit tanısı konulan hastaların serolojik, histopatolojik ve radyolojik verileri

Hastalar (n=27)	
Tanı anında ANA pozitiflik oranı	23 (85.2)
Tanı anında;	
AMA	2 (7.4)
Anti LKM	0 (0)
Anti SMA	1 (3.7)
Tanı anında Ig G yüksekliği	
Yok	3 (11.1)
1.1 katından yüksek	1 (3.7)
2 katından yüksek	23 (85.2)
Karın ultrasonografisi	4 (30.7)
Hepatomegali	
KC Heterojen	3 (23)
Siroz	2 (15.3)
Splenomegali	2 (15.3)
Hepatosteatoz	2 (15.3)
Normal	14 (51.8)
Biyopsi yapılabildi mi? (Yapıldı/Yapılmadı)	26 (96.3)/1 (3.7)
Histolojisi	
Ara yüz hepatiti	23 (41.1)
Lenfoplazmatik infiltrasyon	20 (35.7)
Rozet oluşumu	8 (14.3)
Emperipolezis	5 (8.9)
Biyopside NASH varlığı? (Var/Yok)	9 (34.6)/17 (65.3)
MRCP (Normal/Patolojik)	24 (88.9)/2 (7.4)
Varis bakılmış mı? (yok/var/bakılmamış)	9 (33.3)/3 (11.1)/15 (55.5)

ANA: Antinükleer antikor, AMA: Antimitokondriyal antikor, ASMA: Anti düz kas antikor, anti LKM:Anti karaciğer böbrek mikrozomal tip/antikor, anti SMA:Anti düz kas antikor, IgG: İmmünglobulin G, NASH: Non alkolik steatohepatit, KC: Karaciğer, MRCP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografisi.



Resim 1: Otoimmün hepatit tanısı konulan hastamızda evre 1 özofagus varisi.

Merkezimizde OİH tanısı alan hastaların birinci basamak tedavisinde kortikosteroid ve AZA kombinasyonu başlandı. Tedavi öncesi bakılan Tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) aktivitesi 3 (%11.1) hastada düşük saptandı. Birinci basamak tedavi rejimi başlanan 23 (%85.2) hastada tam klinik yanıt; 1 (%3.7) hastada kısmi tedavi yanıtı görülürken; 3 (%11.1) hasta yanıtızsıdı. Tedavi yanıtı birinci basamak tedavi rejimi sonrası ortalama 6 hafta (1-16) idi. Kortikosteroid kullanımı sonrası 2 (%7.4) hastada ve AZA kullanımı sonrası 3 (%11.1) hastada yan etki

(bisitopeni, pansitopeni, hipertansiyon ve kan şekeri yüksekliği) gözlemlendi. Yedi (%25.9) hastada tedavi yanıtı ve/veya ilaç sonrası yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapıldı. Tedavi değişikliğine gidilen 2 (%7.4) hastada AZA tedavisi kesilerek kortikosteroid monoterapisine devam edildi. Diğer 5 (%18.5) hastada ise immünsüpresif tedavi olarak kalsinörin inhibitörü olan takrolimus tercih edildi (Tablo 5).

Tablo 5: Merkezimizde otoimmün hepatit tanısı alan hastaların tedavi sonuçları

	Hastalar (n=27)
TPMT aktivitesi (düşük/normal/bakılmamış)	3 (11.1)/12 (44.4)/12 (44.4)
Tedavi Yanıtı (Tam yanıt/kısmi yanıt/yanıtızsız)	23 (85.2)/1 (3.7)/3 (11.1)
Tedavi Yanıt Zamanı (hafta)	6.07±3.85 (1–16)
Hangi İlaç Sonrası Yan Etki Görüldü?	
Kortikosteroid	2 (7.4)
Azatiopürin	3 (11.1)
Yan etki yok	22 (81.5)
Yan Etki Görüldü Mü?	
Yan etki yok	23 (82.1)
Bisitopeni	1 (3.6)
Pansitopeni	2 (7.1)
Kan şekeri yüksekliği	1 (3.6)
Hipertansiyon	1 (3.6)
Tedavi Değişimi (yapılmadı/yapıldı)	20 (74.1)/7 (25.9)
İkinci Sıra Tedavi Seçimi	
Azatiopürin kesildi, kortikosteroid monoterapisi	2 (7.4)
Takrolimus	5 (18.5)

TPMT:Tiyopürin s-metiltransferaz

TARTIŞMA

Otoimmün hepatit; tipik olarak progresif ve histolojik olarak periportal inflamasyon, arayüz hepatiti ve belirgin plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik karaciğer hastalığıdır. Etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Hastaların dörtte üçü kadındır (6). Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyetin literatür ile uyumlu olarak daha fazla olduğu izlenmiştir. OİH'nin çocukluk çağındaki başvuru şekli ve süresi değişkendir (5). Çalışmamızda hastaların ortalama semptom süresi 28 gündü ve %44.4'ü akut hepatit ile başvurmuştu. Hastaların ailelerinin %40'ında otoimmün hastalık eşlik edebilir (7). Çalışmamızdaki 1 hastanın aile öyküsünde

anne ve babasında Hashimoto tiroiditi mevcuttu. Gregorio ve ark.'nın çalışmasına göre OİH'li çocukların %20'sinde tiroidit, vitiligo, tip 1 diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere çeşitli karaciğer dışı hastalıklar eşlik edebilir (7). Bizim çalışmamızdaki 9 hastada FMF, SLE, aplastik anemi, Wilson hastalığı, hipotiroidi, vitiligo, çölyak hastalığı, otoimmün tiroidit, otoimmün hemolitik anemi gibi farklı ekstrahepatik hastalıklar eşlik etmekteydi ve bu bize tanı sırasında kolaylık sağlamıştır.

Harris ve ark. yaptıkları bir çalışmada otoimmün hastalıklar ile kan grubu ilişkisi incelenmiş ve SLE, romatoid artrit, psöriasis gibi otoimmün hastalıklar ile farklı kan gruplarının ilişkisi ortaya konmuş. Ancak literatürde OİH ile kan grubu ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızdaki hastalarda A kan grubunun %33.3 oranında en sık olduğu gözlemlendi. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda sigaranın bağışıklık sistemi üzerine ciddi yan etkilerinin olduğu kanıtlandı. Bose'un yaptığı bir çalışma ile sigaranın OİH riskini arttırdığı gösterilmiştir (8). Bizim hastalarımızdan 2'sinin sigara kullanım öyküsü mevcuttu ki bu da bize erken yaşta sigara kullanımının OİH'i tetiklemiş olabileceğini düşündürdü.

Otoimmün hepatitli hastaların çoğu, kronik; özgün olmayan semptomlar (yorgunluk, halsizlik, artralji veya amenore) ile başvurur. Kolay yorulma ve sarılık en sık başvuru sebebidir. Fizik muayenede spider nevi (örümcek nevüs), kaput medusa, splenomegali, asit, palmar eritem ve hepatomegali görülebilir (9). Bizim hastalarımız da en sık sarılık ve halsizlik şikayetleriyle başvurdu ve fizik muayenelerinde en fazla hepatomegali ve palmar eritem varlığı gözlemlendi. Spesifik otoantikörlerin varlığına bağlı üç tip OİH vardır. Tip 1 OİH, ANA ve/veya anti-SMA/anti-aktin antikörlerin varlığı ile karakterizedir. Tip 2 OİH ise ANA negatif, karaciğer/böbrek mikrozomal antikör-1 (anti-LKM-1) antikör varlığı ile karakterizedir (10). OİH'nin diğer karakteristik özelliklerinin olmasına rağmen %20 oranında ANA, anti-SMA ve LKM-1 otoantikörleri negatif saptanabilir, bu durumda seronegatif OİH tanısı konulur (9). Bizim hastalarımızın tanı anında 23'ünde

ANA; 2 hasta AMA ve 1 hastada Anti SMA pozitifliği (Tablo 4). Böylece hastalarımızdan 24 hasta OİH tip 1 ve 3 hasta seronegatif OİH tanısı aldı. Otoimmün hepatit tanısı karaciğer biyopsisi ve uyumlu histolojik bulgular olmadan konulamaz. Hiçbir histolojik bulgu OİH için spesifik değildir; ancak arayüz hepatiti ve lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu OİH'nin sık görülen histopatolojik özelliklerindedir (9). NASH histolojik bulguları ise OİH'li hastaların %17-30'unda görülebilir (11). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık arayüz hepatiti (23 hasta, %41.1) ve lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu (20 hasta, %35.7) görüldü; 9 (%33) hastamızda da NASH histolojik bulguları mevcuttu.

Otoimmün hepatit tanısız puanlama sistemleri, yalnızca zorlu vakalarda klinik bulguları desteklemek ve/veya klinik çalışmalar için kullanılmalıdır. Merkezimizde OİH'li hastalar için tanısız puanlama sistemi olarak ESPGHAN OİH skorlama sistemi kullanıldı (5). 22 hastamızın OİH skoru kesin OİH tanısı ile uyumlu iken; seronegatif OİH tanısıyla izlenen 3 hastamızın OİH skoru 7'nin altında/negatif olarak saptandı. Arcos-Machancoses JV ve ark.'larının yaptığı bir meta-analizde; çocuklarda, basitleştirilmiş skorlama sistemlerinin doğruluğuna ilişkin dört çalışma değerlendirilmiş ve %77 duyarlılık ile %95 özgüllük saptanmış. Çalışmadaki yanlış negatiflik oranı %17 bulunmuş olup, bu durum bizim çalışmamızdaki 3 (%11.1) hastada saptanan seronegatif OİH ile ilişkilendirilmiştir (12).

Otoimmün sklerozan kolanjit intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra yollarını etkileyen, kronik inflamasyon ve periduktüler fibrozis ile karakterli, safra yollarında darlıklar, genişlemeler ve bölgesel obstrüksiyona neden olan, çocukluk yaş grubunda OİH ile birlikteliği durumunda örtüşme "overlap" sendromu olarak adlandırılan nadir bir hastalıktır. Histolojik ve radyolojik bulgular hem OİH, hem de sklerozan kolanjit bulgularını gösterir (13). Overlap sendromunda immünespresif tedaviye ursodeoksikolik asit (UDCA) 15 mg/kg/gün eklenmesi önerilmektedir (14). İzlemde 2 hastamızın AMA'sı pozitifleşmişti ve MRCP'sinde

görünür safra kanalı anormallikleri saptanması üzerine overlap sendromu tanısı konmuştu ve tedavilerine 15 mg/kg/gün'den UDCA eklenmişti.

Birinci basamak tedavinin hedefi, semptomları azaltmak, hepatik inflamasyonunu baskılamak, biyokimyasal remisyon sağlamak, hastalığın ilerlemesini önlemektir. İdeal laboratuvar yanıtı, serum alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve IgG düzeylerinin normalleşmesidir. OİH'te birinci basamak tedavi; prednizolon 1-2 mg/kg/gün (maks. 60 mg/gün) başlanması ve izlemde transaminaz düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak haftalık kademeli şekilde ve 4-8 haftalık sürede 2.5-5 mg/gün idame dozuna düşürülmesidir. Çoğu hastada ilk iki ayda transaminaz düzeylerinde %80 oranında azalma gözlenir, fakat tamamen normale gerilemesi aylar sürebilir. AZA eklenme zamanı farklı merkezlerde kullanılan protokollere göre değişir (5). Merkezimizde OİH tanısı alan hastalara birinci basamak tedavi olarak 1-2 mg/kg/gün dozunda prednizolon başlandı. Transaminaz değerlerinde gerileme gözlendikten sonra 1-2 mg/kg AZA tedaviye eklendi. AZA tedavisine başlanmadan önce TPMT aktivite düzeyinin ölçülmesi ilaç metabolizması ve toksisitesinin belirleyicisi olarak önerilmektedir. Sıfır veya sıfıra yakın TPMT aktivitesine sahip hastalar AZA ile tedavi edildiğinde ciddi miyelosupresyon riskine sahiptirler. Bununla birlikte AZA başlanan tüm hastalarda TPMT aktivitesinden bağımsız olarak miyelosupresyon gelişebilir (15). AZA başlanan 3 hastamızda yan etki olarak miyelosupresyon gözlendi ve bu hastaların TPMT aktivitesi düşük saptanmıştı.

Çocukluk döneminde remisyon, normal aralıktaki transaminaz düzeyleri ve tam klinik iyileşme olarak tanımlanır. Son yıllarda remisyon tanımına; IgG seviyelerinin normalleşmesi, negatif veya çok düşük titrede otoantikörler ve inflamasyonun histolojik olarak gerilemesi şeklinde 3 ölçüt daha eklenmiştir. Yüksek nüks oranları nedeniyle ilaçlar tamamen kesilememektedir. Yanıt alınamayan ya da yan etki nedeniyle bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda farklı immünespresif tedavi ihtiyaçları gündeme gelmiştir

(16). Hastalarımızdan 23'ünde ortalama 6 haftada tam yanıt alınırken; 1'inde kısmi yanıt alındı ve 3'ünde ise hiç yanıt alınmadı. Hem tedaviye yanıtızlık, hem de ilaç yan etkilerinden dolayı 7 hastada tedavi değışikliği yapıldı. Literatür bilgilerine göre ikinci basamak tedavi rejiminde mikofenolat mofetil (MMF) veya takrolimus seçenekleri bulunmaktaydı. MMF ve takrolimus tedavi rejimleri arasında sonuç açısından (remisyon oranı, transplant sıklığı veya ölüm) önemli farklılıklar bildirilmemiştir (17). Buna dayanarak ikinci basamak tedavi rejiminde biz 5 (%18.5) hastada takrolimus tercih etmiştik. Takrolimus verilen hastalarımızda tedavi sonrası tam klinik yanıt gözlemlendi. Kalan 2 hastanın tedavisi ise AZA'nın miyelosupresyon yan etkisinden dolayı prednizolon monoterapisi (birinci basamak) şeklinde devam edildi.

Otoimmün hepatitin çocukluk çağındaki başvuru şekli ve süresinin değışkenliği sebebiyle karaciğer hastalığı bulguları ile başvuran çocuklarda OİH'den de şüphelenilmelidir. Erken tanı, doğru tedavi seçenekleri ve iyi tedavi takibi ile hastalığı remisyonunda tutarak hastaların genel sağ kalım oranını normal popülasyona yaklaştırmak mümkündür. Ülkemizde OİH'li çocuk hastalarda yapılmış çalışma sayısının azlığı nedeni ile çalışmamızın literatüre katkı yapabileceğini düşünmekteyiz. Yine de nadir görülen bu hastalığın tanı ve izlem kriterleri, birinci ve ikinci basamak tedavi rejimleri konusunda daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çatışma Beyanı: Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/planlama:ACE; Analiz-yorum: MG; Veri sağlama:MG; Yazım: HHE; Gözden geçirme ve düzeltme: HHE; Onaylama:AGE. MG,HHE,MKK

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih:03.02.2022, sayı No:2022/68

KAYNAKLAR

1. Aksoy B, Çağan Appak Y, Baran M. Autoimmune Hepatitis in Children. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital.2021;31(1):1-8.
2. Alvarez F. Autoimmune hepatitis in children. J Pediatr (Rio J). 2019;95(4):382-384.
3. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis. Pediatrics. 2015;136(5):e1237-e48.
4. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis—update 2015. Journal of hepatology. 2015;62(1):S100-S11.
5. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2018;66(2):345-60.
6. Porta G, Carvalho Ed, Santos JL, Gama J, Borges CV, Seixas RB, et al. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. Jornal de pediatria. 2019;95(4):419-27.
7. Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2006;43(5):629-34.
8. Bose T. Bitter relationship between autoimmune hepatitis and smoking. Medical hypotheses. 2015;84(2):118-21.
9. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2020;72(2):671-722.
10. Villalta D, Girolami E, Alessio MG, Sorrentino MC, Tampoia M, Brusca I, et al. Autoantibody profiling in a cohort of pediatric and adult patients with

- autoimmune hepatitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2016;30(1):41-6.
11. Luca-Johnson D, Wangenstein KJ, Hanson J, Krawitt E, Wilcox R. Natural history of patients presenting with autoimmune hepatitis and coincident nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(9):2710-20.
 12. Arcos-Machancoses JV, Busoms CM, Tatis EJ, Bovo MV, de Carpi JM. Accuracy of the simplified criteria for autoimmune hepatitis in children: systematic review and decision analysis. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2019;9(2):147-55.
 13. Kerkar N, Chan A. Autoimmune hepatitis, sclerosing cholangitis, and autoimmune sclerosing cholangitis or overlap syndrome. *Clinics in liver disease*. 2018;22(4):689-702.
 14. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544-53.
 15. Sheiko MA, Sundaram SS, Capocelli KE, Pan Z, McCoy AM, Mack CL. Outcomes in pediatric autoimmune hepatitis and significance of azathioprine metabolites. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(1):80-85
 16. Sütçüoğlu O, Sargın ZG, Haghghi NA, Yüceldi SD, Karataş A, Önal İK, et al. Otoimmün Hepatit Hastalarında Tek Merkez Tedavi Deneyimi. *Gazi Medical Journal*. 2017;28(3):174-8
 17. Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, Kamath BM. Second-line agents in pediatric patients with autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(1):6-15.

PULMONER HİPERTANSİYONLU OLGULARDA ANESTEZİK YAKLAŞIMLARIMIZIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Retrospective Investigation of Our Anesthetic Approaches in Pulmonary Hypertension Patients

Elif DOĞAN BAKI¹  Kamil TAŞKAPILI²  Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT¹ 

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., AFYONKARAHİSAR, TÜRKİYE

² Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, AFYONKARAHİSAR, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner kan akımının azalmasıyla sonuçlanan pulmoner vasküler yataktaki bir bozukluktur. Çalışmamızda preoperatif PH'si bulunan olgularda anestezi yaklaşımımızı araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Kasım 2018-Mart 2021 tarihleri arasında anestezi altında operasyona alınan, preoperatif tetkiklerinde ekokardiyografide Pulmoner arter basıncı yüksekliği (PAB \geq 25mmHg) saptanan hastalar dahil edildi. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, ek hastalıkları, transtorasik ekokardiyografileri bulguları, operasyon sırasında uygulanan anestezi tipleri, operasyon süreleri, postoperatif servis/yoğun bakım takip süreleri ve postoperatif ortaya çıkan komplikasyonlar ve mortalite incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 46'sı kadın, 31'i erkekti. Yaş ortalamaları 68.71 \pm 15.03 idi. Hastaların %2.6'sında ek hastalık gözlenmezken, %97.4'ünde ek hastalık mevcuttu. Hastalara uygulanan anestezi tipine göre değerlendirdiğimizde; hastaların %89.6'sı genel anestezi altında opere olurken, %10.4'ü rejyonel anesteziyle opere olmuştur. Vaka sonrasında hastaların %51.9'u servise çıkarken, % 48.1'i yoğun bakıma çıkmıştır. 77 hastadan 9'unda ölüm gözlenirken, 68'i hastaneden taburcu olmuştur. Hastaların %76.6'sında komplikasyon gözlenmezken, en sık görülen komplikasyon % 9.1 oranında enfeksiyondur.

Sonuç: Preoperatif pulmoner hipertansiyonu bulunan hastaları PH derecelerine göre sınıfladığımızda; uygulanan anestezi şekli, hastaların postoperatif servis, yoğun bakım takip süreleri, postoperatif taburculuk ve mortalite oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. PH'si bulunan hastaya anestezi yaklaşımıyla ilgili ulusal kılavuzlara, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Objective: Pulmonary hypertension (PH) is a disorder of the pulmonary vascular bed that results in decreased pulmonary blood flow. In our study, we aimed to investigate our anesthetic approaches in patients with preoperative PH.

Material and Methods: Patients who underwent surgery under anesthesia between November 2018 and March 2021 with elevated Pulmonary arterial pressure (PAP \geq 25mmHg) in echocardiography in their preoperative examinations were included in the study. The gender, age, comorbidities, transthoracic echocardiographies of the patients, types of anesthesia applied during the operation, operation times, postoperative service/intensive care unit follow-up periods, postoperative complications and mortality were examined.

Results: Of the patients included in the study, 46 were female and 31 were male. The mean age was 68.71 \pm 15.03. While no additional disease was observed in 2.6% of the patients, an additional disease was present in 97.4% of them. When we evaluate according to the type of anesthesia applied to the patients; 89.6% of the patients were operated under general anesthesia, and 10.4% of them were operated under regional anesthesia. After the operation, 51.9% of the patients were admitted to the ward, and 48.1 % were admitted to the intensive care unit. While 9 of 77 patients died, 68 were discharged from the hospital. While complications were not observed in 76.6% of the patients, the most common complication was infection with a rate of 9.1%.

Conclusion: When we classify patients with preoperative PH according to degrees; it was observed that there was no significant difference between the anesthesia method applied, the postoperative service, intensive care follow-up periods of the patients, postoperative discharge and mortality rates. We believe that there is a need for national guidelines and prospective studies about the anesthetic approach of patients with PH.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, anestezi, mortalite

Keywords: Pulmonary hypertension, anesthesia, mortality



Yazışma Adresi / Correspondence:
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.,
AFYONKARAHİSAR, TÜRKİYE
Tel / Phone: +905308739908
Geliş Tarihi / Received: 14.12.2022

Dr. Elif DOĞAN BAKI

E-posta / E-mail: elifbaki1973@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 21.03.2022

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH) istirahatte pulmoner arter basıncının (PAB) 25 mmHg veya daha fazla olarak tanımlandığı izole veya çeşitli tıbbi durumlarla ilişkilidir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün 1973'de pulmoner hipertansiyonla ilgili ilk konferansında primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda sağkalım ortancası 3 yıldan az olduğu bahsedilmişken günümüzde etkin tedavi yöntemleri ile bu sağkalım iki katına çıkmıştır. Pulmoner hipertansiyonu olan birçok hasta cerrahi ve anestezi ihtiyacı gerektirir. Bu hastalarda postoperatif mortalite ve akut sağ ventrikül yetmezliği, ritim bozuklukları, atriyal fibrilasyon, koroner iskemi, solunum yetmezliği ve inme gibi ciddi morbidite riski artmıştır (2). Bu yüzden dikkatli bir perioperatif anestezi yönetimi gerektirir. Çalışmamızda preoperatif PH bulunan olgularda anestezi yaklaşımımızı incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (02.04.2021 tarihinde 2021/4 no'lu karar) onayı alındıktan sonra Kasım 2018 - Mart 2021 tarihleri arasında anestezi altında (genel, sedasyon, rejyonal) operasyona alınan, preoperatif tetkiklerinde ekokardiyografide PAB yüksekliği (PAB \geq 25mmHg) saptanan hastalar dahil edildi. 18 yaş altı, lokal anestezi altında operasyona alınan hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya tüm hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, preoperatif transtorasik ekokardiyografileri (çalışma öncesinde kardiyoloji polikliniğinde yapılmış olan), operasyon sırasında uygulanan anestezi tipleri, ameliyat yapan bölümlerin dağılımı, operasyon süreleri, postoperatif servis/yoğun bakım takip süreleri ve postoperatif ortaya çıkan komplikasyonlar (enfeksiyon, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, serebro vasküler olay, aspirasyon) ve mortalite kaydedildi. Hastalar PH derecelerine (Grup 1; Hafif derece PH (PAB=25-40 mmHg), Grup 2; Orta derece PH (PAB=41-55 mmHg), Grup 3; Ciddi derece PH (PAB>55 mmHg)) göre sınıflandırılarak mortalite, postoperatif taburculuk,

anestezi yaklaşım ve yatış süreleri açısından karşılaştırıldı (3). Postoperatif taburculuk ve anestezi yönteminin ameliyat yapılan bölümlere göre dağılımı incelendi.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizde IBM SPSS Statistics 20 sürümü kullanıldı. Veriler oran, ortanca (Interquartile Range), ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov testi) belirlendi. Sürekli değişkenleri üçlü gruplar halinde karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. P<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Kasım 2018 ile Mart 2021 tarihleri arasında operasyona alınan preoperatif tetkiklerinde yapılan ekokardiyografide PAB yüksekliği (PAB \geq 25mmHg) saptanan 77 hasta dahil edildi. Hastaların 46'sı kadın, 31'i erkekti, yaş ortalamaları 68.71 \pm 15.03 idi. Ekokardiyografideki sonuçlarına göre hastaların ejeksiyon fraksiyonlarının ortancası %60, pulmoner arter basınçlarının ortancası 40 olup Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların ek hastalıkları hipertansiyonu olanlar, kardiyak (koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, kalp yetmezliği) ve pulmoner hastalığı olanlar ve bunların dışındaki gruplar olarak sınıflandırıldı. Hastaların %2.6'sında ek hastalık gözlenmezken %97.4'ünde ek hastalık mevcuttu. Ek hastalık olarak en çok hipertansiyon (%62.3), en az pulmoner hastalıkları (%15.6) mevcuttu (Tablo 1). Hastaların ekokardiyografiye göre mevcut kapak hastalıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, pulmoner arter basınçları, ejeksiyon fraksiyonları, ek hastalıkları ve ekokardiyografi sonuçları

	n=77
Cinsiyet, Kadın/Erkek, n (%)	46 (59.7) / 31 (40.3)
Yaş, yıl	68.71±15.03
Pulmoner arter basıncı, mmHg	40;25
Ejeksiyon fraksiyonu, %	60;7
Ek hastalık, var/yok	75 (97.4) / 2 (2.6)
Hipertansiyon, var/yok	48 (62.3) / 29 (37.7)
Kardiyak hastalık, var/yok	47 (61) / 30 (39)
Pulmoner hastalık, var/yok	12 (15.6) / 65 (84.4)
Diğer hastalık, var/yok	38 (49.4) / 39 (50.6)
Triküspit darlık, yetmezlik, var/yok	68 (88.3) / 9 (11.7)
Mitral kapak darlık, yetmezlik, var/yok	63 (81.8) / 14 (18.2)
Aort kapak darlık, yetmezlik, var/yok	23 (29.9) / 54 (70.1)

*Veriler hasta sayısı (yüzde), ortalama±standart sapma ve ortanca ; Interquartile Range olarak tanımlanmıştır.

Hastaları uygulanan anestezi tipine göre değerlendirdiğimizde; hastaların %89.6'sı genel anestezi altında opere olurken, %10.4'ü rejonan anesteziyle opere olmuştur. Operasyon bitiminde hastaların %51.9'u servise çıkarken, %48.1'i yoğun bakıma çıkmıştır. Yapılan operasyonlar en fazla %36.4 oranında Ortopedi bölümüne aitken, en düşük oranda Kulak Burun Boğaz (KBB) (%2.6) ve Göğüs Cerrahisi bölümlerine (%2.6) aitti. Hastaların operasyon süreleri ve hastanede yatış süreleri ortancaları sırasıyla 2.4 saat ve 6 gün idi. Yoğun bakım yatış süre ortalamaları 2.77±10.53 gündü (Tablo 2). 77 hastadan 68'i hastaneden şifa ile taburcu olurken, 9 hasta da ölüm gözlenmiştir. Hastaların %76.6'sında komplikasyon gözlenmezken, en sık görülen komplikasyon %9.1 oranında enfeksiyon olmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: Uygulanan anestezi tipleri, taburculuk, ameliyatların dağılımı, operasyon-yoğun bakım kalış-hastane kalış süreleri, mortalite ve görülen komplikasyonlar

	n=77
Anestezi tipi, genel/rejonan, n(%)	69 (89.6) / 8(10.4)
Taburculuk, servis/yoğun bakım, n (%)	40 (51.9) / 37 (48.1)
Yapılan ameliyatların dağılımı, n (%)	
Ortopedi	28 (36.4)
Genel cerrahi	21 (27.3)
KVC	10 (13)
Üroloji	3 (3.9)
Beyin cerrahisi	6 (7.8)
Kadın doğum	5 (6.5)
KBB	2 (2,6)
Göğüs cerrahisi	2 (2.6)
Operasyon süresi, saat	2.4 ; 2
Yoğun bakım yatış süresi, gün	2.77±10.53
Mortalite, taburcu/eks, n (%)	68 (88.3) / 9 (11.7)
Postoperatif Komplikasyon, n (%)	
Yok	59 (76.6)
Enfeksiyon	7 (9.1)
Akut böbrek yetmezliği	3 (3.9)
Kalp yetmezliği	3 (3.9)
Serebrovasküler olay	1 (1.3)
Enfeksiyon + kalp yetmezliği	1 (1.3)
Aspirasyon +akut böbrek yetmezliği + enfeksiyon	1 (1.3)
Aspirasyon	1 (1.3)
Enfeksiyon + akut böbrek yetmezliği	1 (1.3)

*Veriler hasta sayısı (yüzde), ortalama±standart sapma ve ortanca ; Interquartile Range olarak tanımlanmıştır. KVC: Kardiyovasküler Cerrahi, KBB: Kulak Burun Boğaz

Hastalar PH derecelerine göre mortalite, postoperatif taburculuk, anestezi yaklaşım ve yatış süreleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 3). Mortalite görülme yüzdesi gruplar arasında benzer olup, PH 25-40 mmHg arası olan grupta hastaların %7.5'i, PH 41-55 mmHg arası olan grupta %12.5'i, PH>55mmHg olan grupta ise %23.1 olarak saptanmıştır (p=0.312, Tablo 3). Postoperatif taburculuk açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında servis ve yoğun bakıma çıkış açısından istatistiksel olarak farklılık yoktur (p=0.511, Tablo 3). Hastalara uygulanan anestezi yöntemlerini

değerlendirdiğimizde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.282). Çalışmamızda sedasyonla alınan hasta saptanmamış olup, grupların genel anestezi ve rejyonal anestezi oranları sırasıyla PH 25-40 mmHg olan grupta 85/15, PH 41-55 mmHg olan grupta 91.7/8.3, PH>55 mmHg olan grupta ise 100/0 şeklindedir. Hastaların yoğun bakım yatış süreleri, hastane yatış süreleri ve operasyon süreleri gruplar

arasında karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (Tablo 3). Anestezik yaklaşım ve mortalite ilişkisi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır, genel anestezi yapılan hastaların %88.4'ü taburcu olurken, %11.6'sı ölmüş, rejyonal anestezi yapılanların %87.5'i taburcu olurken, %12.5'i ölmüştür (p=0.940, Tablo 4).

Tablo 3: Hastaların PAB değerlerine Göre Sınıflandırılması

	PAB 25-40 mmHg n=40	PAB 41-55mmHg n=24	PAB >55 mmHg n=13	p
Cinsiyet, E/K, n, (grup içi %)	19 (47.5) / 21 (52.5)	7 (29.2) / 17 (70.8)	5 (38.5) / 8 (61.5)	0.347*
Mortalite, taburcu/eks, n, (grup içi %)	37 (92.5) / 3 (7.5)	21 (87.5) / 3 (12.5)	10 (76.9) / 3 (23.1)	0.312*
Postop taburculuk, servis/yoğun bakım, n, (grup içi %)	21 (52.5) / 19 (47.5)	14 (58.3) / 10 (41.7)	5 (38.5) / 8 (61.5)	0.511*
Anestezik yaklaşım, genel/spinal, n, (grup içi %)	34(85) / 6 (15)	22 (91.7) / 2 (8.3)	13 (100) / 0	0.282*
Yoğun bakım yatış süresi, gün, ortanca; IQR	0;3	0;2	1;3	0.532#
Hastane yatış süresi, gün, ortanca; IQR	6;10	5;4	5;8	0.459#
Operasyon süresi, saat, ortanca; IQR	2.45;1.3	2.3;1.4	2;4.2	0.987#

PAB: Pulmoner Arter Basıncı, #Kruskal-Wallis test, *Chi-Square test, Veriler hasta sayısı (yüzde), ve ortanca; IQR (İnterquartile Range) olarak tanımlanmıştır

Tablo 4: Hastalara uygulanan anestezik yaklaşım ve ASA sınıflamasına göre mortalite

		Mortalite		Toplam N=77	p
		Taburcu	Eks		
Anestezik Yaklaşım	Genel Anestezi	61 (88.4)	8 (11.6)	69	0.940*
	Rejyonel Anestezi	7 (87.5)	1 (12.5)	8	
	Toplam	68 (88.3)	9 (11.7)	77	
ASA Sınıflaması	ASA 2	10 (14.7)	0 (0)	10	0.173*
	ASA 3	39 (57.4)	4 (44.4)	43	
	ASA 4	19 (27.9)	5 (55.6)	24	

*Chi-Square test, Veriler hasta sayısı (yüzde) olarak tanımlanmıştır. ASA: Amerikan Anesteziyoloji Derneği

Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) sınıflamasına göre mortalite oranlarına baktığımızda ölen hastaların % 44'ü ASA 3, % 55.6'sı ASA 4'tür (p=0.173).

Tablo 5'de hastaların taburculuk durumlarının yapılan ameliyatlara göre dağılımı incelendiğinde anlamlı

farklılık çıkmıştır (p=0.031). Yoğun bakıma çıkan hastaların %27'sini Ortopedi, %27'sini Genel Cerrahi, %27'sini Kardiyovasküler Cerrahi, %8.1'ini Kadın Hastalıkları ve Doğum, %2.7'sini Üroloji, %5.4'ünü Beyin Cerrahisi ve %2.7'sini Göğüs Cerrahisi ameliyatı

geçiren hastalar oluşturmuştur. KBB ameliyatı geçiren hastaların hiçbiri yoğun bakıma çıkmazken, KVC ameliyatı geçiren hastaların hepsi yoğun bakıma çıkmıştır. Hastaların uygulanan anestezi yönteminin ameliyatlara göre dağılımında bölümler arası anlamlı

fark gözlenmemiştir, reyonel anestezi %87.5 oranında Ortopedik Cerrahi, %12.5 oranında Genel Cerrahi operasyonu geçiren hastalarda uygulanmıştır (p=0.168, Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların taburculuklarının ve uygulanan anestezi yöntemlerinin yapılan ameliyatlara göre dağılımı

	Postop taburculuk, (Servis, n=40) / Yoğun Bakım, n=37))	Anestezi tipi, (genel, n=69 /Spinal, n=8)
Ortopedi	18 (64.3-45) / 10 (3.5-27)	21 (75-30.4) / 7 (25-87.5)
Genel Cerrahi	11 (52.4-27.5) / 10 (47.6-27)	20 (95.2-29) / 1 (4.8-12.5)
KVC	0 / 10 (100-27)	10 (100-14.5) / 0
Üroloji	2 (66.7-5) / 1 (33.3-2.7)	3 (100-4.3) / 0
Beyin Cerrahisi	4 (66.7-10) / 2 (33.3-5.4)	6 (100-8.7) / 0
KHD	2 (40-55) / 3 (60-8.1)	5 (100-7.2) / 0
KBB	2 (100-5) / 0	2 (100-2.9) / 0
Göğüs Cerrahisi	1 (50-2.5) / 1 (50-2.5)	2 (100-2.9) / 0
p	0.031*	0.168*

*Chi Square, veriler n (% within yapılan ameliyat-% within postop), n ((% within yapılan ameliyat- within anestezi yaklaşım) olarak verilmiştir. KVC: Kardiyovasküler Cerrahi, KHD; Kadın Hastalıkları ve Doğum, KBB: Kulak Burun Boğaz

TARTIŞMA

Pulmoner hipertansiyonlu hasta perioperatif dönemde mortalite ve morbidite açısından yüksek risklidir (4). Anestezistlerin bu riskin farkında olmaları, uygun bir anestezi yönetim planı oluşturmaları ve potansiyel kardiyovasküler problemlerin erken tanı ve tedavisi konusunda hazırlıklı olmaları önemlidir (5). Çalışmamızın en önemli bulguları; 1) Postoperatif mortalite %11.2 oranında gözlenmiş olup, literatürle uyumludur (10), mortalite gözlenen hastalarda anestezi yaklaşım açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,940),2) Hastaların %76.6'sında komplikasyon gözlenmemiştir, en sık gözlenen komplikasyon ise % 9.1 oranında infeksiyondur.

Genel anestezi PH'li hastalarda yaygın kullanılan bir anestezi yaklaşımıdır. Periferik sinir blokları ve/veya epidural anestezi perioperatif ağrı kontrolü için kullanılabilir. Kontrolsüz ağrı, PH'nin alevlenmesini tetikleyebilir. Hızlı başlangıç ve derin semptomatik etkiler nedeniyle spinal anesteziden kaçınılmalıdır (6). Çalışmamıza dahil edilen 77 hastadan 69'u genel anestezi, 8'i reyonel anesteziyle opere edilmiştir. Reyonel anestezi %87.5'i ortopedik cerrahi geçiren

hastalara, %12.5'i genel cerrahi girişimi yapılan hastalara uygulanmıştır. Her ne kadar uygulanan anestezi yöntemimiz uygulanacak cerrahi tipine göre ayarlanmış olmamıza bağlı kalınsa da uygulanan anestezi yöntemi ve hastaların ASA durumları açısından mortalite de farklılık gözlenmemiştir. Hastalarda genel anestezi uygulananların %11.6'sı reyonel uygulananların %12.5'i ölmüştür. Farklılık gözlenmemesi çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların cerrahi açısından çok heterojen dağılımı olmasından kaynaklanabilir.

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda anestezi ve cerrahide mortalite ve morbidite riski oldukça yüksektir. Cerrahinin tipi, hastanın fonksiyonel durumu, ek hastalık durumu ve pulmoner hipertansiyon derecesi riski etkileyen en önemli faktörlerdendir. Genel olarak hedef yeterli preloadu, sistemik vasküler rezistans ve kontraktiletiyi sağlamaktır. Torasik cerrahi sırasında Hastanın intraoperatif yönetiminde PH'nin alevlenmesine katkıda bulunabilecek hipoksemi, hiperkapni, asidoz, hipotermi ve hipervolemi gibi durumlardan kaçınılması önerilmektedir. Postoperatif dönemde ise hastaların yakın takip edilmesi ve analjezik tedavi almaları

gerektiğini vurgulanmıştır (7). Pulmoner hipertansiyonlu hastalar postoperatif dönemde yoğun bakım takibini gerektirebilir. Ventilatörden ayrılma ve ekstübasyon yeterli oksijenizasyon, asidoz ve analjezi düzeyi yakından takip edilerek kademeli olarak yapılmalıdır (8). Kardiyak fonksiyon ve volüm dengesi ekstübasyonda önemli rol oynar (9). Shah ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PH için bir risk skoru modeli üzerinde durmuşlardır. Bu modelde fonksiyonel durumu 4 metabolik eşdeğer (MET) altında olan hastalar, 7 günden uzun hastane yatış süresi, yüksek anestezi risk skoru (ASA), açık cerrahi yaklaşım, operasyonun 2 saatten uzun sürmesi gibi parametrelerle skorlama yapılmıştır. Skoru yüksek olan hastalar komplikasyonlar ve yoğun bakım yatışı ile ilişkilendirilmiştir. Risk skoru yüksek olanlarda operasyon sonrası yoğun bakım yatış oranı %8.6 iken düşük riskli olanlarda %2.8'dir (10). Bizim çalışmamızda hastaların %48.1'i operasyon sonrası yoğun bakıma çıkmıştır fakat hastaları PH derecelerine göre sınıfladığımızda taburculuk ve mortalite değişmemiştir. Uygulanan cerrahiye göre taburculuğa baktığımızda yoğun bakıma çıkan hastaların çoğunluğunu ortopedik cerrahi (%27), genel cerrahi (%27), ve KVC (%27) oluşturmaktadır. KVC geçiren hastaların hepsi yoğun bakıma çıkarken, KBB cerrahisi geçirenlerin hepsi servise çıkmıştır, hastaların yoğun bakım/servise çıkışları ile uygulanan cerrahilere dağılımı arasında anlamlı farklılık çıkmıştır ($p=0.031$). Yoğun bakıma çıkış oranımızın yüksekliğinin hastaları hemodinamik açıdan daha yakın takip etmek için yoğun bakıma çıkarma tercihimizden ve yapılan cerrahi girişimlere bağlı olduğunu düşündük.

Seyfarth ve ark., PH'si bulunup operasyona alınan 31 hastayı incelemişlerdir, sekiz (%25.8) hastada komplikasyon gelişmiştir. Ameliyat sonrası sepsis ve sağ kalp yetmezliği nedeniyle bir hasta (%3.2) kaybedilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da PH'si bulunan 77 hastadan 18'inde (%23.4) komplikasyon gelişmiştir ve en sık gelişen komplikasyon enfeksiyon olmuştur. PH'si olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada PH'si olanlarda; daha uzun yoğun bakımda kalış, konjestif kalp yetmezliği,

solunum yetmezliği ve hemodinamik instabilite görüldüğü gösterilmiştir (12). Kruthivent ve ark., 2010-2017 yılları arasında PH'si olup operasyon yapılan hastalarda postoperatif pulmoner komplikasyon oranını %10.2 saptamışlardır. Bu oran 1991-2003 yılları arasında yaptıkları diğer bir çalışmada %28'dir. Bu azalmanın nedeninin PH tedavisindeki yeni ilaçlar ve PH hastalarının perioperatif yönetimindeki gelişmeler olduğunu düşünmüşlerdir. Postoperatif pulmoner komplikasyonların %75'i ameliyat sonrası 24 saat içinde meydana gelmiştir. Bu yüzden PH'si bulunan hastaların solunum durumunun postoperatif yakın izlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (13). PH'si bulunan hastalarda yapılan non-kardiyak ve non-obstetrik operasyonun mortalite ve morbidite oranı daha önce yapılan çalışmalara göre azalmış olsa da halen önemini korumaktadır. Bununla birlikte PH'si bulunanlardaki acil cerrahi girişimler yüksek mortaliteyle ilişkilendirilmeye devam etmektedir (14). Hastaların acil veya elektif olarak alınıp alınmadığına kayıtlardan net ulaşılamaması ve retrospektif olması bizim çalışmamızın kısıtlayıcı faktörlerindedir. Cerrahi tipine göre uygulanabilecek anestezi yöntemi de farklılık gösterebilir, bu da çalışmanın limitasyonlarından.

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, pulmoner vasküler direnci artıran hipoksi, hiperkarbi, asidoz, yüksek pozitif ekspirum sonu basıncı (PEEP) uygulaması ve hipotermiden kaçınılması son derece önemlidir. Yoğun bakım hastasında uzamış ve zor weaning durumunda da tanı konulmamış PH'nin akla getirilmesi gereklidir (15). PH'si bulunan hastaların perioperatif yönetimi zordur ve bu konuda yeterli kılavuzun olmadığı gözlenmiştir. Spesifik müdahaleler ve ameliyat öncesi planlama için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.

Pulmoner hipertansiyonu olan hastaları retrospektif olarak incelediğimiz çalışmamızda, uygulanan anestezi şekli (genel/rejyonal), hastaların postoperatif servis, yoğun bakım takip süreleri ve taburculuk, mortalite oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tüm anestezi uygulanacak hastalarda olduğu gibi

hastaların perioperatif takiplerinin çok dikkatli ve özenli yapılması gerekmektedir. Pulmoner hipertansiyonu bulunan hastalarda anestezi yaklaşımını araştıran prospektif çalışmalara ve ulusal kılavuzlara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çatışma Beyanı: Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı:

Ana fikir/planlama:EDB, KT; Analiz-yorum: EDB; Veri sağlama:KT, BBTM; Yazım: KT, BBTM,EDB; Gözden geçirme ve düzeltme: BBTM Onaylama:EDB

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.04.2021 tarihinde 2021/4 no'lu karar ile alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gropper MA (Edited by). Miller's Anesthesia. In: Wijesundera DN, Finlayson E. Preop Evaluation. 9th Edition, Philadelphia: Elsevier, 2020:952-3.
2. Pritts CD, Pearl RG. Anesthesia for patients with pulmonary hypertension. Curr Opin Anaesthesiol 2010;23(3):411-6.
3. Fox C, Kalarickal PL, Yarborough MJ, Jin JY. Perioperative management including new pharmacological vistas for patients with pulmonary hypertension for noncardiac surgery. Curr Opin Anesthesiol. 2008;21(4):467-72.
4. Pilkington SA, Taboada D, Martinez G. Pulmonary hypertension and its management in patients undergoing non-cardiac surgery. Anaesthesia. 2015;70(1):56-70.
5. Carosino MJ, Friesen RH, Doran A, Ivy DD. Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization. Anesth Analg. 2007;104(3):521.
6. Caddigan S, Granlund B. Anesthesia For Patients With Pulmonary Hypertension Or Right Heart Failure. In: StatPearls [Internet]. 2022.
7. Hill NS, Roberts KR, Preston IR. Postoperative pulmonary hypertension: etiology and treatment of a dangerous complication. Respir Care 2009;54(7):958-68.
8. Rodriguez RM, Pearl RG. Pulmonary hypertension and major surgery. Anesth Analg. 1998;87(4):812-5.
9. Mekontso-Dessap A, De Prost N, Girou E, Braconnier F, Lemaire F, Brun- Buisson C, et al. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. Intensive Care Med. 2006;32(10):1529-36.
10. Shah AC, Ma K, Faraoni D, Oh D, Rooke GA, Van Norman GA. Self-reported functional status predicts post-operative outcomes in non-cardiac surgery patients with pulmonary hypertension. PLoS One. 2018;13(8):e0201914.
11. Seyfarth HJ, Wirtz H, Gille J, Gerlach S, Grachtrup S, Winkler J, et al. Management and Outcome of Surgery in Patients with Severe Pulmonary Hypertension-A Single Center Experience. Pneumologie. 2016;70(2):117-22.
12. Kaw R, Pasupuleti V, Deshpande A, Hamieh T, Walker E, Minai OA. Pulmonary hypertension: an important predictor of outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. Respir Med. 2011;105(4):619-24.
13. Kruthiventi SC, Kane GC, Sprung J, Weingarten TN, Warner ME. Postoperative pulmonary complications in contemporary cohort of patients with pulmonary hypertension. Bosn J Basic Med Sci. 2019;19(4):392-99.
14. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. Eur Respir J. 2013;41(6):1302-7.
15. Gunt C, Çekmen N. Pulmoner Hipertansiyon ve Weaning. J Turkish Soc Intensive Care. 2016;14(3):68-79.

THE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF VITAMIN D AND OMEGA 3 ON VENA CAVA

Vitamin D ve Omega 3'ün Vena Cava Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Bahar KARTAL¹  Ebru ALİMOĞULLARI¹  Mehmet Fatih BOZKURT² 
Muhammed Nasir BHAYA²  Hazal DEMİR¹  Uygur SAÇIK¹ 

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept of Histology and Embryology, ANKARA, TÜRKİYE

² Afyon Kocatepe University Faculty of Veterinary Medicine, Dept of Pathology, AFYONKARAHİSAR, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Vitamin D has a protective role in the cardiovascular system and it affects blood pressure. Omega-3 fatty acids are dietary fats gained from fish and plant oils and involve in coronary heart disease and other cardiovascular complications. The aim of the study was to investigate the effects of Vitamin D and Omega 3 on the vascular structure at the cellular level.

Material and Methods: In the current study, a total of 24 rats were divided into 4 groups. Each group contained 6 animals. The groups are as follows; control, vitamin D, Omega 3; and combined Vitamin D and Omega 3. Vena cava samples from all groups were obtained and stained with hematoxylin and eosin (H&E) for histological alternations. Additionally, endothelial and vascular functions were investigated immunohistochemically.

Results: The H&E staining revealed that the treatment of either Vitamin D or Omega 3 did not cause histomorphological changes in the structure of the vena cava under normal conditions. The immunoexpression of inducible nitric oxide synthase was decreased and vascular endothelial growth factor was increased in the vena cava of rats with the combined treatment of Vitamin D and Omega 3.

Conclusion: In conclusion, combined supplements of Vitamin D and Omega 3 did not have harmful effects on the blood vessel however further studies should be performed to determine the beneficial effects of these supplements.

Keywords: Vitamin D, Omega 3, histopathology, vena cava, inducible nitric oxide synthase, vascular endothelial growth factor

ÖZ

Amaç: D vitamini kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu bir role sahiptir ve kan basıncını etkiler. Omega-3 yağ asitleri balık ve bitki yağlarından elde edilir ve koroner kalp hastalığına ve diğer kardiyovasküler komplikasyonlarda önemli rolü vardır. Çalışmamızın amacı, D vitamini ve Omega 3'ün damar yapısı üzerindeki etkilerinin hücresel düzeyde araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Mevcut çalışmada toplam 24 sıçan kullanıldı. Her biri 6 hayvandan oluşan kontrol, D vitamini, Omega 3; ve kombine D Vitamini ve Omega 3 tedavisi uygulanan olmak üzere 4 grup belirlendi. Deney sonunda tüm gruplardan vena cava örnekleri alındı. Dokular histolojik değişimler için analiz edildi. Endotelial ve vasküler fonksiyonlar immünohistokimyasal yöntem ile incelendi.

Bulgular: D Vitamini veya Omega 3 kullanımının normal koşullar altında vena cava yapısında histomorfolojik değişikliklere yol açmadığı tespit edildi. Vitamin D ve Omega 3'ün birlikte kullanımı sonucunda sıçanların vena cava örneklerinde indüklenbilir nitrik oksit sentazın immünoekspresyonu azaltırken, vasküler endotelial büyüme faktörünün arttığı tespit edildi.

Sonuç: Sonuç olarak, D vitamini ve Omega 3'ün kombine takviyelerinin hücresel düzeyde damar yapısı üzerine zararlı bir etkisi olmadığına ancak faydalarının tespit edilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılması kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, Omega 3, histopatoloji, vena cava, indüklenbilir nitrik oksit sentaz, vasküler endotelial büyüme faktörü



Correspondence / Yazışma Adresi:

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Dept of Histology and Embryology, ANKARA, TÜRKİYE

Phone / Tel: 905321539887

Received / Geliş Tarihi: 04.10.2022

Dr. Bahar KARTAL

E-mail / E-posta: bahar.kartal@outlook.com

Accepted / Kabul Tarihi: 10.03.2023

INTRODUCTION

When exposed to ultraviolet radiation, the skin produces vitamin D, which is then synthesized non-enzymatically and processed in the liver and kidney (1). The metabolism of calcium, phosphorus, and the remodeling of bone tissue are all regulated by vitamin D. It functions as a regulator in cell differentiation, cell growth inhibition, and immunological modulation (2). Vitamin D has been discovered to affect 3% of the human genome, and its analogs alter the genomic regulation of several processes, including cellular differentiation, proliferation, apoptosis, and angiogenesis (3). Low vitamin D levels have been associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVDs), such as artery disease (4) myocardial infarction (5), heart failure (6), cardiomyopathy (7), and fibrosis (8). However, there was insufficient knowledge regarding how vascular cells are affected by vitamin D and its analogs.

The vitamin D treatment enhanced endothelial cell (EC) function, according to a study on individuals with elevated cardiovascular risk. To certain the effects of vitamin D on angiogenesis at the cellular level, numerous research has concentrated on vascular ECs. The fundamental biological component of blood vessels, vascular smooth muscle cells, is crucial for maintaining vascular integrity and function (9).

Endothelial cells produce nitric oxide (NO), which is important for maintaining vascular health and function. In hypercholesteremic individuals or experimental atherosclerosis animal models, the decreased NO production is linked to endothelial dysfunction. On the other hand, in situations of persistent inflammation, endothelial and other cell types exhibit localized expression of the Inducible nitric oxide synthase (iNOS) (10).

The two primary types of omega-3 fatty acids are eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) (11). EPA and DHA are transformed into the liver and converted into triglycerides and released into circulation. Omega-3 fatty acids are bound to albumin, and only a small percentage of them are free. Omega-3 fatty acids play a significant function in the prevention

of diseases such as arrhythmia, chronic heart failure, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, and carcinogenesis (12).

There is no evidence about the effects of omega-3 and vitamin D supplements on blood vessels therefore the study's goal was to find out how Vitamin D and Omega 3 fatty acids affected vascular cells.

MATERIALS AND METHODS

Animals and Experimental Design

In our study, twenty-four, 21 days old, female pre-pubertal Wistar albino rats were used. During the experiment, the animals were given ad libitum standard rodent feed and tap water. The animals were housed in polypropylene cages, 12 hours light / 12 hours dark rooms, 22±0.50C temperature, and appropriate humidity. The animals were divided into four groups each consisting of 6 animals. Group I (Control): used as the control group. Group II (Vitamin D): 120ng/100g/week 1,25(OH)2D3 (Calcijex ampule, Abbott) injected into the rats subcutaneously (13). Group III (Omega 3): rats were injected with 1 ml/kg/day Omegaven (Fresenius Kabi, Austria) (100 mL Omegaven contains 1.25–2.82 g of eicosapentaenoic acid (EPA) and 1.44–3.09 g of docosahexaenoic acid (DHA)] intraperitoneally for 28 days (14). Group IV (Vitamin D+Omega 3): The rats were injected with 120ng/100g/week 1,25(OH)2D3 and 1 ml/kg/day Omegaven for 28 days. At the end of the 28th day, the vena cava tissues were obtained for histopathological and immunohistochemical examinations.

Histological examinations

The vena cava samples were fixed in 10% formalin after that standard histological methods were performed and the tissues were embedded in paraffin. From each paraffin block, 5 µm-thick slices were taken and hematoxylin-eosin (H&E) staining was performed. The slides were examined histologically with a light microscope. (Leica DM4000, Wetzlar, Germany).

Immunohistochemical examinations

5 µm-thick vena cava tissue sections were obtained from paraffin blocks. The paraffin sections underwent xylene

and rehydration in a progressive decrease of ethanol. Antigen retrieval was performed. Endogenous peroxidases were quenched with 0.3% hydrogen peroxide in methanol for 5 min at room temperature. The sections were blocked in blocking serum (Ultra V Block, ScyTek Laboratories, Utah, USA) for 5 min. Then, slides were incubated with anti-iNOS (antibody (SP126) ab115819) and Vascular endothelial growth factor (VEGF)(PA5-85171,thermo) for overnight at 4 °C. The tissues were washed with PBS for 3x5 minutes after the application of the primary antibodies and incubated with biotinylated anti-mouse (BA-9200; 1:400 Dilution; Vector Laboratories, Burlingame, CA) secondary antibodies for 10 min. The tissues were washed again with PBS for 3x5 minutes after the application of the secondary antibody and incubated with streptavidin peroxidase for 10 min and then taken into PBS. The DAB Substrate Kit solution was applied for the reaction. The slides were counterstained with Mayer's hematoxylin and covered with entellan. The slides were examined and photographed under a light microscope

(LeicaDM4000,Wetzlar,Germany).H-SCORE analyses were conducted for the immunohistochemistry evaluation as previously described (15).

Statistical analyses

Immunocytochemistry expressions were evaluated using GraphPad Prism software (GraphPad, San Diego, CA). Data between groups were analyzed for significance using an ANOVA followed by Turkey's multiple comparison tests. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

Histomorphological Results

Figure 1 displays the results of the H&E staining. All groups have a normal histomorphological structure of the vena cava. Vena cava sections showed an appropriate structure of tunica intima consisting of a single layer of flattened cells. It was difficult to distinguish tunica adventitia from the tunica media. Tunica media consisted of smooth muscle cells. The tunica adventitia was made of loose connective tissue.

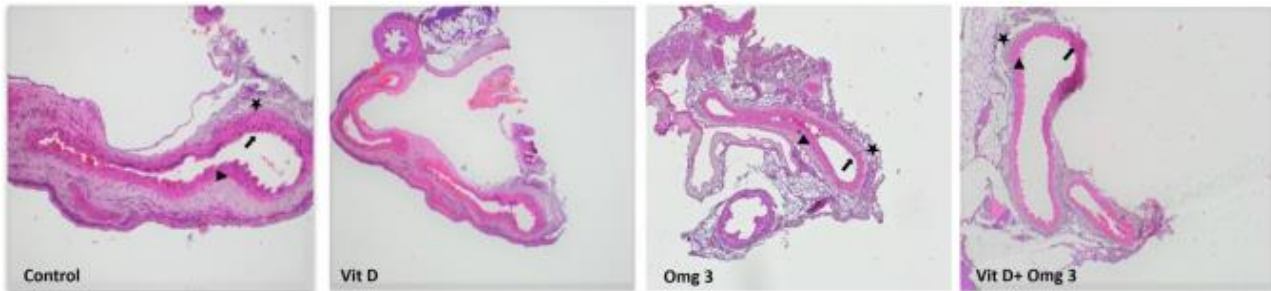


Figure 1: Images of the vena cava stained with hematoxylin-eosin Arrow: tunica intima (endothelium), arrow head: tunica media and star: tunica adventitia. (H&E staining; Magnification: 10×)

Immunohistochemistry Assay Results

The vena cava from the control group showed weak iNOS staining. Vena cava sections treated with vitamin D, omega 3, or both vitamin D+Omega 3 showed slight

staining with iNOS (Figure 2A). Even though all groups showed immunoexpression of VEGF the Vitamin D + Omega 3 group's combined treatment showed intense staining in the vena cava (Figure 2B).

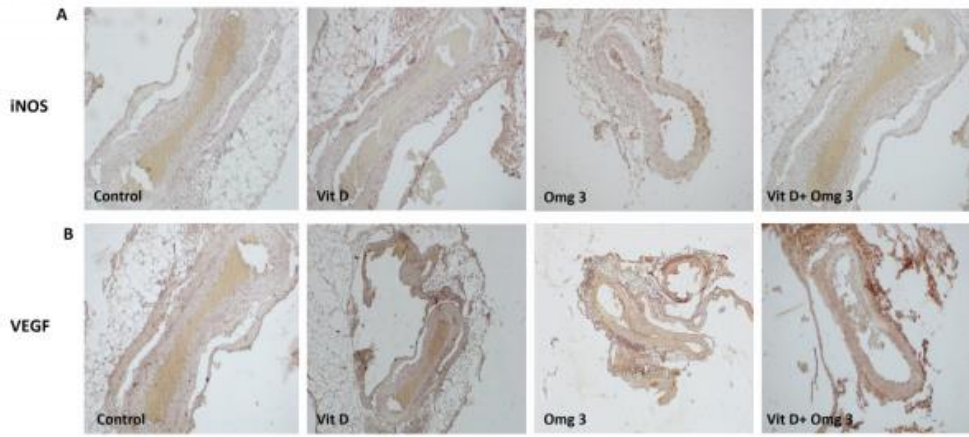


Figure 2: Immunohistochemical distribution of iNOS (A) and VEGF (B) in rat vena cava sections

There was a weak immunostaining of iNOS in control group. Low expression were detected in the Vitamin D, Omega 3 and Vitamin D combined Omega 3 groups (Upper panel A: Immunostaining of iNOS; Vit D and Omg 3 magnification: 10×; Control, Vit D + Omg 3 magnification: 20×). All the groups showed positive immunostaining for VEGF. The intense staining was observed in Vitamin D combined Omega 3 group (Lower panel B: Immunostaining of VEGF; Vit D, Omg 3, Vit D + Omg 3 magnification: 10×; Control magnification: 20×).

The H-SCORE analyses of immunoexpression levels of iNOS and VEGF were shown in Figure 3. The immunoexpression of iNOS was decreased in the combined treatment of Vitamin D and Omega 3 group compared to the control ($p=0.353$) (Figure 3A). The immunoexpression level of VEGF was increased in Vitamin D ($p=0.142$), Omega 3 ($p=0.799$), and Vitamin D and Omega 3 ($p=0.010$) groups compared to the control. A significantly increased was seen in the combined treatment of Vitamin D and Omega 3 group compare to the control ($p=0.010$). (Figure 3B).

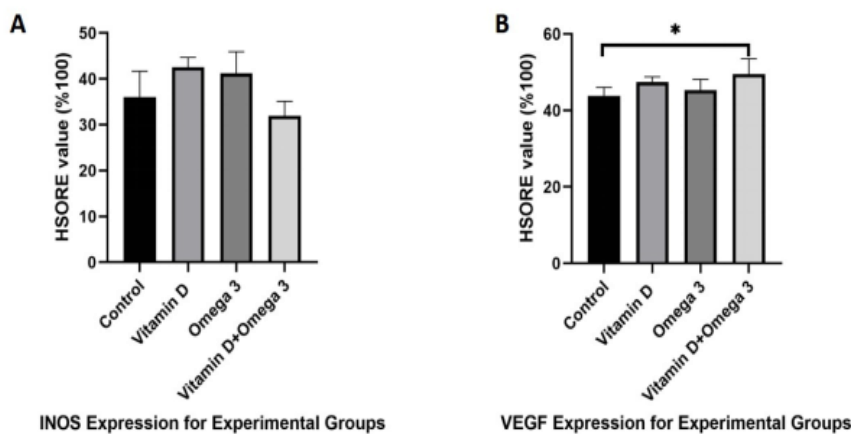


Figure 3: H-scores of iNOS and VEGF immunostaining intensities in the ven a cava samples from experimental groups

The H-score analyses revealed the immunoexpression of iNOS was decreased ($p=0.3539$) compare to control(A). The significantly increased of VEGF immunoexpression was seen in the combined treatment of Vitamin D and Omega 3 group compare to control ($p < 0.05$). (Data are presented as mean \pm standard error. $p < 0.05$ values were considered as a significant. ($p=0.0102$)).

DISCUSSION

Vitamin D is crucial for calcium and bone homeostasis, due to its ability to control the activation of the vitamin D receptor transcriptional factor. Studies on the processes of vitamin D's cellular protection in avoiding a variety of illnesses, such as osteoporosis, cancer, autoimmune disorders, and cardiovascular diseases (16).

Omega-3 fatty acids are recognized to provide advantages for the heart. Increased omega-3 fatty acid consumption may reduce cardiovascular mortality, according to studies (17). In individuals with coronary artery disease, omega-3 fatty acids, in particular EPA, improve the equilibrium between the vasodilator nitric oxide, which has positive effects on endothelial function (18).

The current study investigated the effects of vitamin D and Omega 3 on the vena cava by histological methods. First, our H&E data demonstrated that treatment with vitamin D and Omega 3 either alone or combined, did not affect the histomorphological structure of the vena cava under normal conditions.

Despite numerous studies on the protective effects of vitamin D and omega 3 under stressful circumstances or other experimental ischemia/reperfusion animal models, as well as studies on thrombosis on vessels, in our study under normal circumstances, there was no difference at the cellular level between the groups.

Vitamin D supplements can be used to treat vitamin D deficiency, which is linked to cardiovascular disease (19). Studies that have been published show a connection between low vitamin D levels and arterial endothelial dysfunction (20).

Similar results were found in a study on vitamin D's impact on endothelial dysfunction in diabetic rats. It has been shown that STZ-induced diabetes causes endothelial function to deteriorate and that vitamin D treatment greatly improved diabetes-related endothelial dysfunction. Additionally, vitamin D supplementation was reported to lower aortic iNOS activity levels. The results of this investigation indicated that diabetic rats' vascular function was enhanced by vitamin D supplementation (21).

The primary indicator of inflammatory processes is iNOS expression. Specific inhibition of iNOS gene expression or inactivation of iNOS enzyme is regarded as a target for therapeutic intervention in inflammatory diseases (22). iNOS expression in cortical neurons has been examined in a study on the inflammatory process in Alzheimer's disease (AD) following the

administration of amyloid- β ($A\beta$), vitamin D, and $A\beta$ combined with vitamin D, respectively. They have shown that Vitamin D-treated cortical neurons results in a low level of iNOS mRNA and protein expressions. These data indicated the key role of vitamin D in regulating iNOS and possibly NO(23).

Another study focused on the function of vitamin D in an experimental mouse model of persistent alcohol-induced liver damage. The study's findings demonstrated that a vitamin D deficit led to pathological harm and dysfunction in the liver caused by alcohol consumption. Reactive oxygen species (ROS) were randomly produced along with alcohol metabolism and NO is representative of ROS, which was induced by iNOS. The same study also revealed that vitamin D deficiency aggravated alcohol-induced increase of iNOS (24).

Angiogenic growth factors are used to treat peripheral vascular and ischemic heart diseases. Vascular endothelial growth factor has been shown to increase angiogenesis in investigations of cardiac ischemia in both humans and animals (25). Furthermore, it is well recognized that vitamin D can affect VEGF levels, however, there is conflicting evidence in the literature. Various pieces of evidence contend that vitamin D either stimulates or inhibits the secretion of VEGF (26).

The researchers have investigated the effects of Vitamin D on hypoxia-induced bronchopulmonary dysplasia (BPD) in neonatal rats. The study's findings demonstrated that vitamin D3 therapy elevated serum 25OHD and upregulated VDR in lung tissues, whether or not there was hypoxia present. The researchers also discovered that vitamin D3 therapy enhanced VEGF expression and decreased alveolar simplification in lung tissue that had been affected by hypoxia. By controlling vitamin D-VDR signaling pathways, vitamin D has been shown to have protective effects on hypoxia-induced BPD in newborn rats (27).

The immunoexpression of iNOS and VEGF, which are related to endothelial functions and vascular smooth muscle cells, respectively, was examined in the present work. Although all the groups were positive for the

iNOS and VEGF, the lower expression of iNOS and higher expression of VEGF were detected in the combined treatment of Vitamin D and Omega 3.

In conclusion, we can say that either Vitamin D or Omega 3 supplements may have beneficial effects on people's health at the vascular level.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: BK; Analysis/Interpretation: EA; Data Collection: MFB, US; Writer: BH, EA; Critical Review: MNB, HD, US; Approver: BH,EA

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any source for this work.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Afyon Kocatepe University Animal Experiments Local Ethics Committee (Decision number: 49533702/113).

REFERENCES

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–81.
2. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014;114(7):379–93
3. Albert DM, Scheef EA, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko SR, Sorenson CM et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sc*. 2007;48(5):2327–34.
4. Charytan DM, Padera R, Helfand AM, Zeisberg EM. Association of activated vitamin D use with myocardial fibrosis and capillary. *Ren Fail*. 2015;37(6):1067–69.
5. Bae S, Singh SS, Yu H, Lee JY, Cho BR, Kang PM. Vitamin D signaling pathway plays an important role in the development of heart failure after myocardial infarction. *J Appl Physiol*. 2013;114(8):979–87.
6. Chen S, Swier VJ, Boosani CS, Radwan MM, Agrawal DK. Vitamin D Deficiency Accelerates Coronary Artery Disease Progression in Swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(8):1651–9.
7. Aleksova A, Belfiore R, Carriere C, Kassem S, Carrubba S, Barbati G et al. Vitamin D Deficiency in Patients with Acute Myocardial Infarction: An Italian Single-Center Study. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015;85(1-2):23–30.
8. Polat V, Bozcali E, Uygun T, Opan S, Karakaya O. Low vitamin D status associated with dilated cardiomyopathy. *Int J Clin Exp*. 2015;8(1):1356–62.
9. Alyami A, Soares MJ, Sherriff JL, Mamo JC. Vitamin D & endothelial function. *Indian J Med Res* 2014;140(4):483–90.
10. Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, Tracey WR, Pollock JS, Harrison DG. et al. Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):2479–88.
11. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2047–67.
12. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):12–24.
13. Kuyucu Y, Sencar L, Tap O, Mete UO. Investigation of the effects of vitamin D treatment on the ovarian AMH receptors in a polycystic ovary syndrome experimental model: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Reprod Biol* 2020;20(1):25–32.
14. Sukhotnik I, Slijper N, Pollak Y, Chemodanov E, Shaoul R, Coran AG. et al. Parenteral omega3 fatty acids (Omegaven) modulate intestinal recovery after intestinal ischemia reperfusion in a rat model. *JPediatr Surg* 2011;46(7):1353–60.
15. Ortak H, Cayli S, Tas U, Ocaklı S, Söğüt E, Demir HD. et al. Expression of p97/VCP and ubiquitin during postnatal development of the degenerating rat retina. *J Mol Histol* 2021;43(1):17–25.
16. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Van E, Verstuyf A, Luderer HF et al. Vitamin D and human

- health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726–76.
17. Borow KM, Nelson JR, Mason RP. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):357–66.
18. Toyam K, Nishioka T, Isshiki A, Ando T, Inoue Y, Kirimura M. et al. Eicosapentaenoic acid combined with optimal statin therapy improves endothelial dysfunctionn patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014;28(1):53–9.
19. Hashemi SM, Mokhtari SM, Sadeghi R, Foroozan R, Safari M. Effect of vitamin D therapy on endothelial function in ischemic heart disease female patients with vitamin D deficiency or insufficiency: a primary report. *Atherosclerosis.* 2015;11(1):54–9.
20. Chitalia N, Mayoral AR, Kaski JC, Banerjee D. Vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):265–8.
21. Said MA. Vitamin D attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin induced diabetic rats by reducing oxidative stress. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(4):959-63
22. Closs EI, Scheld JS, Sharafi M, Forstermann U. Substrate supply for nitric-oxide synthase in macrophages and endothelial cells: role of cationic amino acid transporters. *Mol Pharmacol* 2000;57(1):68–74.
23. Dursun E, Gezen D, Yilmazer SA. New Mechanism for Amyloid- β Induction of iNOS: Vitamin D-VDR Pathway Disruption. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(3):459-74.
24. Hu CO, Bo QL, Chu LL, Hu YD, Fu L, Lu Y. et al. Vitamin D Deficiency Aggravates Hepatic Oxidative Stress and Inflammation during Chronic Alcohol-Induced Liver Injury in Mice. *Oxid Med Cell.* 2020;(2020):5715893.
25. Zhao JW, Ping JD, Wang YF, Liu XN, Li N, Hu ZL. et al. Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cellby inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1a pathway in chronic spontaneous urticaria. *Clin Immunol.* 2020;215:108444.
26. Shahvegharasl Z, Pirouzpanah S, Mahboob SA, Montazeri V, Adili A, Asvadi I. et al. Effects of cholecalciferol supplementation on serum angiogenic biomarkers in breast cancer patients treated with tamoxifen: a controlled randomized clinical trial. *Nutrition.* 2020;72:110656.
27. Yuchun W, Lian J. Role of vitaminD–vitaminD receptor signaling onhyperoxia induced bronchopulmonary dysplasia in neonatal rats. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(7):2335-44

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE İLERİ BABA YAŞININ PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİ

Effect of Advanced Paternal Age on Perinatal Outcomes in Assisted Reproductive Techniques

Müge KESKİN¹  Gamze Sinem ÇAĞLAR²  Ahmet ATİK³ 

¹ Umut Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA/TÜRKİYE

² Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA/TÜRKİYE

³ Genart Tüp Bebek Merkezi, ANKARA/TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: İleri anne yaşının yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarı şansını düşürdüğü net bir şekilde ortaya konmuştur. İleri baba yaşının spontan gebeliklerde, olumsuz gebelik sonuçlarıyla ve perinatal sonuçlarla ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Ancak ileri paternal yaşın, YÜT sonuçlarına etkisine dair az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi gören hastalarda, ileri paternal yaşın siklus sonuçlarına ve perinatal sonuçlara etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada; Mayıs, 2021-Aralık,2022 yılları arasında Ankara'da özel bir tüp bebek merkezine başvuran IVF tedavisi alan çiftlerden erkek yaşının 45 ve üstü olduğu olguların retrospektif analizi yapılmıştır. Olguların siklus karakteristikleri değerlendirilerek gebelik olan ve olmayan olgular ile, canlı doğum ile sonuçlanan ve düşükle sonuçlanan olgular siklus özellikleri ve sperm parametreleri açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 76 siklustan 47'si(%61.8) embryo transferi (ET) ile sonuçlandı, geriye kalan 29(%38.2) siklusta, transfer yapılmadı. ET yapılan siklulardan 29'u(%61.7) gebelik ile sonuçlanırken, 18'inde(%38.2) gebelik görülmedi. Gebelik olan 29 siklustan 13'ü düşük (%44.8), 16'sı (%55.2) ise canlı doğum ile sonuçlandı. Gebelik pozitif veya negatif olan sikluslarla, canlı doğum veya düşük ile sonuçlanan siklularda yıkama öncesi ve sonrası sperm parametreleri ile siklus sonuçları bakımından gruplar arasında fark gösterilemedi. Düşük oranı spontan gebelik ve YÜT gebeliklerinde görülenin üstünde bulundu.

Sonuç: YÜT uygulanan hastalarda ileri baba yaşı artmış düşük oranlarıyla ilişkili olabilir, bu hasta grubunda siklus ve gebelik sonuçlarına etki eden faktörleri araştırırken kapsamlı semen analizleri yapılarak sperm sayısı ve motilitesi dışında YÜT sonuçlarını ve perinatal sonuçları etkileyebilecek ek parametrelerin değerlendirilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Babalık yaşı, in vitro fertilizasyon, gebelik sonuçları

ABSTRACT

Objective: It has been well established that advanced maternal age is associated with lower chance of success in assisted reproductive techniques (ART). Adverse pregnancy and perinatal outcomes have also been reported in spontaneous pregnancies with advanced paternal age (APA). However, few studies have assessed the effect of APA on ART outcomes. In this study, we aimed to evaluate the effect of APA on cycle outcomes and perinatal outcomes in patients undergoing IVF (in vitro fertilization) treatment.

Material and Methods: A retrospective analysis of cases with APA (≥ 45) undergoing IVF treatment in a private center in Ankara between May 2021 and December, 2022 was performed. Cycles in which pregnancy was achieved were compared to cycles unable to achieve pregnancy and cycles that ended up with live birth were compared to the ones ending in abortion in terms of cycle outcomes and sperm parameters.

Results: 76 cycles were included in the study, embryo transfer (ET) was performed in 47(%61.8) of the cycles while in the remaining 29(%38.2) cycles ET was cancelled. Pregnancy was observed in 29(%61.7) cycles while pregnancy could not be achieved in 18(%38.2) of the cycles that included ET. Of the 29 pregnancies, 13(%44.8) ended in miscarriage while 16(%55.2) pregnancies ended in live birth. There was no difference in terms of sperm parameters and cycle outcomes between pregnancy achieved or unachieved cycles. Sperm parameters and cycle outcomes were also comparable between cycles that ended in live birth or miscarriage. Miscarriage rate was higher than the one observed in spontaneous and ART pregnancies.

Conclusion: APA may be associated with increased abortion rates in ART. While investigating the factors affecting cycle and pregnancy outcomes, comprehensive semen analyzes should be performed and additional parameters that may affect ART and perinatal outcomes other than sperm count and motility should be evaluated.

Keywords: Paternal age, in vitro fertilization, pregnancy outcomes



Yazışma Adresi / Correspondence:

Umut Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA/TÜRKİYE

Tel / Phone: +905333522090

Geliş Tarihi / Received: 28.02.2023

Dr. Müge KESKİN

Umut Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA/TÜRKİYE

E-posta / E-mail: mugekeskin1@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.03.2023

GİRİŞ

Ebeveynliğin ertelenmesi, dünya çapında hem erkeklerde hem de kadınlarda giderek daha yaygın hale gelmektedir. Annelik yaşının son yıllardaki istikrarlı artışına, baba olma yaşındaki artış da eşlik etmiştir (1). Anne yaşının yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarı şansına etkisi iyi bilinmektedir. Çalışmalarda, YÜT ile 40 yaşından sonra canlı doğum oranlarında keskin bir düşüş olduğu gösterilmiştir (2). Canlı doğum oranlarındaki bu düşüş, temel olarak oosit kalitesi ve sayısındaki yaşa bağlı azalmaya, anöploidideki artışa, azalan fertilizasyona ve düşük implantasyon oranlarına bağlanmaktadır (3). Öte yandan, baba yaşının YÜT sonuçlarına etkisine dair çok daha az kanıt vardır. Spontan gebeliklerde ileri paternal yaşın, olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,4). Paternal yaşın 45'in üstünde olması halinde; gestasyonel diyabet, erken doğum ve yenidoğan nöbet sıklığının arttığı bildirilmiştir (4). Daha önceki çalışmalarda ise, ileri paternal yaş, artmış gebelik kayıpları ve kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (5,6). İleri paternal yaşın çocuklar üzerindeki kısa ve uzun dönem etkiler anlamında ise, çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların yanı sıra ölü doğum, orofasiyal yarıklar ve trizomi 21 arasında da ilişki olduğu düşünülmektedir (7). Spontan gebeliklerdeki ileri baba yaşına dair birçok veri olmasına rağmen, YÜT ile elde edilmiş gebeliklerde ileri paternal yaşın etkisi net değildir. Daha önceki bir çalışma, ileri paternal yaşın YÜT sonrası gebelik oranı üzerinde anlamlı bir negatif etkisi olduğunu bildirirken (2), diğer birkaç çalışma YÜT sonuçları ile paternal yaşın ilişkili olmadığını ileri sürmüştür (8,9). İleri paternal yaşın, kısmen sperm hareketliliği ve morfolojisi gibi semen parametrelerindeki değişikliklere bağlı olarak, ancak çoğunlukla erkek germ hücrelerindeki genetik değişiklikler ve de novo mutasyonlara bağlı olarak fertilitiyi etkilediği düşünülmektedir (10,11). Artan erkek yaşının semen analizi üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada, yaşlanmanın tüm parametrelerde kötüleşmeye yol açtığı bildirilmiştir (11). Ancak yine de konuya dair az sayıda çalışma vardır

ve sonuçlar çelişkilidir. Biz bu çalışmada son 1.5 yıl içinde in vitro fertilizasyon (IVF)/ intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisi gören hastalarımızdan erkek yaşının 45 ve üstü olduğu siklusların retrospektif analizini yaparak ileri paternal yaşın IVF sonuçlarına ve perinatal sonuçlara etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Ankara'da özel bir tüp bebek merkezine başvuran hastaların verileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Ufuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Etik Kurulundan 27.04.2022 tarihli ve 12024861-28 sayılı 22.04.18.04/10 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya Mayıs, 2021-Aralık, 2022 yılları arasında IVF/ICSI tedavisi alan çiftlerden erkek yaşının 45 ve üstü olduğu vakalar dahil edilmiştir. Dondurulmuş sperm veya testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile elde edilmiş sperm kullanılan sikluslar ve preimplantasyon genetik testi (PGT) yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Ovaryan stimülasyon sırasındaki anne ve baba yaşı, önceki deneme sayısı, tedavinin başlangıcındaki, semen analiz parametreleri (sayı, hareketlilik), toplanan oosit sayısı, metafaz II (MII) oosit sayısı, embryo sayısı (3. gün ve 5. gün), kaliteli embryo sayısı (3. gün ve transfer edilen), transfer edilen embriyo sayısı ile gebelik sonuçları hakkında veriler toplandı. Gebelik, embryo transferi sonrası kanda 14. günde bakılan β -hCG pozitifliği olarak tanımlandı. Abortus, 22. gebelik haftasından önce gebelik kaybı olarak tanımlandı. Canlı doğum ile sonuçlanan gebelikler kaydedildi. Gebelik olan ve olmayan olgular ile, canlı doğum ile sonuçlanan ve abortusla sonuçlanan olgular siklus özellikleri ve sperm parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Tüm sperm analizleri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sperm analiz protokolleri ve parametrelerine (12) uygun olarak yapıldı. 2-5 günlük cinsel perhiz sonrası, semen örnekleri, masturbasyon yöntemi ile steril kaplara alındı. Likefaksiyon için inkübatörde bekletildi. Likefaksiyonu takiben volüm, sperm konsantrasyonu ve motilitesi

değerlendirildi. Sperm motilitesi, ejakülattaki progresif veya ileri doğru hareketli sperm yüzdesi olarak ifade edildi. Sperm motilite değerlendirmesinde; hızlı ileri progresif hareketli sperm yüzdesi (+4), ileri yavaş hareketli sperm yüzdesi (+3), yerinde hareketli sperm yüzdesi (+2), hareketsiz sperm yüzdesi (+1) belirlendi. Sperm hazırlama işlemi, tüm olgularda SpermGrad™ (Vitrolife, İsveç) kullanılarak dansite gradient yıkama yöntemi ile gerçekleştirildi. Yıkama sonrası tüm örnekler sperm konsantrasyonu ve motilite için değerlendirildi.

Oosit toplama sonrası, MII oositlere standart ICSI uygulandı. Embriyo kalitesi, 3. ve 5. günlerde Gardner embriyo derecelendirme sistemine göre değerlendirildi (13). Embriyolar, 6-8 blastomer, %5'ten az fragmantasyon ve 3. günde eşit büyüklükte blastomerler varlığında ve 5. günde $\geq 3AA$ olarak derecelendirilen genişlemiş blastokistler (Grade 3AA, 4AA, 4AB, 4BA, 5AA, 5AB, 5BA, 6AA, 6AB ve 6BA) varlığında kaliteli olarak tanımlandı.

Embriyoların hangi gün transfer edileceğine ve transfer edilecek embriyo sayısına, tedavi eden hekim ve embriyoloji laboratuvarı tarafından kadın yaşı ve 3. günde iyi kalitede embriyo sayısı değerlendirilerek karar verildi. Embriyo transferi (ET), 3. günde veya 5. günde yapıldı. Aynı anda en fazla 2 embriyo transfer edildi. Luteal faz desteği (LPS) mikronize progesteron (600 mg/gün) (Progestan 200 mg kapsül, Koçak Farma, Türkiye) ile yapıldı ve oosit toplandığı gün başlanarak ET'den 14 gün sonra serum β -hCG düzeyine bakılana kadar devam edildi. Serum β -hCG'si pozitif olan kadınlarda gebeliğin onuncu haftasına kadar LPS tedavisine devam edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, median (min-max) değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sürekli verilerin karşılaştırmalarında Mann

Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince gerçekleştirilen 1243 siklustan 429'u erkek yaşı nedeniyle kriterlerimize uygundu. Bu siklulardan 353'ü dondurulmuş sperm/TESE ile elde edilmiş sperm kullanılması nedeniyle veya taze transfer yapılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 76 siklustan 47'si (%61.8) ET ile sonuçlandı, geriye kalan 29 (%38.2) siklusta, fertilizasyon olmaması veya embryo gelişmemesi nedeniyle transfer yapılamadı.

ET yapılan siklulardan 29'u (%61.7) gebelik ile sonuçlanırken, 18'inde (%38.2) gebelik görülmüdü. Gebelik olan 29 siklustan 13'ü düşük (%44.8), 16'sı (%55.2) ise term canlı doğum ile sonuçlandı.

Gebelik olan ve olmayan siklulardaki ortalama erkek yaşı sırasıyla 48.34 ± 4.79 ve 47.78 ± 3.49 idi ve istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark yoktu. İki grup arasında ortalama kadın yaşı, önceki deneme sayısı, toplanan oosit sayısı ve MII oosit sayısı, 3. gün embryo sayısı ve 3. gün kaliteli embryo sayısı, 5. gün embryo sayısı, transfer günlerine göre dağılım (3. gün veya 5. gün), transfer edilen embryo sayısı ve transfer edilen kaliteli embryo sayısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Yıkama öncesi ve sonrası sperm parametreleri bakımından da gebelik olan ve olmayan siklularda istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2).

Canlı doğum ve abortus ile sonuçlanan siklulardaki ortalama erkek yaşı sırasıyla 48.56 ± 4.64 ve $48,08 \pm 5,13$ idi ve istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark yoktu. İki grup arasında ortalama kadın yaşı, önceki deneme sayısı, toplanan oosit sayısı ve MII oosit sayısı, 3. gün embryo sayısı ve 3. gün kaliteli embryo sayısı, 5. gün embryo sayısı, transfer günlerine göre dağılım (3. gün veya 5. gün), transfer edilen embryo sayısı ve transfer edilen kaliteli embryo sayısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Yıkama öncesi ve sonrası sperm parametreleri bakımından da canlı doğum ve abortus ile sonuçlanan sikluslar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4).

Tablo 1: Gebelik olan ve olmayan siklusların demografik özelliklerinin ve siklus sonuçlarının karşılaştırılması

	Gebelik olan sikluslar (n=29)	Gebelik olmayan sikluslar (n=18)	p *
	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	
Kadın yaşı	31.59±3.03 33 (23-35)	32.62±2.35 33 (26-35)	0.277
Erkek yaşı	48.34±4.79 47 (45-64)	47.78±3.49 46.5(45-60)	0.672
Önceki deneme sayısı	2.21±1.23 2 (1-7)	2.61±1.46 2.5 (1-7)	0.282
Toplanan oosit sayısı	10.69±2.46 11 (5-15)	9.30±6.18 9 (1-20)	0.563
MII oosit sayısı	9.08±2.75 10 (2-12)	7.00±5.12 7 (1-16)	0.284
3.Gün embryo sayısı	7.62±2.75 8 (3-11)	6.80±4.78 8 (1-15)	0.563
3.Gün kaliteli embryo sayısı	4.00±2.23 4 (0-8)	3.60±3.13 2.5 (0-8)	0.648
5.Gün embryo sayısı	2.46±2.60 2 (0-7)	3.40±3.30 3.5 (0-8)	0.605
Transfer günü			
3.gün n(%)	6 (20.7)	4 (22.2)	1.000 [†]
5.gün n(%)	23 (79.3)	14 (77.8)	
Transfer edilen embriyo sayısı	1.14±0.35 1 (1-2)	1.18±0.39 1 (1-2)	0.728
Transfer edilen kaliteli embriyo sayısı	1 (0-2)	1 (0-1)	0.704

*:Mann Whitney U test †:Fisher's Exact test

Tablo 2: Gebelik olan ve olmayan siklusların sperm parametrelerinin karşılaştırılması

	Gebelik olan sikluslar (n=29)	Gebelik olmayan sikluslar (n=18)	p *
	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	
Yıkama öncesi			
Sperm volümü (ml)	2.67±1.13 2.5 (0-5.0)	2.61±1.58 2.5 (0-5.0)	0.833
Sperm sayısı (milyon/ml)	22 (5-95)	31.5 (9-64)	0.250
Sperm motilitesi	40 (0-76)	43.5 (0-76)	0.293
Motilite %+4	0 (0-12)	0 (0-15)	0.123
Motilite %+3	27 (0-396)	30 (0-67)	0.734
Motilite %+2	9 (0-20)	8 (0-20)	0.552
Motilite %+1	58 (0-95)	52 (0-84)	0.174
Yıkama sonrası			
Sperm sayısı (milyon/ml)	12 (0-80)	19 (0-72)	0.318
Sperm motilitesi	70 (0-95)	70 (0-95)	0.800
Motilite %+4	7 (0-20)	8 (0-25)	0.225
Motilite %+3	58 (0-85)	51.5 (0-73)	0.232
Motilite %+2	4 (0-11)	5 (0-17)	0.722
Motilite %+1	30 (0-85)	27.5 (0-80)	0.733

*:Mann Whitney U test

Tablo 3: Canlı doğum ve düşük ile sonuçlanan siklusların demografik özelliklerinin ve siklus sonuçlarının karşılaştırılması

	Canlı doğum ile sonuçlanan sikluslar (n=16)	Düşük ile sonuçlanan sikluslar (n=13)	p *
	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	
Hasta yaşı	31.75±3.19 32.5 (23-35)	31.38±2.93 33 (27-35)	0.682
Erkek yaşı	48.56±4.64 47 (45-60)	48.08±5.13 46 (45-64)	0.880
Önceki deneme sayısı	2.19±1.51 2 (1-7)	2.23±0.83 2 (1-3)	0.475
Toplanan oosit sayısı	11.14±1.46 11 (9-13)	10.17±3.37 10 (5-15)	0.534
MII oosit sayısı	10.00±1.52 10 (8-12)	8.00±3.57 9 (2-12)	0.366
3.Gün embryo sayısı	8.14±2.54 8 (4-11)	7.00±3.03 6.5 (3-11)	0.445
3.Gün kaliteli embryo sayısı	3.29±2.05 4 (0-6)	4.83±2.31 4.5 (2-8)	0.295
5.Gün embryo sayısı	2.00±2.08 2 (0-6)	3.00±3.22 2 (0-7)	0.731
Transfer günü 3.gün n(%) 5.gün n(%)	4 (25) 12 (75)	2 (15.4) 11 (84.6)	0.663 [†]
Transfer edilen embriyo sayısı	1.06±0.25 1 (1-2)	1.23±0.43 1 (1-2)	0.449
Kaliteli embriyo sayısı	0.69±0.60 1 (0-2)	0.85±0.68 1 (0-2)	0.589

*:Mann Whitney U test †:Fisher's Exact test

Tablo 4: Canlı doğum ve düşük ile sonuçlanan siklusların sperm parametrelerinin karşılaştırılması

	Canlı doğum ile sonuçlanan sikluslar (n=16)	Düşük ile sonuçlanan sikluslar (n=13)	p *
	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	
Yıkama öncesi			
Sperm volum (ml)	3 (1.0-5.0)	2.5 (1.0-4.5)	0.121
Sperm sayısı (milyon/ml)	19 (6-90)	22 (3-95)	0.374
Sperm motilitesi	41 (0-76)	35 (16-76)	0.682
Motilite %+4	0 (0-8)	0 (0-12)	0.983
Motilite %+3	27.5 (0-396)	21 (8-67)	0.948
Motilite %+2	9.5 (0-20)	8 (4-17)	0.682
Motilite %+1	56.5 (0-95)	65 (24-84)	0.232
Yıkama sonrası			
Yıkama sonrası sperm sayısı (milyon/ml)	14.5 (3-60)	12 (1-80)	0.503
Yıkama sonrası Sperm motilitesi	75 (0-95)	70 (20-95)	0.308
Motilite %+4	7.5 (0-20)	5 (0-20)	0.983
Motilite %+3	61.5 (0-85)	55 (12-73)	0.232
Motilite %+2	4.5 (0-11)	2 (0-10)	0.812
Motilite %+1	25 (0-85)	30 (5-80)	0.110

*:Mann Whitney U test

TARTIŞMA

Bu çalışmada YÜT uygulanan hastalarda, ileri baba yaşının artmış düşük oranlarıyla ilişkili olduğu, ileri baba yaşında yıkama öncesi ve sonrası sperm sayısının ve motilitesinin siklus ve gebelik sonuçlarını etkilemediği görüldü.

Spontan gebeliklerin yaklaşık %10-15'i düşükle sonuçlanmaktadır (14). Birçok infertilite merkezinden alınan veriler doğrultusunda, YÜT ile elde edilen gebeliklerde düşük insidansının %18-30'a çıktığı bildirilmiştir (15). Çalışmamızda düşük oranı %44.8 ile artmış bulunmuştur. Sperm genomunun bozulması, anormal erken embriyonik gelişime, embriyo anöploidisine ve embriyonun genetik stabilitesi ile bütünlüğü için gerekli olan erken embriyo genom aktivasyonunun etkilenmesine neden olur. Fertilizasyon aşamasında veya sonraki embriyonik gelişim aşamasında, oosit tarafından veya sperm DNA hasarınım mekanizmalarıyla embriyo mozaisizmi oluşturarak genetik onarım her zaman mümkündür. (16). Ancak, ileri baba yaşıyla birlikte erkek germ hücrelerinde görülen sperm genomundaki bozulma; onarım başarısızlığına, de novo mutasyonlara ve yapısal kromozomal değişikliklerine yol açabilir. Bu mutasyonların aktarımı, zigotların ve erken dönem embriyoların viabilite olasılıklarını azaltır. İleri babalık yaşıyla birlikte artan düşük oranının, tüm bu olumsuz etkilere ilaveten sperm DNA fragmentasyonundaki artış ve azalmış sperm kalitesiyle de, açıklanabildiği ifade edilmektedir (17).

Geniş çaplı başka bir çalışmada da, 1023 oosit donasyon siklusunun retrospektif analizinde erkek yaşının 50'nin üstünde olduğu çiftlerde düşük oranı %41.8 ile artmış olarak bildirilmiştir (3). Yine erkek yaşının 40 ve üstünde olduğu siklusları inceleyen bir diğer çalışmada düşük oranlarının %47'e kadar çıktığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada erkek faktör infertilitesine sahip olguların da dahil edilmesi artmış düşük oranlarını açıklayabilir. Çalışmamızın sonuçları bu çalışmalarla paralellik göstermektedir. Literatürde, az sayıda çalışmada baba yaşının ileri olduğu gebeliklerdeki düşük oranları bildirilmiştir ve konuya dair fikir birliği

yoktur. Oosit donasyon sikluslarında erkek yaşının 45-49; 50-54 ve ≥ 55 olarak gruplandırıldığı bir başka retrospektif çalışmada ise düşük oranları; %6.5, %10.7 ve %6.9 olarak bildirilmiştir (18). Ancak bu çalışmada donör oositlerinde yaş grubunun 21-33 olarak sınırlandırılması, düşük oranlarının beklenenin altında çıkmasıyla ilişkilendirilebilir, ilaveten sözü geçen çalışmada alt gruplarda az sayıda hasta mevcuttur.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu; ileri baba yaşında gebelik pozitif veya negatif olan sikluslarla, canlı doğum veya düşük ile sonuçlanan sikluslarda 3. gün ve 5.gün embryo sayıları ile kaliteli embryo sayılarının ve transfer edilen embryo sayılarının benzer olmasıdır. Literatürde benzer dizaynda çalışma bulunmaması nedeniyle sonuçlarımızı önceki çalışmalarla karşılaştıramadık. Ancak bu sonuçlar, gruplar arasındaki sperm DNA fragmentasyon (SDF) düzeylerinin farklı olması hipoteziyle açıklanabilir. Özellikle 35 yaşın altında oosit DNA onarım mekanizmalarının sperm DNA hasarını etkin bir şekilde onarabildiği bilinmektedir ancak mekanizmalar oldukça komplekstir (19). Sperm DNA fragmentasyonu arttığında DNA onarım mekanizmalarının paternal genom defektlerini onarmadaki ve embryo kompetansı üzerindeki etkisi net değildir. Çalışmamızda SDF düzeylerinin bakılmamış olması limitasyonlardan biridir.

Bu çalışmada, gebelik pozitif veya negatif olan sikluslarla, canlı doğum veya düşük ile sonuçlanan sikluslarda yıkama öncesi ve sonrası sperm sayı ve motilitesinde de gruplar arasında fark gösterilememiştir. Yirmi iki bin ICSI siklusunu içeren gebelik ve canlı doğum oranlarıyla semen parametrelerinin ilişkisinin incelendiği bir çalışmada da gebelik ve canlı doğum oranlarıyla sperm sayı ve motilitesi arasında ilişki gösterilemezken, gebelik ve canlı doğum oranları için sperm morfolojisinin daha iyi bir prediktör olduğu bildirilmiştir (20). Bu bulgular çalışmamızı desteklese de, retrospektif olarak incelediğimiz verilerin arasında sperm morfolojisinin bulunmaması bir diğer limitasyondur.

Hasta sayısının az olması çalışmamızın en önemli limitasyonudur. Türkiye'de evlilik yaşının daha genç

olması ve ileri baba yaşında YÜT için başvuran hasta sayısının az olması nedeniyle daha geniş bir örneklem büyüklüğüne ulaşamamıştır. İlâveten SDF analizi gibi ileri tetkiklerin, maliyet nedeniyle hastalar tarafından nadiren tercih edilmesi nedeniyle sperm analizleri detaylandırılmamıştır.

Sonuç olarak YÜT uygulanan olgularda ileri baba yaşı artmış düşük oranlarıyla ilişkili olabilir, bu hasta grubunda siklus ve gebelik sonuçlarına etki eden faktörler değerlendirilirken sperm sayısı ve motilitesi dışında daha kapsamlı semen analizlerinin yapılması ve diğer parametrelerin de göz önünde bulundurulması gereklidir.

Çatışma Beyanı: Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/planlama:MK,GŞÇ; Analiz-yorum: MK,GŞÇ; Veri sağlama:AA; Yazım: MK; Gözden geçirme ve düzeltme: MK; Onaylama:MK,GŞÇ

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Ufuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Etik Kurulundan 27.04.2022 tarihli ve 12024861-28 sayılı 22.04.18.04/10

KAYNAKLAR

1. Khandwala YS, Zhang CA, Lu Y, Eisenberg ML. The age of fathers in the USA is rising: an analysis of 168 867 480 births from 1972 to 2015. Hum Reprod. 2017;32(10):2110–6.
2. Klonoff-Cohen H, Natarajan L. The effect of advancing paternal age on pregnancy and live birth rates in couples undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(2):507–51.
3. Pantos K, Athanasiou V, Stefanidis K, Stavrou D, Vaxevanoglou T, Chronopoulou M, et al. Influence of advanced age on the blastocyst development rate and pregnancy rate in assisted reproductive technology. Fertil Steril. 1999;71(6):1144–6.
4. Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S, et al. Paternal age and spontaneous abortion. Obstet Gynecol. 2006;108(2):369–77.
5. Harlap S, Paltiel O, Deutsch L, Knaanie A, Masalha S, Tiram E, et al. Paternal age and preeclampsia. Epidemiology. 2002;13(6):660–7.
6. Khandwala YS, Baker VL, Shaw GM, Stevenson DK, Lu Y, Eisenberg ML, et al. Association of paternal age with perinatal outcomes between 2007 and 2016 in the United States: population based cohort study. BMJ. 2018;363:k4372.
7. McLernon DJ, Maheshwari A, Lee AJ, Bhattacharya S. Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-based study of linked cycle data from 178,898 women. Hum Reprod. 2016;31(3):572–81.
8. Luna M, Finkler E, Barritt J, Bar-Chama N, Sandler B, Copperman AB, et al. Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients. Fertil Steril. 2009;92(5):1772–5.
9. Aboulghar M, Mansour R, Al-Inany H, Abou-Setta AM, Aboulghar M, Mourad L, et al. Paternal age and outcome of intracytoplasmic sperm injection. Reprod Biomed Online. 2007;14(5):588–92.
10. Stone BA, Alex A, Werlin LB, Marrs RP. Age thresholds for changes in semen parameters in men. Fertil Steril. 2013;100(4):952–8.
11. de La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thepot F, Thonneau P, French National IVFRA. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. Fertil Steril. 2006;85(5):1420–4.
12. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva. World Health Organization, 2021.
13. Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocyst. In: Jansen R and Mortimer D, eds. Towards Reproductive Certainty: Infertility and Genetics Beyond. 2nd ed. Carnforth. Parthenon Press, 1999:377-88.

14. de La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod.* 2002;17(6):1649-56.
15. FIVNAT (French In Vitro National). Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. *Fertil Steril.* 1995;64(4):746-56.
16. Jaroudi S, Kakourou G, Cawood S, Doshi A, Ranieri DM, Serhal P, et al. Expression profiling of DNA repair genes in human oocytes and blastocysts using microarrays. *Hum Reprod.* 2009; 24(10):2649–55.
17. Halvaei I, Litzky J, Esfandiari N. Advanced paternal age: effects on sperm parameters, assisted reproduction outcomes and offspring health. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):110.
18. Whitcomb BW, Turzanski-Fortner R, Richter KS, Simon Kipersztok S, Stillman RJ, Levy MJ, et al. Contribution of male age to outcomes in assisted reproductive Technologies addressing methodological challenges. *Fertil Steril.* 2011;95(1):147-51.
19. Menezol Y, Dale B, Cohen M. DNA damage and repair in human oocytes and embryos: a review. *Zygote.* 2010;18(4):357–65.
20. Villiani MT, Morini D, Spaggiari G, Falbo AI, Melli B, La Sala GB, et al. Are sperm parameters able to predict the success of assisted reproductive technology? A retrospective analysis of over 22,000 assisted reproductive technology cycles. *Andrology.* 2022;10(2):310–21.

COMPARISON OF DIRECT AND INDIRECT COSTS OF MAGNETIC RESONANCE AND COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE EVALUATION OF INCIDENTAL ADRENAL MASSES

İnsidental Adrenal Kitlelerin Değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans ve Bilgisayarlı Tomografinin Direkt ve Dolaylı Maliyetlerinin Karşılaştırılması

Mutlu GÜNEŞ¹ 

¹ University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Division of Endocrinology Diabetes and Metabolic Diseases, BURSA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: It was planned to compare the direct and indirect costs of computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) methods in the differentiation of adrenal adenoma and non adenoma.

Material and Methods: CT, MR, pathology, laboratory and other information of the patients were obtained from the patient files. Radiological examination and unilateral laparoscopic adrenalectomy cost information was obtained from the accounting department. For cost calculation; the scenario was used in which 500 patients were referred equally to CT and MR, individuals diagnosed with non-adenoma were referred to the operation after the first control, individuals diagnosed with adenoma were followed, and standard follow-up was done every 6 months for 4 years.

Results: A total of 31 patients (8 males and 23 females) were eligible for the study. The mean age of the patients was 48.1±17.7 years. In the CT group, an excess cost of 609,0 ₺ per person for 1 year and 2435,9 ₺ per person for 4 years was incurred. In the diagnosis of adenoma and non-adenoma, CT was inaccurate in 24.4% of patients, whereas MR was inaccurate in 5.2%. When used for the diagnosis of pheochromocytoma, it was found that in the CT group, 609,0 ₺ per person for 1 year and 2435,9 ₺ per person for 4 years resulted in an excess cost, whereas CT was erroneous in 17.6% of patients and MR in 15.8% of patients. In the diagnosis of malignancy, in the CT group, an excess cost of 522,2 ₺ per person for 1 year and 2088,7 ₺ per person for 4 years was incurred. It was determined that correct decision could not be made in 33.2% of the patients in the CT group and in 5.8% of the patients in the MR group.

Conclusion: The use of contrast-enhanced MR in patients of adrenal masses reduces unnecessary interventions and the resulting expenditures.

Keywords: Adrenal adenoma, computed tomography, magnetic resonance

ÖZ

Amaç: Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) yöntemlerinin adrenal adenom ve non adenom ayırımında direkt ve dolaylı maliyetlerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastaların BT, MR, patoloji, laboratuvar ve diğer bilgileri hasta dosyalarından elde edildi. Sosyal Güvenlik Kurumu'nun kontrastlı BT için 170 Türk Lirası (₺), kontrastlı MR için 202 ₺, tek taraflı laparoskopik sürrenalektomi için 18036 ₺ ödeme yaptığı fatura bölümünden öğrenildi. Maliyet hesaplaması için, 500 hastanın eşit olarak BT'ye ve MR'a yönlendirildiği, non adenom tanısı alanların ilk kontrol sonrası operasyona yönlendirildiği, adenom tanısı alanların ise takip edildiği; standart takibin 4 yıl boyunca 6 ayda bir yapıldığı senaryosu kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya uygun olan 8 erkek ve 23 kadın olmak üzere 31 hasta tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması 48.1±17.7 idi. BT kolunda 1 yıl için kişi başı 609,0 ₺ fazla, 4 yıl için kişi başı 2435,9 ₺ maliyet oluşmaktadır. Adenom ve non adenom tanısında BT'nin hastaların %24.4'ünde, MR'ın ise hastaların %5.2'sinde hatalı karar verdiği görüldü. Feokromositoma tanısı için kullanıldığında BT'nin 1 yıl için kişi başı 609,0 ₺; 4 yıl için kişi başı 2435,9 ₺ fazla maliyet oluşturduğu, buna karşın BT'nin hastaların %17.6'sında, MR'ın ise hastaların %15.8'inde hatalı karar verdiği tespit edildi. Malignite tanısında BT kolunda 1 yıl için kişi başı 522,2 ₺, 4 yıl için kişi başı 2088,7 ₺ fazla maliyet oluşmaktadır. BT grubunda hastaların %33.2'sinde, buna karşılık MR grubunda %5.8'inde doğru karar verilemediği saptandı.

Sonuç: Endokrinoloji polikliniğine yönlendirilen adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde kontrastlı MR kullanılması gereksiz müdahaleleri ve bundan kaynaklı harcamaları azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Adrenal adenom, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans



Correspondence / Yazışma Adresi:

University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Division of Endocrinology Diabetes and Metabolic Diseases, BURSA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905056533953

Received / Geliş Tarihi: 09.12.2022

Dr. Mutlu GÜNEŞ

E-mail / E-posta: drmutlugunes@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 29.03.2023

INTRODUCTION

The increase in the frequency of use of imaging methods in daily practice has led to a higher incidence of incidental adrenal masses. It has been reported that the frequency of adrenal adenoma in the community is 3.5% (1), and its frequency increases up to 7% with age (2). The incidence of primary adrenal cancer in adrenal adenomas is approximately 5% (3).

Evaluation of detected adrenal masses consists of two basic steps; the first step is to determine whether there is hormone hypersecretion which can be assessed by cortisol, aldosterone and catecholamine levels (4).

The second step in the evaluation of detected adrenal masses; is the distinction between adenoma and non-adenoma. Primary adrenal cancer, metastases, lymphoma, pheochromocytoma, and inflammatory processes are radiologically defined as non-adenoma due to their low fat content (5). International guidelines generally recommend CT for the detection of non-adenomas because of its effectiveness and low cost (4). It is suspected in terms of malignancy that the detected adrenal lesions have irregular border, inhomogeneous structure, calcification, mass diameter >6 cm, a "washout" of contrast after 15 min of less than 40% and Hounsfield unit (HU) value >10 on CT findings (4).

There are few studies comparing the efficacy of CT and MR in the differentiation of pathologically confirmed adrenal lesions from adenoma and non-adenoma (6,7). In addition, studies evaluating the direct and indirect costs of the preferred imaging method and screening tests are much less (8).

CT and MR costs are close in our country. For this reason, it is planned to compare the direct and indirect costs of contrast-enhanced CT and contrast-enhanced MR imaging methods over a 4-year period in the differentiation of adrenal lesions referred to the endocrinology outpatient clinic.

MATERIALS AND METHODS

Patients who applied to the endocrinology, metabolism and diabetes clinics between January 2016 and June 2022 were searched through the hospital database. A

total of 821 patients diagnosed with adrenal adenoma, who met the criteria and whose file information could be obtained, were identified. The present study was approved by the ethics committee of the Health Sciences University, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital (2011-KAEK-25 2022/02-11). CT, MR, pathology, laboratory and other information of the patients were obtained from the patient files. For cost calculation, social health insurance (SHI) payment information for the year 2022 was obtained from the accounting department; CT with contrast was 170 Turkish Lira (₺), MR with contrast was 202 ₺ and the package price of unilateral laparoscopic adrenalectomy was 18036 ₺.

For price calculation; it is stated that 500 adenoma patients were referred equally to CT and MR, and there was no data on how many of those diagnosed with non-adenoma were referred for the operation at the 2nd or 3rd follow-up, after the 1st control. The scenario was used, in which those diagnosed with adenoma were followed, and standard follow-up was done every 6 months for 4 years.

IBM® SPSS Statistics 20 program was used to compare the data. After the normal distribution was determined, the independent samples "t" test was performed for the data showing normal distribution. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

General features

31 patients, 8 men and 23 women, who were operated and whose file information was obtained, were identified. The mean age of the patients was 48.1 ± 17.7 years, the mean age was 44.1 ± 25.2 years in those diagnosed with non-adenoma, and 50.1 ± 13.1 years in those diagnosed with adenoma ($p > 0.05$). The largest tumor (TM) diameter was found to be 49.5 ± 35.0 mm in the whole group, the largest TM diameter was 72.1 ± 22.4 mm in the non-adenoma group, and the largest TM diameter was 38.7 ± 30.9 mm in the adenoma group ($p = 0.004$). As radiological examination, 19 patients

were evaluated with MR, 18 patients with CT, and 6 patients were evaluated with both CT and MR.

Cost calculation in the differentiation of adenoma and non-adenoma;

In the MR group, radiological examination costs 653672 ₺ in 4 years for 500 people, and in the CT group, radiological examination costs 425000 ₺ in 4 years for 500 people. Due to the use of MR, the cost of radiological examination for 4 years is 457,3 ₺, and the annual cost is 114,3 ₺ per person. In addition, when the cost is calculated based on the situation in which non-adenoma patients are referred to adrenalectomy, the

total cost is 3402360 ₺ in the MR group and 4849000 ₺ in the CT group. In the CT group, an extra cost of 2893,3 ₺ per person for 4 years and 723,3 ₺ per person for 1 year is incurred. When the excess radiological cost is deducted, an extra cost of 2435,9 ₺ per person for 4 years and 609,0 ₺ for 1 year per person occurs in the CT group.

In addition to the high cost of using CT and MR as a radiological examination, the correct decision could not be made in 122 (24.4%) of 500 patients in the CT group and in 26 (5.2%) of 500 patients in the MR group.

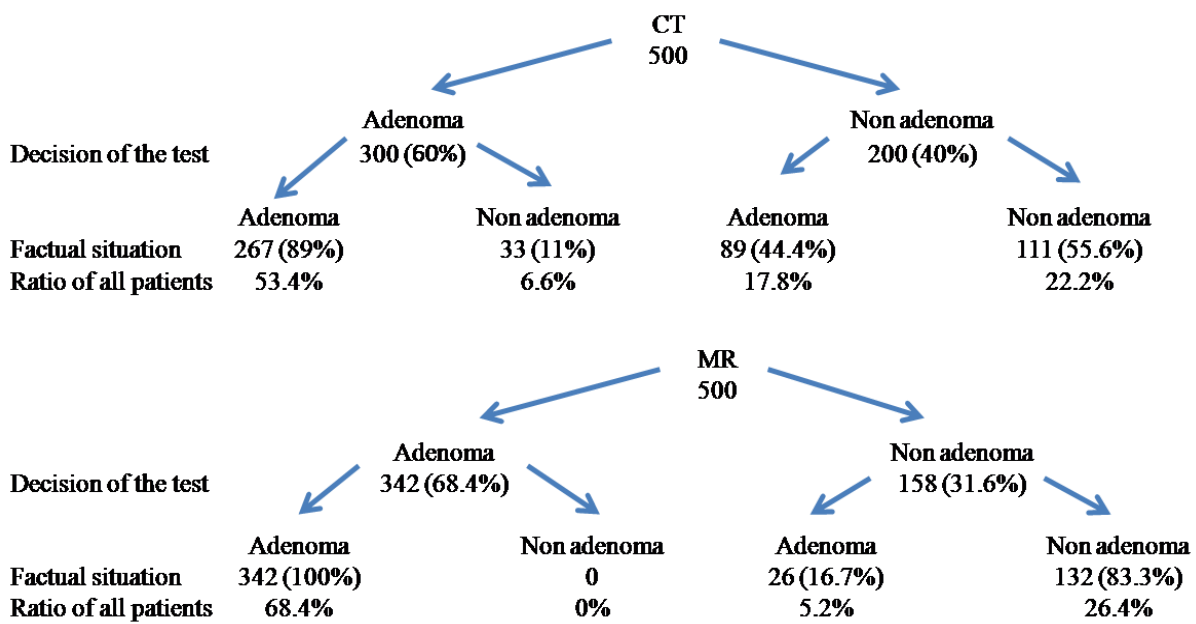


Figure 1: Decision of the test and factual situation for the diagnosis of adenoma and non adenoma, assuming that 500 people are referred equally to MR and CT

Cost calculation for the diagnosis of heochromocytoma

In the MR group, radiological examination costs 653672 ₺ in 4 years for 500 people, and in the CTgroup, radiological examination costs 404600 ₺ in 4 years for 500 people. Due to the use of MR, the cost of radiological examination for 4 years is 498,1 ₺ and the annual cost is 124,5 ₺ per person. In addition, in non-adenoma patients referred to adrenalectomy, the total cost is 2745560 ₺ in the MR group and 5099140 ₺ in the

CT group. In the CT group, an extra cost of 4707,2 ₺ per person for 4 years and 1176,8 ₺ per person for 1 year is incurred. When the excess of radiological cost is deducted, an extra cost of 4209 ₺ per person for 4 years and 1052,3 ₺ per person for 1 year occurs in the CT group.

In addition to the high cost of using CT as a radiological examination, the correct decision could not be made in 88 (17.6%) of 500 patients in CT group, and 79 (15.8%) of 500 patients in the MR group.(Figure 2)

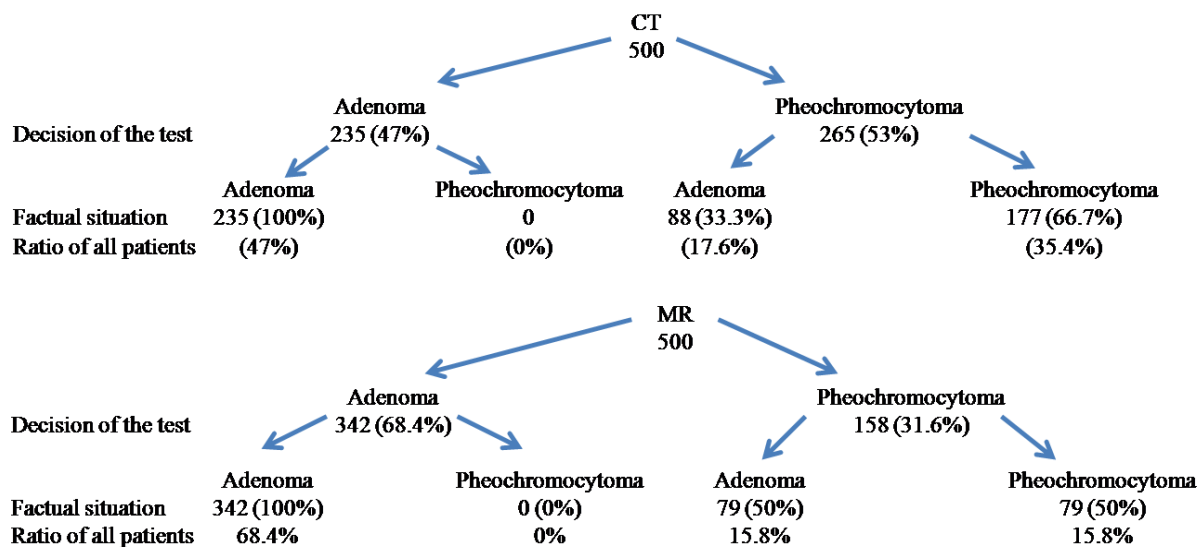


Figure 2: Decision of the test and factual situation for the diagnosis of pheochromocytoma, assuming that 500 people are referred equally to MR and CT

Cost calculation for the diagnosis of malignant mass

In the MR group, radiological examination cost is 718312 ₺ in 4 years for 500 people, while in the CT group, 493000 ₺ radiological examination costs are incurred in 4 years for 500 people. Due to the use of MR, the cost of radiological examination for 4 years is 450,6 ₺, and the annual cost is 112,7 ₺ per person. In addition, in non-adenoma patients referred to adrenalectomy, the total cost is 2745560 ₺ in the MR group and 4015200 ₺

in the CT group. In the CT group, an extra cost of 2539,3 ₺ per person for 4 years and 634,8 ₺ per person for 1 year is incurred. When the excess radiological cost is deducted, in the CT group 2088,7 ₺ for 4 years and 522,2 ₺ for 1 year excess cost was detected per person. In addition to the high cost of using CT as a radiological examination, the correct decision could not be made in 166 (33.2%) of 500 patients in CT group, and 29 (5.8%) of 500 patients in the MR group.

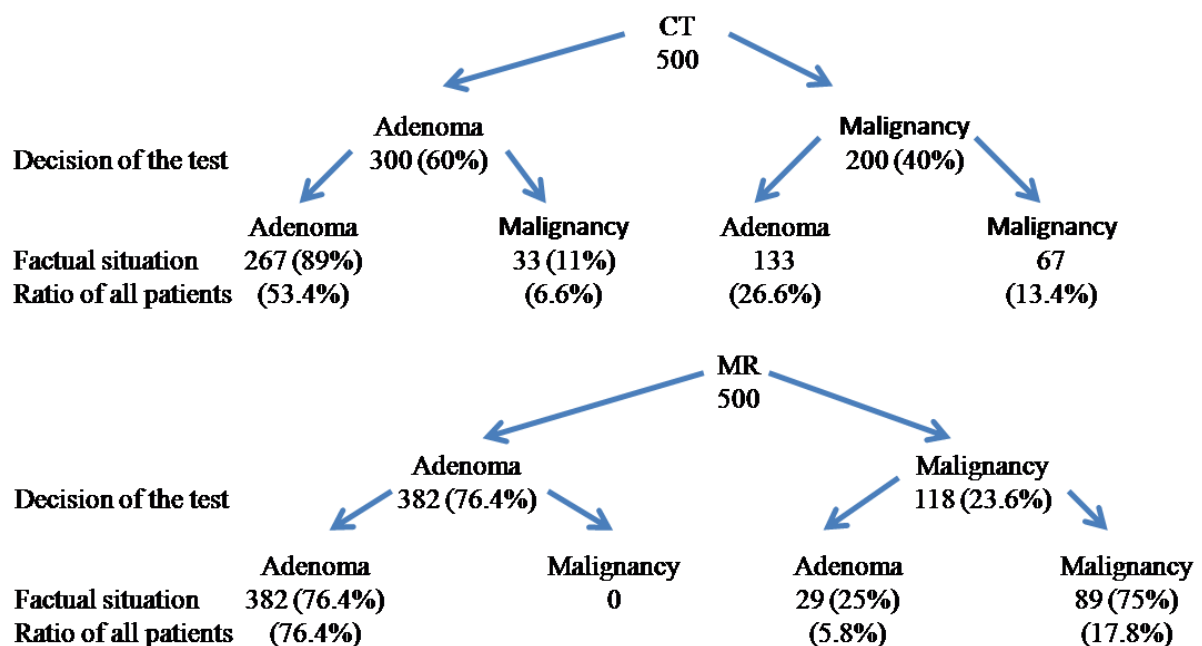


Figure 3: Decision of the test and factual situation for the diagnosis of primary or secondary adrenal malignancy, assuming that 500 people are referred equally to MR and CT

DISCUSSION

In the light of our study, it is clearly seen that contrast-enhanced CT is insufficient in the differentiation of adenoma and non-adenoma adrenal lesions referred to the endocrinology outpatient clinic in conditions where the costs are close to each other, and this situation will increase indirect costs such as unnecessary adrenalectomy and hospitalization. If there is a significant difference between CT and MR costs; it seems more appropriate to evaluate with contrast-enhanced MR before adrenalectomy and in case of clinical and radiological incompatibility.

Differentiation of adrenal adenoma and non-adenoma with CT is basically based on HU values in the unenhanced, portal phase and late series (9). The HU values in the unenhanced series are the most commonly used to differentiate between adrenal adenoma and non-adenoma, with a sensitivity of 0.96 and a specificity of around 0.73 (6, 10-12). In non-contrast series, if the HU value is below 10, adenoma is diagnosed (10-12), but it is not easy to distinguish between adenoma and non-adenoma with HU values >10 (6). In order to correct this situation, the absolute and relative contrast washout ratio, which is calculated according to the HU value in the early and late portal phase, is examined (9). However, despite all these, the reliability of CT in the distinction between adenoma and non-adenoma is not at the required level (9). The situation is slightly better in contrast-enhanced MR. In their study, Inan et al. found the sensitivity of contrast-enhanced MR as 93% and the specificity as 100% (13). However, MR is a more expensive and time-consuming technique than CT. In our study, it was observed that in 166 (33.2%) of 500 patients an incorrect decision was made in the case of using CT as a radiological examination, whereas in 29 (5.8%) of 500 patients an incorrect decision was made in the case of using MR. Advanced evaluation is required in patients who are referred to the endocrinology outpatient clinic with suspected adrenal non-adenoma; requesting contrast-enhanced CT as the second examination to distinguish between adenoma and non-adenoma will cause the patient to receive

unnecessary re-radiation and unnecessary adrenalectomy at a higher rate than MR. In addition, considering that patients should be followed for at least 4 years, MR imaging seems to be more appropriate in terms of decision-making, since it does not contain radiation in this process.

When the Turkish digital database was searched, we could not find any study comparing the direct and indirect costs of CT and MR in the diagnosis of adrenal adenoma and non-adenoma, but there may be studies that are not included in the index. Dwamena et al. evaluated the cost-effectiveness of nine different diagnostic methods, including non-contrast CT, chemical shift MR, and I131-6 β -iodomethylnorcholesterol (NP-59) scintigraphy in their analysis, and they found that a cut-off value of HU<10 in non-contrast CT was accepted as adenoma, the cost/effectiveness of CT and MR was similar, and NP-59 scintigraphy was the most cost-effective method (14). In their analysis, they determined that the MR was more reliable than CT, but CT was more cost/effective CT (14). Unlike our study, there is a significant difference between the prices of CT and MR in the studies of Dwamena et al. (14). In the studies of Lumachi et al.(15), it is seen that the price of CT is 120 euro (€) and the price of MR is 450 euro (15). In this study, the sensitivity of CT was found to be 80-85%, specificity 65-70%, price/effect ratio 1.46; the sensitivity of MR was found to be 90-95%, specificity 80-85%, and price/effect ratio 4.89 (15). The ratio of MR price/CT price is 3.75, MR price impact ratio/CT price/effect ratio is 3.35, in this case, we can say that MR makes more accurate decision in case of equal price (15). The price difference between them is almost 4 times. Although there is such a price difference, CT is generally preferred because the diagnostic accuracy does not differ from each other at the same rate (15). In our country, the price difference between MR and CT is not very significant, which leads to questioning the indirect costs caused by the diagnostic power of CT and MR.

Weaknesses of the study; firstly, the study population is very small, larger-scale studies will contribute to the enlightenment of the subject. Another weakness is that the follow-up status of the patients who were not referred for the operation is not known. With this information, a more accurate cost-effectiveness analysis can be made. Since the study design was retrospective, the number of patients to be enrolled was not calculated in prior, and since patient information was obtained from patient files, no comparison could be made regarding the technical methods used.

In our country, contrast-enhanced MR instead of CT for further radiological evaluation and follow-up in patients referred to the endocrinology outpatient clinic for adenoma and non-adenoma examination, contributes to lower the total costs by reducing unnecessary interventions.

*Conflicts of Interest:*The author have indicated no conflicts of interest regarding the content of this article.

*Ethics Committee Approval:*The present study was approved by the ethics committee of the Health Sciences University, Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital (2011-KAEK-25 2022/02-11).

*Funding statement :*No allowance or funding was received for the costs of the research. The expenses of the study were covered by the researchers

REFERENCES

1. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991;110(6):1014-21
2. Herra MF, Pantoja JP, Espagna N. Adrenal incidentalomas. In: Linos D, van Heerden JA, eds. *Adrenal glands: diagnostic aspects and surgical therapy*. Berlin: Springer-Verlag. 2005;231-44
3. Young Jr WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):159-85
4. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4106-13.
5. Ghanem N, Althoefer C, Thürl C, Bley T, Langer M. Computertomographie und Magnetresonanztomographie in der Differentialdiagnose von Nebennierenraumforderungen [CT and MRI in the differential diagnosis of lesions of the adrenal gland]. *Med Klin (Munich)*. 2004;99(8):447-52.
6. van Erkel AR, van Gils AP, Lequin M, Kruitwagen C, Bloem JL, Falke TH. CT and MR distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18(3):432-8.
7. Schieda N, Alrashed A, Flood TA, Samji K, Shabana W, McInnes MD. Comparison of Quantitative MRI and CT Washout Analysis for Differentiation of Adrenal Pheochromocytoma From Adrenal Adenoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(6):1141-8
8. Kievit J, Haak HR. Diagnosis And Treatment Of Adrenal Incidentaloma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2000;29(1):69-90
9. Wang X, Li K, Sun H, Zhao J, Zheng L, Zhang Z, Bai R, Zhang G. Differentiation between adrenal adenomas and nonadenomas using dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Onco Targets Ther*. 2016;9:6809-17.
10. Lee M, Hahn P, Papanicolaou N, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size and observer analysis. *Radiology*. 1991;179(2):415-8.
11. Singer AA, Obuchowski NA, Einstein DM, Paushter DM. Metastasis or adenoma? Computed tomographic evaluation of the adrenal mass. *Cleveland Clin J Med*. 1994;61(3):200-5.
12. Korobkin, M., Brodeur, F. J., Yutzy, G. G., Francis, I. R., Quint, L. E., Dunnick, N. R., et al. Differentiation of Adrenal Adenomas from Nonadenomas using CT Attenuation values. *Am J Roentgenol*. 1996;166(3):531-6.

13. Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Balci NC, Demirci A. Dynamic contrast enhanced MRI in the differential diagnosis of adrenal adenomas and malignant adrenal masses. *Eur J Radiol.* 2008;65(1):154-62
14. Dwamena BA, Kloos RT, Fendrick AM, Gross MD, Francis IR, Korobkin MT, et al. Diagnostic evaluation of the adrenal incidentaloma: decision and cost-effectiveness analyses. *J Nucl Med.* 1998;39(4):707-12.
15. Lumachi F, Basso SM, Borsato S, Tregnaghi A, Zucchetta P, Marzola MC, et al. Role and cost-effectiveness of adrenal imaging and image-guided FNA cytology in the management of incidentally discovered adrenal tumours. *Anticancer Res.* 2005;25(6C):4559-62.

THE RELATION BETWEEN SEVERITY OF COVID-19 DISEASE AND VITAMIN D LEVEL IN CHILDREN

Çocuklarda COVID-19 Şiddeti ile D Vitamini Arasındaki İlişki

Tahir DALKIRAN¹  Sevcan İPEK² 

¹ Necip Fazıl City Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE

² Mustafa Kemal University, Department of Pediatrics, HATAY, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: It is suggested that vitamin D regulates the immune response in infectious and autoimmune diseases. In our study, we aimed to compare vitamin D levels in pediatric patients with severity of COVID-19 disease and a healthy control group.

Material and Methods: Retrospectively, we compared the serum vitamin D levels in patients between 1 month and 18 years of age who were followed up with the diagnosis of COVID-19 in the pediatric intensive care unit (PICU) and pediatric ward of Necip Fazıl City Hospital with as a control group healthy children who outpatient between March 2020 and November 2020.

Results: Fifteen pediatric patients hospitalized in the COVID PICU and 25 pediatric patients hospitalized in the COVID pediatric service and 40 children in the healthy control group were included. Vitamin D level in PICU was found to be lower than inward median (min-max) was 11.69 (3-27) ng/mL vs 20.8 (6.3-36.8) ng/mL (p=0.005).

Conclusion: In our study, we showed that vitamin D deficiency may be a risk factor for having severe COVID-19 disease. Vitamin D supplementation can help the treatment of severe clinical disease COVID-19 by balancing the immune system and response to infection.

ÖZ

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi küresel olarak büyük bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. D vitamininin enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklarda bağışıklık yanıtını düzenlediği ileri sürülmektedir. Çalışmamızda COVID-19 hastalığını hafif, orta ve ağır klinik tabloda geçiren çocuk hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda D vitamini düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif olarak Mart 2020 ve Kasım 2020 tarihleri arasında Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde COVID-19 tanısı ile takip edilen 1 ay ile 18 yaş arası çocuk hastaların serum D vitamini düzeylerini ve kontrol grubu olarak ta poliklinik kontrolüne gelen sağlıklı çocukların serum D vitamini düzeylerini karşılaştırdık.

Bulgular: COVID Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan 15 çocuk hasta ve COVID çocuk hastalıkları servisinde yatan 25 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubunda 40 çocuk çalışmaya dahil edildi. Hasta grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından fark yoktu (p>0,05). Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların 25-OH D vitamini düzeyi; çocuk hastalıkları servisinde yatan hastaların 25-OH D vitamini düzeyinden anlamlı olarak düşük bulundu (median (min-max) 11,69 (3-27) ng/mL ve 20,8 (6,3-36,8) ng/mL idi (p=0,005).

Sonuç: Çalışmamızda D vitamini eksikliğinin COVID-19 u ciddi olarak geçirme açısından bir risk faktörü olabileceğini gösterdik. D vitamini desteği, bağışıklık sistemini ve enfeksiyona cevabı dengeleyerek ağır klinik düzeyde geçirilen COVID-19 hastalığının tedavisinde yardımcı olabilir.

Keywords: Child, COVID-19, pandemics, vitamin D

Anahtar Kelimeler: Çocuk, COVID-19, pandemi, vitamin D



Correspondence / Yazışma Adresi:
Necip Fazıl City Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE
Phone / Tel: +905303904616
Received / Geliş Tarihi: 06.03.2023

Dr. Tahir DALKIRAN
E-mail / E-posta: tahirdalkiran@hotmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 31.03.2023

INTRODUCTION

The epidemic, defined as coronavirus disease-19 (COVID-19) in Wuhan, China in December 2019, spread all over the world in a short time (1). The World Health Organization declared on March 11, 2020 that it considers this epidemic a global pandemic (2). It has been reported that the virus causes severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), accompanied by complications such as septic shock, and results in high mortality in patients with chronic diseases and elderly patients (3). Although it was stated that children were affected less than adults at the beginning of the pandemic, it was observed that children were also exposed to infection at least as severely as adults (4).

It is suggested that vitamin D regulates the immune response in infectious and autoimmune diseases (5). It has powerful effects on the immune system. Calcitriol, the active form of vitamin D, regulates the production of antimicrobial peptides such as cathelicidin and defensin, which control the natural intestinal flora and support intestinal barriers. Again, the expression of antimicrobial peptides such as defensin and cathelicidin produced in immune system cells such as monocytes, neutrophils and NK cells increases in the presence of vitamin D (6). In addition, connexin-43 in epithelial barriers may protect the lungs against infection by increasing the expression of proteins involved in intercellular junctions such as tight junctions and E-cadherin (7). Studies have shown a relation between the severity of infectious respiratory tract-related diseases such as tonsillopharyngitis, bronchiolitis, pneumonia, and influenza and vitamin D deficiency (8). It is reported that the severity of the disease decreases in respiratory tract infections with the administration of vitamin D (9). In our retrospective study, we aimed to compare the vitamin D levels of pediatric patients with COVID-19 in need of intensive care with a milder clinical picture of pediatric patients with COVID-19 disease and a healthy control group. Thus, we aimed to show how vitamin D affects the course of COVID-19 disease in children. When we scanned the literature, we found that although there are many studies showing a relationship between

serum vitamin D level and the clinical course of COVID-19 disease, serum vitamin D levels were not compared between patient groups with mild-severe clinical COVID-19 disease. Therefore, we think that we will contribute to the literature with our study.

MATERIALS AND METHODS

Between March 2020 and November 2020, the records of pediatric patients between 1 month and 18 years of age who were followed up with the diagnosis of COVID-19 in the pediatric intensive care unit and pediatric ward of Necip Fazıl City Hospital were retrospectively scanned. The control group was determined as healthy children aged between 1 month and 18 years who came to the outpatient clinic. Patients whose vitamin D levels were measured were randomly enrolled in the study. Patients with bone metabolism disorders were excluded from the study. Demographic characteristics and 25-OH vitamin D levels of the patients were recorded. 25 - OH Vitamin D level below 20 ng/mL (<50 nmol/L) Vitamin D deficiency, values between 21-29 ng / mL (52.5-72.5 nmol / L) insufficient vitamin D level, values above 30 ng / ml those above were accepted as normal vitamin D levels (10,11). Calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and parathyroid hormone levels of the patients were measured. Reference ranges 8.8-10.8 mg/dl for calcium, 1-3 yr 3.8-6.5, 4-11 yr 3.7-5.6, 12-15 yr 2.9-5.4, 16-19 yr 2.7-4.7 mg/ dl for phosphorus, <18 y 33-345 U/L for alkaline phosphatase, 16 to 60 ng/mL for parathyroid hormone (12).

The clinical level of COVID-19 patients was classified as asymptomatic, mild, moderate, severe and severe according to the clinical, laboratory and chest radiography findings of the patients (13). Accordingly, cases with a positive COVID-19 RT-PCR test without clinical and radiological findings are asymptomatic; Patients with upper respiratory tract infection symptoms such as fever, fatigue, myalgia, cough, sore throat, runny nose and normal respiratory system examination are mild; Cases of pneumonia with complaints of fever and cough but without symptoms of dyspnea and hypoxemia or cases with COVID-19 findings on chest computed

tomography scanning are moderate; severe fever and cough (arterial oxygen saturation <92%) in the early period developing shortness of breath and central cyanosis within one week; Cases with acute respiratory distress or respiratory failure, shock, encephalopathy, myocardial involvement, coagulation disorder and acute kidney injury were classified as critical cases.

Statistical analysis

SPSS version 20.0 statistical package program was used for data analysis. The conformity of the obtained data to normal distribution was examined by visual (histogram and probability graphics) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). In the display of the descriptive statistics of the study, mean ± standard deviation (SD) for continuous numerical variables, minimum-maximum values, number (n) and percentage (%) for categorical variables were used. Chi-square or Fisher test was used to compare categorical variables in comparison of groups. The statistic was evaluated parametrically by means of t-test and one-way ANOVA for normal distribution. The statistical significance limit value was accepted as p<0.05. The study was initiated after ethical consent was obtained.

RESULTS

The study included 15 pediatric patients diagnosed with COVID-19 who were followed up in a severe clinical

picture in the pediatric intensive care unit, 25 pediatric patients with a mild and moderate clinical picture followed in the COVID pediatric clinic, and 40 healthy children as the control group. The demographical and laboratory data of the patients are shown in table 1. There was no difference between the patient groups in terms of gender and age. When all these 3 groups were compared among themselves in terms of 25-OH vitamin D levels, there was a statistically significant difference between the groups (p<0.001). The 25-OH vitamin D level of the patients in the pediatric intensive care unit was found to be significantly lower than the patients in the pediatric ward (p=0.005). When control and pediatric patients were compared with each other, there was a statistically significant difference (p=0.011). There was no statistically significant difference in the calcium levels of the patients. (p>0.05). There was a statistically significant difference between the parathyroid hormone levels, phosphorus and alkaline phosphatase levels of the patients, respectively (p= 0.04, p<0.001, p=0.001). The parathyroid hormone levels of the patients in the intensive care unit were higher. Vitamin D supplementation was provided to patients with vitamin D deficiency and insufficiency in our study.

Table 1: 25-OH vitamin D level and demographical characteristics of the patients.

	Pediatric Intensive Care Unit n=15	Pediatric ward n=25	Control n=40	P*
Sex n(%) (male/female)	9/6	14/11	19/21	>0.05
Age (month) (median (min-max))	60 (4-192)	48 (3-192)	36 (3-204)	>0.05
25-OH D vitamin (ng/L) (median (min-max))	11.69 (3-27)	20.8 (6.3-36.8)	23.7 (16.8-54.1)	<0.001
Calcium mg/dL	10.05 (9.3-10.5)	9.9 (8.3-10.8)	10.1 (9.4-10.9)	>0.05
Fosfor mg/dL	4.35 (2.6-5.1)	3.9 (2.9-5.0)	4.6 (3.2-5.8)	<0.001
Alp U/L	252 (82-859)	78 (43-403)	89 (33-205)	0.001
Parathyroid hormone ng/L (median (min-max))	55 (26-132)	38 (17-78)	48 (28-112)	0.004

DISCUSSION

In our study, serum vitamin D levels in pediatric patients requiring intensive care due to COVID-19 were found to be statistically significantly lower than those followed in the pediatric ward. In addition, vitamin D levels of patients requiring hospitalization were found to be lower than healthy control patients. In a study conducted by Ye et al. in adult patients with COVID-19, vitamin D levels were found to be lower in patients requiring intensive care, similar to our results (14). Yılmaz et al. and Alpcan et al. showed vitamin D level low in pediatric patients with COVID-19 (15,16). Respiratory viruses such as SARS-CoV-2 are associated with hypercytokinaemia (17). It is an infection initially characterized by cytokine storm causing acute respiratory distress syndrome and macrophage activation syndrome. Immune dysregulation develops after this initial phase, which is the major cause of sepsis-related deaths. The inflammatory response is exacerbated by epithelial and endothelial cell damage and increased viral replication (18). Vitamin D is a fat-soluble hormone that is synthesized mainly in the form of vitamin D3 by ultraviolet rays from sunlight on the skin and, to a lesser extent, directly from the diet as vitamin D2 (ergocalciferol) or D3 (cholecalciferol). The main sources of vitamin D are fatty fish, fish oils, egg yolks, cheese and vitamin D fortified foods. Recently, it has been reported to be involved in immune regulation, fetal development and pulmonary functions (7, 19). It induces the synthesis of antimicrobial peptides such as human beta defensin and cathelicidin from immune system cells such as neutrophils and macrophages, and epithelial cells of the intestinal and respiratory system (20,21). It can inhibit the production of proinflammatory cytokines (22). It can induce the generation of immunosuppressor regulatory T cells (Treg) and release of anti-inflammatory IL-10 from T cells (5,23). Vitamin D exerts an anti-inflammatory effect by reducing T cells so by indirectly reducing inflammatory cytokines and directly inhibiting IFN- γ (24). Vitamin D's immunomodulatory effect may be beneficial in viral infections ve SARS-CoV-2 infections. There is no

consensus on the normal values of vitamin D in children and adults. Many studies have reported that the normal range of vitamin D should be 30-100 ng/mL (25). The immunomodulating effect of vitamin D can be achieved optimally within these ranges.

In the study, the parathyroid hormone levels of the in the intensive care unit were found to be higher. An increase in parathyroid hormone levels is an expected situation in vitamin D deficiency. (11). Although there was a statistically significant difference in phosphorus alkaline phosphatase levels, it was found within normal reference ranges.

The limitations of our study are the small number of patients and a retrospective study. Further prospective studies are needed to examine more patient numbers and biochemical parameters.

In our study, vitamin D was found to be lower in patients with severe COVID-19. This may indicate that vitamin D deficiency and insufficiency may have an important role in the prognosis of the disease. Therefore, treating vitamin D deficiency or taking it as a supplement even if vitamin D is not deficient can play a curative role in the disease.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Support and Acknowledgment: There is no funding source.

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: TD; Analysis/Interpretation: SI; Data Collection: TD; Writer: TD,SI; Critical Review: TD,SI; Approver : TD,SI.

Ethical Committee Approval: Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine / Clinical Research Ethics Committee, Session No: 2020/05 Decision No: 03.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis.* 2020;91(1):157.
3. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924.
4. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-5.
5. Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, Dimeloe S, Richards DF, Gabryšová L et al. The role of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells. *Eur J Immunol.* 2012;42(10):2697-708.
6. Clark A, and Mach N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Front Immunol.* 2016;7:627.
7. Black PN, Scragg R, Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest.* 2005;128(6):3792-8.
8. Talebi F, Nejad MR, Yaseri M, Hadadi Al. Association of Vitamin D Status with the Severity and Mortality of Community-Acquired Pneumonia in Iran during 2016-2017: A Prospective Cohort Study. *Rep Biochem Mol Biol.* 2019;8(1):85-90.
9. Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis.* 2010;202(5):809-14.
10. Hollis BW, Wagner CL, Normal serum vitamin D levels. *N Engl J Med.* 2005;352(5):515-6.
11. Sahin ON, Serdar M, Serteser M, Unsal I, Ozpinar A, et al. Vitamin D levels and parathyroid hormone variations of children living in a subtropical climate: a data mining study. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):40.
12. Mauro Panteghini RB. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* Elsevier. 2018
13. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020;16(3):223-31.
14. Ye K, Tang F, Liao X, Shaw BA, Deng M, Huang G et al. Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity?-A Case-Control Study. *J Am Coll Nutr.* 2021;40(8):724-31
15. Yılmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(12):3595-601.
16. Alpcan A, Tursun S, Kandur Y. Vitamin D levels in children with COVID-19: a report from Turkey. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e180
17. Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: Role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(6):105982.
18. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, Beckerdite EW, Kastner SA, Shy BR et al. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):301-8.
19. Liu NQ, Hewison M, Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):37-47.
20. Gubatan J, Mitsuhashi S, Longhi MS, Zenlea T, Rosenberg L, Robson S et al. Higher serum vitamin D levels are associated with protective serum cytokine profiles in patients with ulcerative colitis. *Cytokine.* 2018;103:38-45.
21. Telcian AG, Zdrengea MT, Edwards MR, Laza-Stanca V, Mallia P, Johnston SL et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res.* 2017;137:93-101.

22. Gubatan J, Mehigan GA, Villegas F, Mitsuhashi S, Longhi MS, Malvar G, Csizmadia E et al. Cathelicidin Mediates a Protective Role of Vitamin D in Ulcerative Colitis and Human Colonic Epithelial Cells. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(6):885-97.
23. Bock G, Prietl B, Mader JK, Höller E, Wolf M, Pilz S et al. The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(8):942-5.
24. Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020;393(7):1157-160.
25. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E et al., Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):51.

HİSTOLOJİ ÖĞRENEN TIP VE DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE MOTİVASYON

Motivation in Medicine and Dentistry Faculty Students Learning Histology

Tülay MORTAŞ¹ 

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., KIRIKKALE/ TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Öğrencilerin sağlık bilimleri müfredatında, temel bilimleri öğrenmeye yönelik motivasyonlarına az odaklanılmıştır. Bu çalışmanın amacı, sağlık bilimleri müfredatında insan histolojisi öğrenen öğrencilerde, motivasyonun farklı bileşenlerinin etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Histoloji Motivasyon Ölçeği, tıp ve diş hekimliği ikinci sınıf lisans programlarına kayıtlı 235 öğrenciye (147 kadın ve 88 erkek), histoloji öğrenimine yönelik motivasyon bileşenlerini karşılaştırmak için kullanılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada histoloji öğrenen tıp fakültesi öğrencilerinin, diş hekimliği öğrencilerine göre, kariyer motivasyonu, öz yeterlilik ve öz belirleme bileşenlerinde daha fazla motivasyona sahip oldukları saptanmıştır. Cinsiyetin ise histoloji öğrenme motivasyonunda farklılık göstermediği görülmüştür.

Sonuç: Araştırma sonuçları, histoloji öğrenme motivasyonunda tıp ve diş hekimliği öğrencilerinde farklılık olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçlar öğrenme süreçlerini desteklemede, müfredatın gelişiminde ve eğitimin planlanmasında faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Motivasyon, histoloji, sağlık bilimleri, eğitim

Objective: Little focus has been placed on the motivation of students to learn basic sciences in the health sciences curriculum. The aim of this study is to investigate the effect of different components of motivation in students learning human histology in the health sciences curriculum.

Material and Methods: Histology Motivation Scale, was used to compare the motivational components for histology learning in 235 students (147 female and 88 male) enrolled in second-year medical and dentistry undergraduate programs.

Results: In this study, it was found that medical school students learning histology had more motivation in career motivation, self-efficacy and self-determination components than dentistry students. It was observed that gender did not differ in histology learning motivation.

Conclusion: The results of the research revealed a difference in the motivation to learn histology among medicine and dentistry students. These results will be useful in supporting the learning processes, the development of the curriculum and the planning of education.

Keywords: Motivation, histology, health sciences, education



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., KIRIKKALE/ TÜRKİYE

Tel / Phone: +905057676380

Geliş Tarihi / Received: 12.01.2023

Dr. Tülay MORTAŞ

E-posta / E-mail: mortast@yahoo.com

Kabul Tarihi / Accepted: 07.04.2023

GİRİŞ

Eğitim sürecinin motivasyonel boyutu, öğrencilerin öğrenme davranışları üzerinde etkilidir. Çünkü öğrencilerin öğrenmeleri motivasyonla doğrudan ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda öğrencilerin öğrenmelerinde ve bilimsel süreç becerilerinin gelişiminde, motivasyonun önemli bir katkısı olduğu belirlenmiştir (1). Motivasyonu yüksek olan öğrenciler daha iyi öğrenebilirler ve öğrendikleri kavramları kendi hayatlarının her alanına yerleştirebilmektedirler. Kompleks bir psikolojik yapı olan motivasyon; herhangi bir etkinliğin başlamasını sağlayan ve bu etkinliğin yönü, şiddeti ve devamı üzerinde etkili olan süreç olarak tanımlanmıştır (2).

Yapılan tanımlamaların ışığında motivasyon, eğitim araştırmalarının kilit unsuru olmuştur. Öğrenme sürecinde motivasyonun doğasını ve etkisini açıklamak için birçok teori öne sürülmüştür (3,4). Bu teorilerden biri de sosyal bilişsel teoridir. Sosyal bilişsel teori'ye göre motivasyon; çevresel bağlamlar, davranışlar ve kişisel özellikler arasındaki karşılıklı etkileşimler olarak anlaşılır (4). Glynn ve arkadaşlarına göre bu teoride; öğrenciler kendi motivasyonları ve davranışları üzerinde, öğrenme sonuçlarına yol açacak bilinçli bir kontrol üstlendiklerinde öğrenmeleri etkilidir (5). Buna göre fen öğrenme motivasyonu; içsel motivasyon, dışsal motivasyon, öz belirleme ve öz yeterlilikten oluşan çok bileşenli bir yapı olarak tanımlanmaktadır (3). İçsel motivasyon, yeni fen bilgisi edinerek üretilen doğal doyumunu içerirken; dışsal motivasyon, somut bir amaç için bir araç olarak fen öğrenmeyi içermektedir (4,5). Öz belirleme, öğrencilerin fen öğrenimleri üzerinde sahip olduklarını düşündükleri kontrolü ifade eder; öz yeterlik ise öğrencilerin fende başarılı olabileceklerine dair inançlarını ifade etmektedir (6).

Motivasyon sağlık bilimleri eğitiminde önemli bir faktördür, çünkü öğrencilerin iyi bir akademik performans, refah ve memnuniyet elde etmelerine yardımcı olur. Bu faktör özellikle sağlık bilimleri müfredatında yer alan anatomi, histoloji ve fizyoloji gibi temel bilimlerin öğrenilmesinde önemlidir (6). Öğrencilerin fen öğrenme motivasyonu üzerine yapılan

araştırmalar artmış olsa da, sağlık bilimleri müfredatında temel bilimleri öğrenme motivasyonuna az odaklanılmıştır (7). İnsan histolojisi; insan vücudundaki hücrelerin, dokuların ve organların mikroskopta görüldüğü şekliyle incelenmesiyle ilgilenen biyoloji ve sağlık bilimlerinin bir dalıdır. Tıp ve diş hekimliği programları, temel veya klinik öncesi müfredatlarının bir parçası olarak histolojiyi içermektedir. Histoloji dersi, öğrenciler için anlaşılması zor, soyut bir konu olarak algılanır ve birçok öğrenci teori ile pratiği ilişkilendirmede zorlanmaktadır (8). Ayrıca sağlık bilimleri öğrencileri, gelecekteki klinik veya profesyonel faaliyetleri için vücudun normal yapılarını ve işlevlerini ifade etmede genellikle başarısız olmaktadır (9).

Bu çalışmada, Histoloji Motivasyon Ölçeğiyle öğrencilerin motivasyonuna bakılmıştır. Motivasyonun farklı bileşenleri öğrencilerin fen öğrenme davranışlarını etkileyebileceğinden, her bileşenin etkisi hakkındaki bilgi, histoloji öğrenme motivasyonunu teşvik etmek için faydalı olacaktır (4). Çalışmanın amacı doğrultusunda aşağıda belirtilen sorulara cevap aranmıştır:

- 1- Tıp fakültesi ve diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin, histoloji öğrenimine yönelik motivasyonları (İçsel motivasyon, öz yeterlilik, öz belirleme, başarı ve kariyer) arasında anlamlı farklılık var mıdır?
- 2- Tıp fakültesi ve diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin, cinsiyetlerine göre histoloji öğrenimine yönelik motivasyonları (İçsel motivasyon, öz yeterlilik, öz belirleme, başarı ve kariyer) arasında anlamlı farklılık var mıdır?

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın tasarımı

Bu çalışmada; özgün formu Glynn ve arkadaşlarının (5) geliştirdiği Fen Motivasyon Ölçeğine (Science Motivation Questionnaire II) dayanarak, histoloji öğrenen üniversite öğrencilerinin motivasyonları araştırılmıştır. Ölçek fen öğrenmeye yönelik geliştirilen bir ölçek olmasına rağmen; Glynn ve arkadaşları (5) ölçeğin fizik, biyoloji ve kimya gibi alanlarda da

kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Şen ve Yılmaz tarafından yapılmıştır (10). Ölçeğin uygulanabilmesi için, Türkçeye uyarlama çalışmasını gerçekleştiren Şen ve Yılmaz'dan gerekli izin e-posta yoluyla alınarak uygulama aşamasına geçilmiştir. Sonuçların farklı sağlık bilimleri müfredatlarında karşılaştırılması için; çalışma aynı derste, yılın aynı döneminde ve histoloji öğretiminden sorumlu aynı öğretim üyesiyle, tıp fakültesi ve dış hekimliği fakültelerinde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca sosyodemografik veri formu da oluşturulmuştur. Çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Örnekleme

Bu çalışma; Türkiye'de 2021-2022 eğitim yılında, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kırıkkale Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi'nde yapılmıştır. Çalışmaya tıp fakültesi ve dış hekimliği fakültelerinin eğitim müfredatlarının parçasını oluşturan, histoloji dersine kayıtlı 288 kişilik ikinci sınıf lisans öğrencilerinin katılması planlanmıştır. Ancak 19-26 yaş aralığında; tıp fakültesinden 159 öğrenci, dış hekimliği fakültesinden 76 öğrenci katılım göstermiştir. Öğrencilere gönüllülük esasına dayalı olarak form imzalatılmıştır. Çalışmaya katılmaları için herhangi bir ücret ödenmemiştir. Öğrenciler katılımlarıyla, histoloji eğitiminin iyileştirilmesine yardımcı olacaklarına dair bilgilendirilmişlerdir.

Enstrüman

Veri toplama araçları iki bölümden oluşmaktadır. Çalışmanın birinci bölümünde öğrencilerin cinsiyet, yaş ve üniversitede okumak istedikleri bölüme yönelik soruların yer aldığı sosyodemografik bilgiler (EK 1); ikinci bölümde ise Histoloji Motivasyon Ölçeğine ait 25 madde (EK 2) yer almaktadır.

Şen ve Yılmaz'ın (10) uyarlamasına göre hazırlanan Histoloji Motivasyon Ölçeği, 5 farklı bileşenden ve 25 maddeden oluşmaktadır. Bu bileşenler; 01, 03, 12, 17 ve 19. maddelerin yer aldığı içsel motivasyon, 09, 14, 15, 18 ve 21. maddelerin yer aldığı öz yeterlik, 05, 06, 11, 16 ve 22. maddelerin yer aldığı öz belirleme, 02, 04, 08,

20 ve 24. maddelerin yer aldığı başarı motivasyonu ve 07, 10, 13, 23 ve 25. maddelerin yer aldığı kariyer motivasyonudur. Likert tipindeki bu ölçekte öğrencilerin maddelere katılma dereceleri Hiçbir zaman (1 puan), Nadiren (2 puan), Bazen (3 puan), Genellikle (4 puan) ve Her zaman (5 puan) şeklindedir. Ölçekte bulunan maddelerin tamamı olumlu olup ölçekten maksimumum 125 puan minimum 25 puan alınabilmektedir.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi sürecine geçilmeden önce, verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığının belirlenmesi için Shapiro-Wilk testi yapılmıştır. Yine analize geçilmeden, kovaryans matrisinin eşitliği için Box's testi kullanılmıştır. Tıp fakültesi ve dış hekimliği fakültesi öğrencilerinin histoloji öğrenimine yönelik; hem motivasyon bileşenlerinde, hem de cinsiyet değişkeninde anlamlı bir farklılık oluşturup oluşturmadığının belirlenmesi için, Tek Yönlü MANOVA analizi yapılmıştır.

BULGULAR

Lisans programına göre iki öğrenci grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Toplamda 235 öğrenci çalışmaya dâhil olmuştur. Çalışmaya dâhil olan öğrenciler arasında; en yüksek katılım %49.4 ile 20 yaş grubunda görülmektedir. Öğrencilerin %50.2'si anadolu lisesi mezunudur. Öğrencilerin %81.3'ü lisans bölümlerini isteyerek seçmiştir. Farklı olarak öğrencilerin %2.1'i bir işte çalışarak eğitimlerini sürdürmektedir. Tablo 1'de; katılım gösteren öğrencilerin babalarının %61.7'sinin, annelerinin ise %41.3'ünün üniversite mezunundan oluştuğu görülmektedir.

Tablo 1: Araştırmaya katılan öğrencilerin sosyodemografik özellikleri.

Değişkenler	F	%	Değişkenler	f	%		
Yaş	19	47	Baba eğitim durumu	İlkokul	19	8.1	
	20	116		Ortaokul	16	6.8	
	21	57		Lise	55	23.4	
	22	7		Üniversite	145	61.7	
	23	4		Okuryazar	2	0.8	
	24	3		Anne eğitim durumu	İlkokul	35	14.9
	26	1			Ortaokul	23	9.8
Cinsiyet	Kadın	147	Lise	78	33.2		
	Erkek	88	Üniversite	97	41.3		
Fakülte	Tıp fakültesi	159	Bölüm tercihi	Evet	191	81.3	
	Diş hekimliği	76		Hayır	44	18.7	
	Anadolu Lisesi	118		Çalışıyorum	5	2.1	
Mezun olunan lise türü	Fen lisesi	113	Bir işte çalışma	Çalışmıyorum	230	97.9	
	Meslek lisesi	4					

Verilerin analizi sürecine geçilmeden önce, verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı belirlendi. Bunun için de Shapiro-Wilk testi yapıldı. Shapiro-Wilk testinde, $p > 0.05$ düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bu sonuç verilerin normal dağılıma sahip olduğunu göstermektedir. Analize geçilmeden önce yapılması gereken bir diğer hesaplama da kovaryans matrisinin eşitliğidir. Box's test kullanılarak yapılan analiz neticesinde kovaryans matrisinin eşit olduğu görülmektedir ($p > 0.05$) ($F=1.01$; $p=0.437$). Araştırmanın birinci sorusu fakülte türü değişkeninin; yani tıp fakültesi ve diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin, histoloji öğrenimine yönelik

motivasyonlarında anlamlı bir farklılık oluşturup oluşturmadığının belirlenmesidir. Bu amaca yönelik yapılan tek yönlü MANOVA analiz sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2'te görüldüğü üzere fakülte türü değişkeni; tıp fakültesi ve diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin, histoloji öğrenimine yönelik motivasyonlarında anlamlı bir farklılık oluşturmuştur. Tıp fakültesi öğrencileri histoloji öğrenimine yönelik öz yeterlik, öz belirleme ve kariyer motivasyonu bileşenlerinde, diş hekimliği öğrencilerine göre daha fazla motivasyona sahipler ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p < 0.05$).

Tablo 2: MANOVA analiz sonuçları.

Varyansın kaynağı	Bağımlı değişken	sd	F	p	Eta-kare (η^2)	Ortalama	Standart sapma	
	İşsel motivasyon	1	2.95	0.09	.012	Tıp	3.22	0.77
						Diş hekimliği	3.03	0.78
	Öz yeterlik	1	10.94	0.001	.045	Tıp	3.23	0.80
						Diş hekimliği	2.88	0.66
Fakülte Türü	Öz belirleme	1	21.19	0.00	.083	Tıp	3.58	0.72
						Diş hekimliği	3.14	0.64
	Başarı motivasyonu	1	0.46	0.5	.002	Tıp	3.77	0.81
						Diş hekimliği	3.70	0.76
	Kariyer motivasyonu	1	9.56	0.002	.039	Tıp	3.11	0.82
						Diş hekimliği	2.75	0.81

Araştırmanın ikinci sorusu; cinsiyet değişkeninin tıp fakültesi ve diş hekimliği öğrencilerinin histoloji öğrenimine yönelik motivasyonları arasında, anlamlı bir farklılık oluşturup oluşturmadığının belirlenmesidir. Yapılan tek yönlü MANOVA analizi neticesinde cinsiyetin anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür ($F=1.99$; $p=0.08$ ($p>0.05$); Wilks-Lambda (Λ)=0.96; Partial Eta Squared=0.04).

TARTIŞMA

Tıp ve diş hekimliği öğrencilerinde, histoloji öğrenimindeki motivasyon bileşenlerinin değerlendirilmesi, eğitimcilerin öğrencilerine yardımcı olmaları ve fen öğrenme motivasyonlarını izlemeleri açısından önemli olacaktır. Çünkü sağlık bilimleri öğrencilerinde motivasyonu teşvik etmek için gerekli unsurlar, müfredat planında birincil amaç olarak yer almamıştır (6,11). Bu çalışmada kullanılan Histoloji Motivasyon Ölçeği; motivasyon ve bileşenlerinin değerlendirilmesinde, en doğru araçlardan biri olarak kabul edilen, Glynn ve arkadaşları (5) tarafından geliştirilen SMQII ölçeğine dayanmaktadır. Ölçek Şen ve Yılmaz'ın (10), Türkçe'ye uyarlamasından faydalanılarak oluşturulmuştur.

SMQII ölçeğinin en önemli özelliklerinden biri, dışsal motivasyonun başarı motivasyonu ve kariyer motivasyonu şeklinde ayrı değerlendirilmesidir. Bu iki motivasyon, sağlık bilimleri disiplinlerinde öğrenme motivasyonunu farklı etkilemektedir (6). Bu çalışma histoloji öğreniminde; başarı motivasyonunun tıp ve diş hekimliği öğrencilerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını göstermiştir. Oysa dışsal motivasyonun bir parçası olan kariyer motivasyonu, histoloji öğreniminde gruplar arasında farklılık göstermiştir. Kariyer motivasyonu, diş hekimliği öğrencilerine göre tıp fakültesi öğrencilerinde daha yüksektir. Bu istatistiksel olarak da anlamlı çıkmıştır. Başarı motivasyonu gibi kısa vadeli hedef ile kariyer motivasyonu gibi uzun vadeli hedef, her iki öğrenci grubunu farklı etkilemiştir. Bu durum diş hekimliği öğrencilerine göre tıp öğrencilerinin daha profesyonel

bir tutuma sahip olduğunu bulan çalışmalarla tutarlıdır (6,12).

Bu çalışmada, gruplar arasında farklılık gösteren diğer bir bileşen de öz yeterlidir. Histoloji öğreniminde öz yeterlilik, tıp fakültesi öğrencilerinde diş hekimliği öğrencilerine göre daha yüksektir ve istatistiksel olarak da anlamlı çıkmıştır. Öz yeterlik insan etkinliğinde kilit faktördür: sahip oldukları becerilere güven duymayan kişilerin, bu becerileri gerektiren görevlere girme olasılıkları daha düşüktür (13). Diş hekimliği öğrencilerinde düşük olan bu öz yeterlilik; eğitimciler tarafından eleştirel düşünmeyi teşvik etme, açık uçlu sorular kullanma ve olumlu pekiştiricilerle geliştirilebilmektedir. Bazı öğrencilerin öz yeterliliklerini arttırmak için, ekstra yardıma da ihtiyaç duyulmaktadır (14). Çalışmanın sonucuna göre, diş hekimliği öğrencilerine kıyasla tıp fakültesi öğrencilerinin kişisel yeteneklerine inançları daha fazladır.

Yapılan bu çalışmada öz belirleme bileşeni de, öz yeterlilik ve kariyer motivasyonlarında olduğu gibi, tıp fakültesi öğrencilerinde daha yüksekti ve istatistiksel olarak da anlamlı çıkmıştır. Öz belirleme, yani histoloji için öğrenme sürecini kontrol etme seçeneği ve dolayısıyla lisans eğitimi sırasında bu aktiviteyi kendi kendine düzenleme seçeneği, tıp fakültesi öğrencilerinde daha yerleşiktir. Öz belirleme daha kaliteli öğrenme, yaratıcılık, daha iyi performans, dayanıklılık ve refahı beraberinde getirmektedir (15). Eğitimciler diş hekimliği öğrencilerinde de öz belirleme duygusunu aşılayabilir; karmaşık ve zor görevleri küçük adımlara bölerek yeterlilik duygusunu inşa edebilir (15). Motivasyonun bileşenlerinden içsel motivasyon, bu çalışmada tıp fakültesi ve diş hekimliği öğrencilerinde farklılık göstermemiştir, istatistiksel olarak da anlamlı çıkmamıştır. Bu da histoloji öğreniminde içsel motivasyonun, her iki grupta da benzer olduğunu göstermektedir. Literatürde içsel motivasyona sahip öğrencilerin daha fazla ilgiye, daha fazla güvene, daha fazla ısrarcılığa sahip oldukları ve daha iyi performans için daha derin öğrenme stratejileri kullandıkları gösterilmiştir (16). Herhangi bir kişinin, zamanın her

noktasında her aktivite için içsel olarak motive olmasının zor olduğu da bildirilmiştir (17). Derse katılım gösteren öğrencilerimi göz önüne aldığımda; hem tıp fakültesi hem de dış hekimliği öğrencilerinin çok azının yukarıdaki içsel motivasyon profiline uyduğunu gördüm. Bu yüzden öğrencilerin içsel motivasyonları arttırılmalıdır.

Yukarıdaki açıklamaların dışında; kariyer motivasyonu, öz yeterlilik ve öz belirlemenin, tıp fakültesi öğrencilerinde dış hekimliği öğrencilerine göre, daha yüksek olmasının nedeni, tıp ve dış hekimliğindeki müfredat farklılığı olabilir. Tıp fakültelerinde histoloji laboratuvar uygulaması yapılırken, dış hekimliğinde yapılmamaktadır. Bu da motivasyon bileşenlerinde fark oluşturabilir. Ayrıca dış hekimliğinde, nota dayalı pratik uygulamalarının çok sık olmasından dolayı, öğrenciler histoloji dersine yeterince zaman ayıramıyor olabilir.

Bu çalışmadaki katılımcıların %62'si kız, %37'ü erkek öğrencilerden oluşmaktadır. Cinsiyetin histoloji öğrenimine yönelik motivasyonunda ise, tıp ve dış hekimliği öğrencileri arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadığı ortaya çıkmıştır. Sinha ve arkadaşları değerlendirmelerinde, kız öğrencilerin erkek öğrencilerden daha iyi performans gösterdiklerini bulmuşlardır (16). Kız öğrencilerin artan performansları, okuduğunu anlama ve çağrışımsal bellek becerilerinde daha iyi olmalarına veya tıp programlarında daha samimi ve daha büyük çaba göstermelerine bağlanmıştır (18). Ayrıca erkek öğrencilerin başarısızlık oranlarının, kız öğrencilere göre çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kız öğrencilerin genel performansının erkeklerden daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. McDonough ve arkadaşları ise; ileriye planlamada, akademik hedefler belirlemede ve bu hedeflere ulaşmak için çok çaba sarf etmede, kadınların daha iyi olduğunu göstermişlerdir (19). Ancak Kusurkar ve arkadaşları çalışmalarında, motivasyon gücünde erkekler ve kadınlar arasında hiçbir fark olmadığını, motivasyon gücünün dinamik bir varlık gibi görüldüğünü, öncelikle yaş ve olgunlukla ve daha az ölçüde cinsiyet ve deneyimle değiştiğini bildirmişlerdir (20). Fen öğrenme motivasyonunda

cinsiyetler arasındaki farklılıklar yeterince anlaşılmamış olsa da, kadınlar ve erkekler arasındaki “doğuştan veya doğal farklılıklardan” değil, ebeveynler, öğretmenler, akranlar ve medya tarafından rol model olma ve sosyalleşme gibi faktörlerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (4,5). Cinsiyetin motivasyon üzerindeki etkisinin netleşmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Sosyodemografik özelliklere göre, bu çalışmadaki öğrencilerin yaklaşık yarısının ebeveynleri üniversite mezunundan oluşmaktadır. Öğrencilerin yaklaşık %67'si tıp fakültesi öğrencisidir, bunun nedeni tıp fakültelerine yerleşecek öğrenci kontenjanının dış hekimliği fakültelerine göre fazla olmasıdır. Öğrencilerin yaklaşık %87'si anadolu lisesi ve fen lisesi mezunudur. Bu durum çok normaldir, çünkü tıp fakültesi ve dış hekimliği fakültesine yerleşen öğrenciler belirli yüzdelik dilimiyle gelmektedirler. Yani başarılı okullardan mezun olan öğrenciler bu fakültelelere yerleşmektedirler. Katılımcıların %81'i lisans programlarını isteyerek seçerken, %18'i lisans programlarını istemeyerek seçmişlerdir. Lisans gönülsüz seçenlerin dilimi oldukça yüksektir, bu durum öğrencilerin başarılarını, meslek hayatlarını ve mutluluklarını dahi etkileyecektir. O yüzden eğitim sistemimizin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Amaç yeteneklerini fark eden ve kendi kararlarını alabilen öğrenciler yetiştirmek olmalıdır.

Bütün bunların dışında bu çalışmanın sınırlılıkları da vardır. Bunlardan biri farklı ülkelerdeki değişkenlerin; değişen öğretim yöntemleri veya değişen değerlendirme süresi gibi, sonuçları etkileyebilecek etkenlerin dikkate alınmadan, öğrencilerin histoloji öğrenme motivasyonlarının değerlendirilmiş olmasıdır. Diğer sınırlılığı ise, öğrencilerin çalışmaya dâhil edilmeden önce histoloji ve diğer ilgili bilimlerle ilgili, algılarını etkileyebilecek önceki bilgileri hakkında bilgi eksikliğidir. Ayrıca çalışmamın sonucu, diğer öğrencilere ve diğer disiplinlere ne ölçüde genellebilir tartışma konusudur. Çalışmanın güçlü yönü ise, histoloji dersinin aynı üniversitenin farklı lisans programına

kayıtlı tüm katılımcılara, aynı öğretim üyesi tarafından uygulanmış olmasıdır.

Sonuç olarak, sağlık bilimlerinin iki lisans programına kayıtlı öğrenciler arasında, histoloji öğrenme motivasyonunda farklılık olduğunu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak; motivasyonel stratejilerin seçilmesinde ve üretilmesinde, öğrenci analizinde, öğrenci motivasyonunun genel düzeyinin ve özelliklerinin belirlenmesinde, öğrenme süreçlerini desteklemede, müfredatın gelişiminde ve eğitimin planlanmasında faydalı olacaktır.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacının Katkı Oranı Beyanı: Tülay Mortaş çalışmanın tasarımı, istatistiksel analizi, makalenin hazırlanması ve veri toplanmasında katkıda bulunmuştur.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu, Toplantı Tarihi: 10.03.2022, Toplantı Sayısı: 2022/04, Karar No: 2022.01.35

KAYNAKLAR

1. Pintrich PR, Marx RW, Boyle RA. Beyond cold conceptual change: The role of motivational beliefs and classroom contextual factors in the process of conceptual change. *Review of Educational Research*. 1993;63(2):167-99.
2. Kelecioğlu H. Güdülenme. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 1992;7:175-181.
3. Eccles JS, Wigfield A. Motivational beliefs, values, and goals. *Annual review of psychology*. 2002;53(1):109-32.
4. Bryan RR, Glynn SM, Kittleson JM. Motivation, achievement, and advanced placement intent of high school students learning science. *Science education*. 2011;95(6):1049-63.
5. Glynn SM, Brickman P, Armstrong N, Taasoobshirazi G. Science motivation questionnaire II: validation with science majors and nonscience majors. *Journal of research in science teaching*. 2011;48(10):1159-76.
6. Campos-Sánchez A, López-Núñez JA, Carriel V, Martín-Piedra MÁ, Sola T, Alaminos M. Motivational component profiles in university students learning histology: a comparative study between genders and different health science curricula. *BMC medical education*. 2014;14(46):1-13.
7. Osborne J, Simon S, Collins S. Attitudes towards science: a review of the literature and its implications. *Int J Sci Educ*. 2003;25(9):1049-79.
8. Merk M, Knuechel R, Perez-Bouza A. Web-based virtual microscopy at the RWTH Aachen university: didactic concept, methods and analysis of acceptance by the students. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2010;192(6):383-7.
9. Tufts MA, Higgins-Opitz SB. What makes the learning of physiology in a PBL medical curriculum challenging? Student perceptions. *Advances in physiology education*. 2009;33(3):187-95.
10. Sen S, Yılmaz A. Investigating high school and university students' motivation towards chemistry: a cross age study. *Western Anatolian Journal of Educational Science (WAJES)*. 2014;5(10):17-37.
11. Kusurkar RA, Croiset G, Mann KV, Custers E, Ten Cate O. Have motivation theories guided the development and reform of medical education curricula? A review of the literature. *Academic Medicine*. 2012;87(6):735-43.
12. Gallagher J, Clarke W, Wilson N. Understanding the motivation: a qualitative study of dental students' choice of professional career. *European Journal of Dental Education*. 2008;12(2):89-98.
13. Pajares F. Gender differences in mathematics self-efficacy beliefs. Cambridge University Press, 2005.
14. Abdel Meguid EM, Smith CF, Meyer AJ. Examining the motivation of health profession students to study human anatomy. *Anatomical Sciences Education*. 2020;13(3):343-52.

15. Kusurkar RA, Croiset G. Autonomy support for autonomous motivation in medical education. *Medical education online*. 2015;20(1):1-3.
16. Simons J, Dewitte S, Lens W. The role of different types of instrumentality in motivation, study strategies, and performance: Know why you learn, so you'll know what you learn! *British Journal of Educational Psychology*. 2004;74(3):343-60.
17. Kusurkar RA. Autonomous motivation in medical education. *Medical teacher*. 2019;41(9):1083-1084.
18. Deepak KK, Al-Umran KU, Al-Sheikh MH, Al-Rubaish A. The influence of gender on undergraduate performance in multiple choice testing in clinical disciplines at University of Dammam, Saudi Arabia. *Al Ameen J Med Sci*. 2011;4(2):123-30.
19. McDonough CM, Horgan A, Codd M, Casey P. Gender differences in the results of the final examination at University College Dublin. *Medical Education-Oxford*. 2000;34(1): 30-4.
20. Kusurkar R, Kruitwagen EC, Ten Cate O, Croiset G. Effects of age, gender and educational background on strength of motivation for medical school. *Advances in health sciences education*. 2010;15(1):303-13.

PROTECTIVE EFFECTS OF SESAMOL AGAINST SECONDARY INJURY IN THE RAT MODEL OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

Travmatik Beyin Hasarı Sıçan Modelinde Sesamol'un İkincil Yaralanmaya Karşı Koruyucu Etkileri

Dilan ÖZAYDIN¹  Pınar KURU BEKTAŞOĞLU² 

¹ University of Health Sciences, Kartal Dr. Lutfi Kırdar Education and Research Hospital, Dept of Neurosurgery, ISTANBUL,

TÜRKİYE

² Sivas Numune Hospital, Dept of Neurosurgery, SIVAS, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Sesamol is a powerful antioxidant, anti-inflammatory, antiapoptotic, and neuroprotective chemical. This study aimed to investigate the histopathological effects of sesamol in a rat traumatic brain injury (TBI) model.

Material and Methods: Thirty-two male rats were divided into the following four groups: control, trauma, vehicle, and sesamol. All groups were subjected to TBI, and immediately after trauma saline and sesamol (100 mg/kg) were administered intraperitoneally to the vehicle and sesamol groups, respectively. At 24th hour of TBI, brain samples were collected, and histomorphological investigation of brain parenchyma was performed using electron and light microscopy.

Results: On histopathological investigation, TBI induced brain injury was lesser than trauma and vehicle groups in the sesamol group. Compared to the trauma group, in the sesamol group there was less perivascular region edema. The neuronal processes of the sesamol group also displayed less intracellular edema and vacuoles.

Conclusion: The results of the current study revealed for the first time that sesamol exhibits neuroprotective effects against TBI.

Keywords: Neuroprotection, sesamol, traumatic brain injury

ÖZ

Amaç: Sesamol güçlü bir antioksidan, antiinflammatuar, antiapoptotik ve nöroprotektif bir kimyasaldır. Bu çalışmada, sesamolün sıçan travmatik beyin hasarı (TBH) modelinde histopatolojik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Otuz iki erkek sıçan dört gruba ayrıldı: kontrol, travma, sham ve sesamol. Travma, sham ve sesamol gruplarına ağırlık düşme yöntemi ile kapalı kafa travması uygulandı, travmadan hemen sonra sırasıyla sham ve sesamol gruplarına periton içine salın ve sesamol (100 mg/kg) uygulandı. Travmadan 24 saat sonra, beyin örnekleri alındı ve elektron ve ışık mikroskobu kullanılarak beyin korteksi histomorfolojik olarak incelendi.

Bulgular: Histopatolojik değerlendirme sonucunda sesamol grubunda kafa travması ile indüklenen beyin korteksindeki hasar travma ve sham gruplarından daha azdı. Travma grubuna göre sesamol grubunda perivasküler alan ödemi daha azdı. Sesamol grubunun nöronal uzantılarında da daha az hücre içi ödem ve vakuoller izlendi.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları sesamolün TBH'na karşı nöroprotektif etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Nöroproteksiyon, sesamol, travmatik beyin hasarı



Correspondence / Yazışma Adresi:
Sivas Numune Hospital, Dept of Neurosurgery, SIVAS, TÜRKİYE
Phone / Tel: +905365981948
Received / Geliş Tarihi: 09.03.2023

Dr. Pınar KURU BEKTAŞOĞLU
E-mail / E-posta: drpinarkuru@gmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 06.04.2023

INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) has a high mortality rate and is one of the leading causes of morbidity (1). Primary injury occurs at the time of the insult and causes direct mechanical injury to the neurovascular and glial tissues. Secondary injury initiates within minutes following TBI causing further neuronal loss due to oxidative, apoptotic, and inflammatory signal cascades (2-4). Despite being preventable, secondary injuries cause disability that may take days or years to heal (5). There is no experimentally studied agent approved for clinical use except amantadine sulfate for the prevention of TBI related secondary injury (2,6-8).

Sesamol is the primary component of the seeds and oil of sesame, *Sesamum indicum* L. (9-11). Sesamol inhibits the breakdown of deoxyribose and scavenges hydroxyl and lipid peroxy radicals (9,12). Antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic properties of sesamol have been demonstrated through experimental models (13,14). Sesamol attenuates superoxide anion radical and nitric oxide (NO) production, induces mitochondria-related antiapoptotic effects, and decreases the levels of proinflammatory proteins (13). Sesamol can cross the blood-brain barrier (BBB) owing to its high lipophilicity (15). Recent studies have shown sesamol to function as a neuroprotective agent in cerebral ischemia and reperfusion models owing to its antioxidant, antiapoptotic, and anti-inflammatory activities (16,17). Sesamol reduced the expression of proinflammatory cytokines, inhibited inflammation and apoptosis, improved neurological deficits, and prevented cognitive decline (16,17). Moreover, in an experimental epilepsy model, sesamol exhibited ameliorative effects against epilepsy, cognitive impairment, and oxidative stress (18).

Despite exploring and demonstrating the antioxidant, antiapoptotic, and neuroprotective activities of sesamol in animal models in previous studies, its effects have not been studied in TBI. The present study investigated the possible neuroprotective activity of sesamol with the histopathological examination in a TBI rat model for the first time.

MATERIALS AND METHODS

Experimental Groups

All tests were carried out in accordance with the protection of animals used for experimentation as outlined in European Parliament and Council Directive 2010/63/EU of September 22, 2010. We used 32 adult male Wistar albino rats, which weigh between 350-450 g. The temperature and relative humidity were kept constant at 22 ± 2 °C and 65%–70%, respectively, in an air-conditioned room with 12-hour light and dark cycles. Rats were given free access to water and were fed standard laboratory food.

The rats were randomly divided into four groups:

1. Control group (n=8): Rats simply had a skin incision made. Brain tissue samples taken 24 hours after surgery were not damaged. The brain was cut into 1-mm³ pieces and preserved in glutaraldehyde for light and electron microscopy.
2. Trauma group (n=8): TBI was performed on rats as explained below. During the operation, samples of the brain were taken for histological examination 24 hours later.
3. Vehicle group (n=8): TBI was performed on rats as explained below. After TBI, a single intraperitoneal dose of vehicle (0.9% NaCl, 0.1 ml/100 gr) was given. 24 hours after the damage, brain samples were taken and used for histological examination.
4. Sesamol group (n=8): Sesamol (100 mg/kg; Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) was administered intraperitoneally to rats one time after TBI. The sesamol dosage was determined on the basis of earlier studies, (19,20).

Anesthesia and Induction of TBI

The animals were given an intraperitoneal injection of a combination of 50 mg/kg of ketamine (Ketalar, Parke-Davis, Turkey) and 10 mg/kg of xylazine (Rompun, Bayer, Turkey) to induce anesthesia. Head trauma was treated using the mild brain injury model that Marmarou et al. (21) and Ucar et al. (22) adapted. To provide deceleration after the hit, the rats were supported on a 10-cm foam bed while lying flat on a table. In the scalp, a midline incision was made, and the coronal and

lambdoid sutures were noted. Between the two sutures in the midline, a metallic disk of 10 mm in diameter and 3 mm in thickness was attached to the skull using bone wax. In the location where the disk was positioned on the midline, trauma was applied. A copper tube was used to let a 300 g lead object to fall freely from a height of 1 m onto the metal disk covering the rat's skull. The iron disk was taken out, the surgical site was cleansed, and the skin was stitched after the damage was induced. 24 hours after being injured, all of the animals were decapitated, and the brains were carefully removed.

Sample Preparation for Electron and Light Microscopy

The brain tissue samples were fixed with 2.5% glutaraldehyde, postfixed with 1% osmium tetroxide, dehydrated in a graded alcohol series, cleaned with propylene oxide, and embedded in Epon for transmission electron microscopy analysis (EMS, Cat No: 13940).

Using an ultramicrotome (Leica EM UC7, Leica Microsystems GmbH, Vienna, Austria), semi-thin sections (2000 nm) were cut and stained with toluidine blue. These sections were viewed using an Olympus BX50 light microscope and captured on camera (Olympus LC30).

Using an ultramicrotome, thin sections (70 nm) were cut, and they were contrasted with uranyl acetate and lead citrate. Using a transmission electron microscope, these sections were analyzed and captured on camera (JEOL JEM-1011, Jeol Ltd., Tokyo, Japan).

All experimental techniques utilized in this work were reviewed and approved by the Saki Yenilli Animal Care and Use Committee (0001.01.03).

RESULTS

Electron microscopic findings

The control group showed normal myelin sheath, axon, and neuronal processes as well as neuron and glial cell morphology (Figure 1).

Examining the trauma group revealed substantial edema in the perivascular regions. In the neuron processes, vacuoles and intracellular edema were visible. In the neural processes next to the oligodendrocytes, there was considerable intracellular edema and vacuoles. Axons and the myelin sheath showed signs of degeneration (Figure 2).

The perivascular area of the vehicle group showed edema as well, and the neuronal processes showed intracellular edema and vacuoles (Figure 3).

The sesamol group showed myelin injury. Compared to the trauma group, there was less perivascular region edema. The neuronal processes of the sesamol group also displayed less intracellular edema and vacuoles (Figure 4).

Light microscopic evaluation

When study groups' semi-thin sections were examined, the sesamol group showed less perivascular edema than the trauma and vehicle groups (Figure 5).

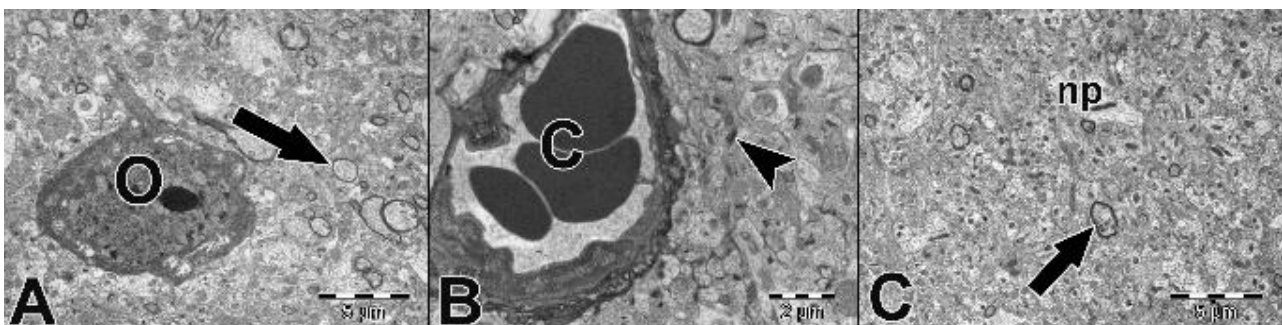


Figure 1: Control group electron microscopic image. The appearance of normal morphology of Neuron (N), Oligodendrocyte (O), Capillary (C), Neuronal processes (np). A and B X5000, C X7500.

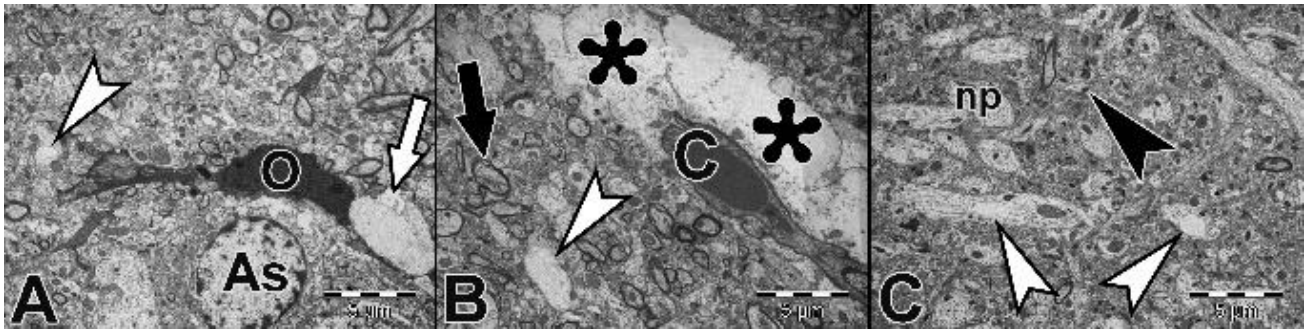


Figure 2: Trauma group electron microscopic image. Capillary (C), intracellular vacuole in the neuronal processes (np) (white arrowhead), intracellular edema and vacuoles in the adjacent to the oligodendrocyte (O) (white arrow), perivascular edema (asterisk), synapse (black arrowhead). A X7500, B X4000, C X5000.

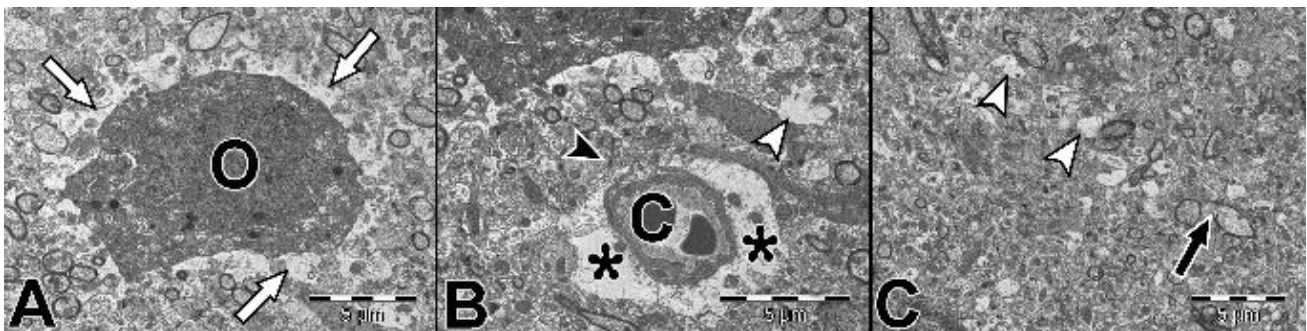


Figure 3: Vehicle group electron microscopic image. Capillary (C), intracellular vacuole in the neuronal processes (white arrowhead), intracellular edema and vacuoles in the adjacent to the oligodendrocyte (O) (white arrow), perivascular edema (asterisk), and synapse (black arrowhead). A X7500, B X7500, C X5000.

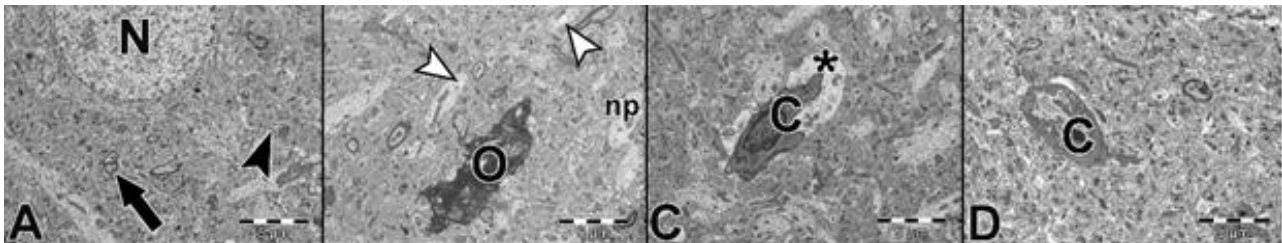


Figure 4: Sesamol group group electron microscopic image. Neuron (N), Oligodendrocyte (O), Capillary (C), intracellular vacuole in the neuronal processes (np) (white arrowhead), myelin sheath (black arrow) and synapse (black arrowhead), perivascular edema (asterisk). A X7500, B X10000, C X6000, D X10000.

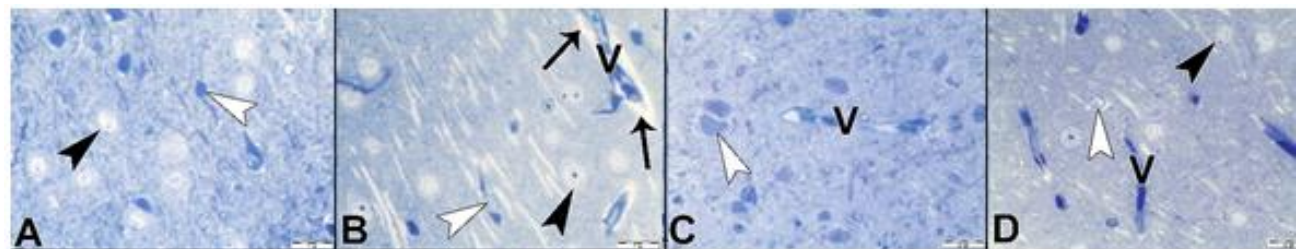


Figure 5: Light microscopic image, semithin sections. (A) Control group, (B) Trauma group, (C) Vehicle group, (D) Sesamol group. Neuron (black arrowhead), glial cells (white arrowhead), perivascular edema (black arrow), vessels (v). Toluidine blue, X400.

DISCUSSION

Traumatic brain injury is one of the main public health problems and causes of disability all over the world (23). The secondary injury caused by oxidative stress, inflammation, apoptosis, ischemic processes, excitotoxicity, and mitochondrial pathways. The net result of all these mechanisms is neuronal death (2). The last two decades have witnessed an increase in knowledge on the pathogenesis of secondary injury, increased intensive care unit facility, thereby decreasing mortality and improving the patient's quality of life (24). There is no evidence of clinical effectiveness regarding the pharmacological treatment of TBI except amantadine sulfate (2,6-8). Therefore, the treatment of TBI continues to be a topic of interest and several experimental studies are underway to discover a possible therapeutic agent. This study revealed that sesamol exhibits neuroprotective effects against TBI.

Sesamol is a potent phenolic antioxidant—a component of sesame seed and oil—that has antiapoptotic, anti-inflammatory, and membrane stabilizing activities (25-27). It is a potent antioxidant and an inhibitor of cytokine production (9,28,29). Sesamol demonstrates its antioxidant properties by functioning as a chain-breaking agent, a radical scavenger, a metal chelator, and an electron donor during the lipid peroxidation process (25). The neuroprotective effects of sesamol have been investigated in animal models (14,30). Chopra et al. reported that it suppressed neuroinflammation in diabetic neuropathy animal model by modulating increased inflammatory cytokines and apoptosis-related proteins (14). Administration of sesamol treatment in streptozotocin-induced diabetic rats enhanced the antioxidant capacity of the brain and resulted in decreased perturbation in BBB structure and function due to hyperglycemia-induced changes (31).

The evaluation of the brain tissues' histopathology was done at the light microscopic and ultrastructural levels. In contrast to the considerable perivascular region edema seen in the trauma and vehicle groups, the brain morphology was normal in the control group. One of the most severe symptoms of cellular damage is

intracellular edema. Importantly, swelling, vacuolar alterations, and the lysis of certain organelles are all part of the overall response to damage. These alterations in traumatic cell damage were identified by our electron microscopic observations. Sesamol reduced the intracellular edema and vacuoles that were shown to be more prevalent in the trauma and vehicle groups.

Nonetheless, our study has certain limitations. Quantitative light and electron microscopy, in-depth inflammatory biomarkers, and functional outcome ratings could all be used to better understand the mechanisms underlying sesamol's effects. Further research using more animals and various dosage regimens administered at various times could be carried out in TBI animal models. Sesamol was given immediately after TBI in this study, however the effect of later applications is also important for clinical settings. Moreover, research could be done using different TBI animal models, such as repetitive TBI models.

In conclusion, the neuroprotective features of sesamol after TBI were shown in this study, which was the first of its kind. Sesamol's potential neuroprotective pathways were described. Sesamol has been proven to be successful in avoiding TBI-related secondary brain damage. Sesamol might be utilized to treat TBI after more experimental and clinical trials. To confirm our findings and establish a safe and effective range of therapeutic dosages for humans, further research and clinical trials are needed.

Acknowledgements We would like thank Prof. Dr. Bora Gürer and Assoc. Prof. Habibullah Dolgun in conduction of the research and Dr. Gülsen Bayrak in histological examinations. Preparation for publication of this article is partly supported by Turkish Neurosurgical Society. The authors would like to thank Enago (www.enago.com) for the English language review.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: PKB; Analysis/Interpretation: PKB,DO; Data Collection: PKB,DO; Writer: PKB; Critical Review: PKB,DO; Approver: PKB.

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any source for this work.

Ethics Committee Approval: All experimental techniques utilized in this work were reviewed and approved by the Saki Yenilli Animal Care and Use Committee (0001.01.03).

REFERENCES

1. Acosta SA, Tajiri N, Shinozuka K, Ishikawa H, Grimmig B, Diamond DM, et al. Long-term upregulation of inflammation and suppression of cell proliferation in the brain of adult rats exposed to traumatic brain injury using the controlled cortical impact model. *PLoS One*. 2013;8(1):e53376.
2. Salehi A, Zhang JH, Obenaus A. Response of the cerebral vasculature following traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(7):2320-39.
3. Lozano D, Gonzales-Portillo GS, Acosta S, de la Pena I, Tajiri N, Kaneko Y, et al. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:97-106.
4. Perez-Polo JR, Rea HC, Johnson KM, Parsley MA, Unabia GC, Xu G, et al. Inflammatory consequences in a rodent model of mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013;30(9):727-40.
5. Pop V, Badaut J. A neurovascular perspective for long-term changes after brain trauma. *Transl Stroke Res*. 2011;2(4):533-45.
6. Kertmen H, Gürer B, Yilmaz ER, Kanat MA, Arikok AT, Ergüder BI, et al. Antioxidant and antiapoptotic effects of darbepoetin- α against traumatic brain injury in rats. *Arch Med Sci*. 2015;11(5):1119-28
7. Yilmaz ER, Kertmen H, Gürer B, Kanat MA, Arikok AT, Ergüder BI, et al. The protective effect of 2-mercaptoethane sulfonate (MESNA) against traumatic brain injury in rats. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(1):141-9.
8. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;366(9):819-26.
9. Sachdeva AK, Misra S, Pal Kaur I, Chopra K. Neuroprotective potential of sesamol and its loaded solid lipid nanoparticles in ICV-STZ-induced cognitive deficits: behavioral and biochemical evidence. *Eur J Pharmacol*. 2015;747:132-40.
10. Chu PY, Srinivasan P, Deng JF, Liu MY. Sesamol attenuates oxidative stress-mediated experimental acute pancreatitis in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31(4):397-404.
11. Periasamy S, Chu PY, Li YH, Hsu DZ, Liu MY. Sesamol ameliorates hypotension by modulating cytokines and PPAR-gamma in systemic inflammatory response. *Excli J*. 2015;14:948-57
12. Galano A, Alvarez-Idaboy JR, Francisco-Márquez M. Physicochemical insights on the free radical scavenging activity of sesamol: importance of the acid/base equilibrium. *J Phys Chem B*. 2011;115(44):13101-9.
13. Duarte AR, Chenet AL, Souza de Almeida FJ, Balbinotti Andrade CM, Roberto de Oliveira M. The inhibition of heme oxygenase-1 (HO-1) abolishes the mitochondrial protection induced by sesamol in LPS-treated RAW 264.7 cells. *Chem Biol Interact*. 2018;296:171-8.
14. Chopra K, Tiwari V, Arora V, Kuhad A. Sesamol suppresses neuro-inflammatory cascade in experimental model of diabetic neuropathy. *J Pain*. 2010;11(10):950-7.
15. Wu PY, You YJ, Liu YJ, Hou CW, Wu CS, Wen KC, et al. Sesamol Inhibited Melanogenesis by Regulating Melanin-Related Signal Transduction in B16F10 Cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1108.
16. Gao XJ, Xie GN, Liu L, Fu ZJ, Zhang ZW, Teng LZ. Sesamol attenuates oxidative stress, apoptosis and inflammation in focal cerebral ischemia/reperfusion injury. *Exp Ther Med*. 2017;14(1):841-7.

17. Hong BY, Kim JS, Lee KB, Lim SH. The effect of sesamol on rats with ischemic stroke. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(6):1771-3.
18. Hassanzadeh P, Arbabi E, Rostami F. The ameliorative effects of sesamol against seizures, cognitive impairment and oxidative stress in the experimental model of epilepsy. *Iran J Basic Med Sci.* 2014;17(2):100-7.
19. Jan KC, Ho CT, Hwang LS. Bioavailability and tissue distribution of sesamol in rat. *J Agric Food Chem.* 2008;56(16):7032-7.
20. Vennila L, Pugalendi KV. Protective effect of sesamol against myocardial infarction caused by isoproterenol in Wistar rats. *Redox Rep.* 2010;15(1):36-42.
21. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg.* 1994;80(2):291-300.
22. Ucar T, Tanriover G, Gurer I, Onal MZ, Kazan S. Modified experimental mild traumatic brain injury model. *J Trauma.* 2006;60(3):558-65.
23. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987-1048.
24. Dash HH, Chavali S. Management of traumatic brain injury patients. *Korean J Anesthesiol.* 2018;71(1):12-21.
25. Yashaswini PS, Rao AG, Singh SA. Inhibition of lipoxygenase by sesamol corroborates its potential anti-inflammatory activity. *Int J Biol Macromol.* 2017;94(Pt B):781-7.
26. Deme P, Narasimhulu CA, Parthasarathy S. Identification and evaluation of anti-inflammatory properties of aqueous components extracted from sesame (*Sesamum indicum*) oil. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2018;1087-1088:61-9.
27. Chennuru A, Saleem MT. Antioxidant, lipid lowering, and membrane stabilization effect of sesamol against doxorubicin-induced cardio-myopathy in experimental rats. *Biomed Res Int.* 2013;2013:934239.
28. Masuda T, Shingai Y, Fujimoto A, Nakamura M, Oyama Y, Maekawa T, et al. Identification of cytotoxic dimers in oxidation product from sesamol, a potent antioxidant of sesame oil. *J Agric Food Chem.* 2010;58(20):10880-5.
29. Wan Y, Li H, Fu G, Chen X, Chen F, Xie M. The relationship of antioxidant components and antioxidant activity of sesame seed oil. *J Sci Food Agric.* 2015;95(13):2571-8.
30. Hassanzadeh P, Atyabi F, Dinarvand R, Dehpour AR, Azhdarzadeh M, Dinarvand M. Application of nanostructured lipid carriers: the prolonged protective effects for sesamol in in vitro and in vivo models of ischemic stroke via activation of PI3K signalling pathway. *Daru.* 2017;25(1):25.
31. VanGilder RL, Kelly KA, Chua MD, Ptachcinski RL, Huber JD. Administration of sesamol improved blood-brain barrier function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Brain Res.* 2009;197(1):23-34.

YÜKSEK YOĞUNLUKLU LAZER TEDAVİSİNİN KAS İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARINDA KULLANIMI

Use of High Intensity Laser Therapy in Musculoskeletal Disorders

Şahika Burcu KARACA¹  Fazilet AYAN¹ 

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Yüksek yoğunluklu lazer, fizik tedavi uygulamaları arasında kullanımı giderek artan, etkili, noninvaziv, ağrısız bir tedavi yöntemidir. Düşük yoğunluklu lazer tedavisine göre, kısa sürede derin doku penetrasyonu ile yüksek lazer enerjisi sunabilen, yeni ve güçlü bir tedavi şekli olarak ortaya çıkmıştır. Fotokimyasal, fototermal ve fotomekanik etkilere sahip olan yüksek yoğunluklu lazer tedavisinin analjezik, antiinflamatuvar, antiödem ve miyorelaksan gibi birçok etkisi vardır. Bu terapötik etkilerinden dolayı çeşitli kas iskelet sistemi hastalıklarında sıklıkla kullanılmaktadır. Yüksek yoğunluklu lazer tedavisinin subakromiyal sıkışma sendromu, adeziv kapsülit, diz osteoartriti, lateral epikondilit, karpal tünel sendromu, servikal ve lomber disk hernilerinde etkinliği kanıtlanmıştır. Ancak plantar fasiit tedavisinde kullanımında çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Yüksek yoğunluklu lazer tedavisi, düşük yoğunluklu lazer tedavisi, kas iskelet sistemi hastalıkları

High intensity laser is an effective, noninvasive, painless treatment method that is increasingly used among physical therapy applications. It has emerged as a new and powerful treatment method that can deliver high laser energy with deep tissue penetration in a short time compared to low-intensity laser therapy. High intensity laser therapy, has photochemical, photothermal and photomechanical effects, as well as analgesic, anti-inflammatory, antiedema and myorelaxant effects which make it a frequently used treatment option for various musculoskeletal disorders. The effectiveness of high-intensity laser therapy has been proven in subacromial impingement syndrome, adhesive capsulitis, knee osteoarthritis, lateral epicondylitis, carpal tunnel syndrome, cervical and lumbar disc herniations. However, there are conflicting results in the treatment of plantar fasciitis.

Keywords: High intensity laser therapy, low intensity laser therapy, musculoskeletal disorders



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905054546570

Geliş Tarihi / Received: 20.03.2023

Dr. Şahika Burcu KARACA

Rehabilitasyon A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: drburcub@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 06.04.2023

GİRİŞ

Lazer tedavisi lokal ve sistemik etkileri olabilen, fizik tedavi uygulamaları arasında yaygın kullanılan, noninvaziv ağrısız bir tedavi yöntemidir. 1967 yılında lazer ile ilgili çalışmalar başlamış ve lazerin biyostimulan etkisinin varlığı ortaya koyulmuştur (1). 2001'de lazer ağrı tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Düşük yoğunluklu lazer tedavisi (LLLT) ve yüksek yoğunluklu lazer tedavisi (HILT) ise 2002'den beri çeşitli tedavilerde kullanılmaktadır (2).

Lazer ışınları tedavi edilecek doku bölgelerine belirli bir dozda enerji (fotonlar) sunar. Dokular üzerindeki etkisi; dalga boyu, dalga tipi, ışınlama modu (sürekli veya kesikli), süresi, uygulama alanı gibi faktörlere bağlıdır. Lazerler enerji yoğunluklarına göre yüksek, orta ve düşük yoğunluklu olarak sınıflandırılır. Düşük yoğunluklu lazerler helyum neon gazını kullanan, transkutan ışınlamada 600 ile 980 nm dalga boyu ve 5 ile 500 mW arasında enerji çıkışı olan termal olmayan lazerlerdir. Penetrasyon derinliği direk olarak 0.8 mm, indirekt olarak ise 10-15 mm'yi bulmaktadır. Orta yoğunluklu lazerler aktif madde olarak galyum alüminyum arsenid maddesini kullanır ve indirekt penetrasyonu 5 cm'ye kadar çıkmaktadır. Yüksek yoğunluklu lazerler ise göz hastalıklarında, mikrocerrahide, fizik tedavi uygulamalarında kullanılmaktadır. Argon, karbondioksit, neodyum yitrium alüminyum okside garnet (YAG) gibi farklı lazerler bulunmaktadır. YAG lazerler 1064 nm dalga boyunda, 500 mW'tan daha yüksek bir enerji çıkışı üretebilir ve daha derin dokulara (15 cm'ye kadar) penetrasyon sağlayabilir.

Düşük yoğunluklu lazer tedavisinin etkisi fotokimyasaldır (3). Tedavi sırasında herhangi bir ısınma hissi oluşturmadan yüzeysel doku katmanlarına nüfuz edebilir, ancak maksimum penetrasyon kapasitesi 2 cm'dir (4). Biyostimülasyon ve antiinflamatuvar gibi fotobiyolojik etkileri oluşturmak için 500 mW'a kadar bir enerji üretebilirler. Düşük yoğunluklu lazer tedavisi HILT'e göre, yetersiz mitokondriyal oksidatif reaksiyonun yanı sıra, daha az fotobiyolojik mekanizmalarda aktivasyon meydana getirir. Önceki

çalışmalar LLLT'nin inflamatuvar belirteçleri ve interlökin 1, interlökin 6 ve prostaglandin E2 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığını göstermiştir (5,6). Ayrıca LLLT'nin, eklem içi kırıkta fonksiyonu ve iyileşme süreci için gerekli olan, kollajen tip II, agrekan ve transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β) kaybını geciktirebileceği düşünülmektedir (7). Son zamanlarda HILT, LLLT'ye kıyasla çok daha kısa sürede ve daha derin doku penetrasyonu ile yüksek lazer enerjisi sunabilen, daha etkili biyostimulan ve antiinflamatuvar etkilerle sonuçlanan, yeni ve güçlü bir tedavi şekli olarak ortaya çıkmıştır (8,9). HILT ve LLLT arasındaki temel fark, HILT'te daha güçlü ışınların (>500 mW) LLLT'de ulaşılamayan büyük ve derin yerleşimli yapılara ulaşabilmesi ve yüksek miktarda enerjiyi kısa zamanda derin dokulara iletebilmesidir. Yüksek dalga boyu, lazer ışınının melanin ve hemoglobin tarafından emilimini azaltarak yumuşak dokuya daha derin nüfuz etmesini sağlar. Böylece geniş doku alanları uyarılabilir (2,10). Fotokimyasal, fototermal ve fotomekanik etkilere sahip olan HILT'in analjezik, antiödem ve biyostimülasyon gibi birçok terapötik faydası vardır. HILT'nin analjezik etkisi, ağrı uyarısının iletimini yavaşlatmak ve morfinmimetik maddelerin üretimini arttırmak gibi farklı etki mekanizmalarına dayanır (11). Ayrıca fotomekanik etkisi ile ağrı reseptörlerini uyararak, kapı kontrol mekanizmasıyla analjezik etki oluşturabilmektedir. Aynı zamanda ATP, RNA ve DNA üretimi gibi hücrel metabolizmayı uyararak, proinflamatuvar mediatörlerin daha hızlı emilmesini sağlar ve inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olur (12). HILT ile dokuya aktarılan enerji, tedavi edilen bölgede yüzeysel hipertermiye ve vazodilatasyona neden olarak, perfüzyonu artırır ve tedavi edilen bölgenin kanlanmasını artırarak kasları gevşetir (13). Ayrıca lazer tedavisinin hasarlı doku ve periferik sinirlerin onarımını uyararak nörolojik rejenerasyona yol açabildiği gösterilmiştir (14,15). Tüm bu terapötik etkilerinden dolayı osteoartrit, servikal ve lomber disk dejenerasyonu, subakromiyal sıkışma sendromu, donuk omuz, lateral ve medial epikondilit, tendinit, bursit,

plantar fasiit gibi çeşitli kas iskelet sistemi hastalıklarında yüksek yoğunluklu lazer tedavisinin kullanımı giderek artmaktadır.

Omuz ağrısı, bel ve boyun ağrılarında sonra en sık görülen kas iskelet sistemi sorunlarından. Toplumdaki sıklığı %7 ile %26 arasında değişmektedir (16). Omuz ağrısı nedeniyle başvuran kişilerin %44-60'ında subakromiyal sıkışma sendromu (SSS) tanısı konmaktadır (17,18). Ağrı tipik olarak anterolateral akromiyondadır ve lateralden humerusun orta bölümüne kadar uzanır. Ağrının şiddeti yaşam kalitesini bozar, tedavi edilmezse adeziv kapsülite kadar ilerleyebilir. Tedavide ağrı ve enflamatuvar yanıtı azaltmak, eklem hareket açıklığını (EHA) ve omuz fonksiyonlarını iyileştirmek amaçlanmaktadır. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, subakromiyal bölgeye steroid enjeksiyonları, sıcak veya soğuk paketler, egzersiz ve çeşitli fizik tedavi ajanları kullanılmaktadır. LLLT yıllardır omuz ağrısı olan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır ancak sonuçlarına ilişkin sonuçlar tartışmalıdır. HILT ise son zamanlarda kullanımı artan bir tedavi ajanıdır. Karaca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HILT'in kısa vadede evre 1 ve 2 SSS bulunan hastalarda ağrıyı azaltmada ve özürüllüğü iyileştirmede etkili olduğu ifade edilmiştir (19). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise SSS tanısı alan hastalarda HILT ile *sham* HILT karşılaştırılmış ve her iki gruba egzersiz tedavisi uygulanmıştır. HILT'in kısa ve uzun dönemde, fonksiyonel durumu, yaşam kalitesini artırmada ve ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir (20). Zaki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SSS bulunan hastalarda LLLT ve HILT'in kinezyolojik bantlama (KB) ile birlikte kullanımının; ağrı, fonksiyonel durum ve ultrason parametreleri (biseps kas kalınlığı, supraspinatus tendon kalınlığı, ekojenite gibi) üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Kinezyolojik bantlama yönteminin tek başına etkili bir tedavi olduğu, ayrıca LLLT ve KB ile HILT ve KB'in birlikte kullanımında ağrı, fonksiyonel durum ve ultrason parametrelerinde daha fazla iyileşme gösterildiği belirtilmiştir (21). Aceituno-Gómez ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada SSS bulunan hastalarda HILT ile *sham* lazer karşılaştırılmış ve her iki gruba egzersiz tedavisi uygulanmıştır. HILT ve egzersiz tedavisinin ağrıyı azaltma ve fonksiyonel durumu iyileştirme etkisinin tek başına egzersizden daha yüksek olmadığı tespit edilmiştir (22).

Adeziv kapsülit (AK) glenoid kapsülde sinovyal enflamasyon ve sonrasında gelişen fibrozis nedeniyle eklem hareket açıklığında ilerleyici azalma ve ağrı ile karakterize idiyopatik bir hastalıktır. Genel popülasyonda %3-5, diyabetli kişilerde ise %20 oranında görüldüğü düşünülmektedir (23,24). Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Genellikle 2 ile 3 yıl içinde kendi kendini sınırladığı bildirilse de, hastaların %40'ında 3 yıldan uzun süredir devam eden ağrı ve tutukluk olabildiği gösterilmiştir (25). Bu nedenle spontan iyileşmeyi beklemeden ağrıyı azaltmak ve eklem hareket açıklığını arttırmak için çeşitli tedaviler kullanılmaktadır. Tedavide sıcak veya soğuk paketler, ultrason (US), transkutanöz elektriksel sinir uyarımı (TENS), lazer gibi fizik tedavi modaliteleri, eklem içi enjeksiyonlar ve NSAİİ gibi konservatif yöntemler ile cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Semptomların kötüleşmesine yol açabileceğinden şiddetli rehabilitasyona izin verilmemelidir. Atan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adeziv kapsülit ile takipli hastalardan birinci gruba HILT ile egzersiz, ikinci gruba *sham* lazer ile egzersiz ve üçüncü gruba sadece egzersiz tedavisi verilmiştir. HILT ile egzersiz grubunda tedavinin ağrı ve yaşam kalitesini iyileştirmede daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (26). Uysal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AK tedavisinde US ile HILT etkinliği karşılaştırılmış ve tüm hastalara egzersiz tedavisi uygulanmıştır. US ve HILT'in ağrı, EHA ve fonksiyonel durumun düzelmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir (27).

Karpal tünel sendromu (KTS), median sinirin bilekte sıkışmasından kaynaklanan bir tuzak nöropatisidir. Tüm tuzak nöropatilerinin %90'ını oluşturur. Özellikle 40-60 yaş arası kişilerin %4-5'ini etkiler. Kadınlarda görülme oranı erkeklerden daha yüksektir. KTS'li hastalar

genellikle median sinirin innervasyon alanı ile uyumlu ağrı veya parestezi ile başvururlar. İleri dönemde el kaslarında zayıflık ve ince motor becerilerde azalma meydana gelebilir. En sık görülen nedenleri arasında genetik yatkınlık, tekrarlayan el bilek hareketleri, obezite, romatoid artrit gibi otoimmün bozukluklar ve gebelik yer alır. Erken teşhis edilirse konservatif tedavi önerilir. Tekrarlayan el bilek aktivitelerinin azaltılması, kilo verme, el bilek ateli, NSAİİ, steroid enjeksiyonları gibi tedaviler uygulanabilir. Konservatif tedavi ile düzelmeyen ve elektrofizyolojik testlerle tanımlanan şiddetli KTS olan hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Ashour ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hafif ve orta şiddette KTS'si olan 54 gebe kadın hastada, HILT ve egzersiz ile sadece egzersiz tedavisi alan hastalar karşılaştırılmış, HILT'in daha fazla iyileşme sağladığı ve HILT'i geleneksel KTS fizik tedavi protokolüne eklemenin yararlı ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (28). Hojjati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hafif ve orta şiddette KTS olan hastalarda HILT ile LLLT karşılaştırılmış ve HILT'in LLLT'ye göre daha iyi sonuçlar verdiği ifade edilmiştir (29).

Lateral epikondilit (LE) üst ekstremitede sıkça görülen kas iskelet sistemi bozukluklarından biridir. Tenisçi dirseği olarak da bilinir. Yetişkin nüfusun %1 ile %3'ünde görüldüğü tahmin edilmektedir. Lateral epikondilit genellikle 35 ile 55 yaş arasındaki hastalarda sık görülmekle birlikte medial epikondilitten (golfçü dirseği) yaklaşık 7 kat daha fazla görülmektedir. Dominant ekstremitede daha sık görülür ve ekstremitenin aşırı kullanılması, tekrarlayan el bileği ekstansiyonu ve önkol supinasyon/pronasyonuna bağlı mikro travmalar sonucunda meydana gelir. Başlıca semptomlar lateral dirsekten kaynaklanan ağrı ile üst ekstremitede gücünde azalmadır. Çeşitli konservatif ve cerrahi tedavi seçenekleri vardır. Konservatif seçenekler arasında istirahat, breys kullanımı, aktivite modifikasyonu, terapötik egzersizler, US, ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWT), lazer gibi fizik tedavi ajanları, lokal enjeksiyonlar, analjezikler, NSAİİ'ler, proloterapi, akupunktur ve manipülasyon yer

alır. ElMeligie ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde HILT'in lateral epikondilit hastalarında ağrıyı azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için etkili bir tedavi olduğu bildirilmiş ancak kavrama gücü, el fonksiyonları ve yaşam kalitesi açısından HILT ile diğer tedaviler arasında önemli farklılıklar görülmemiştir (30). Karaca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lateral epikondilit bulunan hastalarda ESWT ile HILT tedavileri karşılaştırılmıştır. ESWT ve HILT'in ağrı, fonksiyon ve kavrama gücü açısından iyileşmeye katkı sağladığı ve egzersiz ile kombine edilen HILT'in diğer yöntemlere göre üstün olduğu bildirilmiştir (31). Akkurt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LE hastalarında HILT'in kısa ve uzun vadeli etkileri araştırılmış, HILT'in ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi açısından kısa ve uzun vadede güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu tespit edilmiştir (32).

Boyun ağrısı dünya çapında önde gelen sakatlık nedenlerinden biri olup, sıklığı %16.7 ile %75.1 arasında değişmektedir (33). Boyun ağrısı nedenlerinin başında servikal disk herniasyonu (SDH) gelmektedir. SDH bir sinir kökünün veya omuriliğin sıkışmasına neden olarak radikülopati veya miyelopati kliniği meydana getirebilir. Boyun ağrısı vakalarının %14'ü kronikleşir ve %5'inde sakatlık meydana gelebilir (34). Servikal disk hernisi bulunan çoğu hastada kronik boyun ağrısı, agresif konservatif tedavi ile çözümlenebilir. Lazer tedavisi, TENS, vakum interferans, traksiyon gibi elektroterapi ajanları ile birlikte manipülasyon, mobilizasyon, kinezyolojik bantlama ve terapötik egzersizler sıklıkla kullanılmaktadır. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SDH ile ilişkili servikal ağrıda HILT ile US ve TENS kombinasyonu karşılaştırılmış, iki gruba da egzersiz tedavisi uygulanmıştır. HILT ile TENS ve US gruplarında ağrının azaldığı, servikal hareket açıklığının ve yaşam kalitesinin iyileştiği görülmüştür. Bu iki tedavinin SDH'ye bağlı servikal ağrı tedavisinde benzer etkilere sahip olduğu ve klinik uygulamalarda birbirine alternatif olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (35). Alayat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik boyun ağrısı olan hastalarda HILT ile plasebo

lazer tedavisi karşılaştırılmış ve her iki gruba da egzersiz tedavisi uygulanmıştır. HILT ve egzersiz kombinasyonunun servikal EHA ile fonksiyonel durumu etkili bir şekilde artırdığı ve ağrıyı azalttığı tespit edilmiştir (36). Kenareh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik nonspesifik boyun ağrısında HILT ile fizyoterapinin etkinliği karşılaştırılmış, lazer ve fizyoterapinin kronik boyun ağrısını azaltabileceği, lazer tedavisinin etkisinin fizyoterapiden anlamlı derecede yüksek olduğu ifade edilmiştir (37).

Bel ağrısı toplumda sık görülen ve ciddi sosyoekonomik kayıplara neden olabilen şikayetlerden biridir. Bel ağrısının yaşam boyu prevalansının %84, kronik bel ağrısının %23 olduğu ve kronik bel ağrısı hastalarının %11-12'sinde sekel bıraktığı saptanmıştır. Kronik bel ağrısının birçok nedeni bulunmakla birlikte en sık görülen nedenlerinden biri lomber disk herniasyonudur (LDH). LDH tedavisi özürüllüğün, kronik ağrının azaltılmasında ve işe dönüş sürecinin hızlandırılmasında büyük önem taşımaktadır. Tedavide cerrahi ve konservatif yöntemler uygulanabilmektedir. Konservatif tedavide fizik tedavi ajanları, NSAİİ, miyorelaksan ilaçlar, egzersiz ve enjeksiyonlar yer alır. Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LDH ile takip edilen hastalarda HILT ile US tedavileri karşılaştırılmış ve HILT'in ağrı tedavisinde US tedavisi kadar etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (38). Fiore ve arkadaşları bel ağrısı tedavisinde HILT ile US tedavilerinin kısa vadeli etkinliğini değerlendirmişler ve HILT'in ağrıda azalma ve özürüllükte daha fazla iyileşme gösterdiği sonucuna varmışlardır (39).

Plantar topuk ağrısı erişkinlerde en sık görülen alt ekstremitte sorunlarından biridir (40). Topuk ağrısına %30 ile %89 arasında kalkaneal spurun neden olduğu bildirilmiştir (41). Patogeneizde tekrarlayan mikrotravmalar ve kronik hasarların önemli rol oynadığı bilinmektedir. Plantar fasiit sıklıkla bağın aşırı kullanımından veya hasar görmesinden kaynaklanır. Ayak deformiteleri, obezite ve aşırı egzersiz, şikayetlerin şiddetlenmesine neden olabilir (42). Klinik belirtiler arasında enflamasyon, ayaklarda şişme, ayağa ağırlık verildiğinde ağrı ve hareket kısıtlılığı yer alır

(43). Plantar fasiit ve kalkaneal spur tedavisinde yaşam tarzı değişikliği, silikon topuk pedi, medial ark desteği, gece ateli, fizik tedavi ajanları, NSAİİ, steroid enjeksiyonları, botulinum toksini, trombosit zengin plazma (PRP) gibi ajanlar uygulanırken, konservatif yöntemlere yanıt alınamayan hastalarda cerrahi tedavi uygulanabilir. Tkocz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plantar fasiit ve kalkaneal spur bulunan hastalarda HILT ve standart konservatif fizyoterapötik yaklaşım karşılaştırılmış ve her iki gruba eş zamanlı US uygulanmış ve sonuç olarak HILT'in diğer prosedürlerden daha etkili olmadığı tespit edilmiştir (44). Yesil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HILT ile plasebo HILT karşılaştırılmış ve her iki gruba da egzersiz tedavisi uygulanmıştır. Ağrı şiddeti, fonksiyonel durum, plantar basınç ölçümü ve yaşam kalitesi açısından HILT'in plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir. Sonuç olarak hastaların temel şikâyeti ağrı olduğunda sadece egzersiz tedavisinin ekonomik, pratik ve güvenilir bir tedavi olabileceği sonucuna varılmıştır(45).

Osteoartrit (OA) eklem kıkırdağının yıkımı, subkondral kemik değişikliği ile karakterize, eklem bağları, sinovya ve diğer eklem yapılarının da etkilendiği yaygın bir dejeneratif eklem hastalığıdır. Diz osteoartriti prevalansının 50 yaş üzerinde %30 olduğu bildirilmektedir (46). Özellikle 50 yaşından sonra kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (47). Ana semptomlar hareketle artan ağrı, eklem sertliği, kas zayıflığı ve sınırlı eklem hareket açıklığıdır. OA için farmakolojik, cerrahi ve konservatif tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte mevcut klinik kılavuzlar öncelikle cerrahi olmayan tedavi stratejilerini önermektedir. Sıcak paketler, TENS, ultrason, lazer ve bunların kombinasyonlarını içeren fizik tedavi modaliteleri klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde HILT'in OA'lı bireylerde ağrı ve fonksiyonel durumu iyileştirmek için diğer fizik tedavi yöntemlerinden daha etkili olabileceği belirtilmiştir (48). Wyszynska ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede HILT'in diz OA'li hastalarda ağrıyı azaltmada ve fonksiyonel durumu iyileştirmede etkili

olduğu sonucuna varılmıştır (49). Samaan ve arkadaşlarının yaptığı Kellgren Lawrence skalası evre 2 ve 3 diz OA'sı olan hastalarda HILT ile US karşılaştırılmış ve her iki gruba da egzersiz tedavisi uygulanmıştır. HILT'in US kullanımına göre ağrı, diz EHA'sı, propriyosepsiyon ve fonksiyonel durumda daha iyi sonuçlar verdiği ve her iki grubun da, sadece egzersiz tedavisi alanlara göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir (50). Ahmad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diz OA'de LLLT ve HILT'in, egzersiz tedavisi ile kombine edildiğinde diz ağrısı ve fonksiyonel durumda iyileşmeye neden olduğu ancak dolaylı karşılaştırmaya dayalı olarak, HILT ve egzersiz tedavisinin OA semptomlarını hafifletmede LLLT'ye kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir (51). Siriratna ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kellgren Lawrence skalası evre 2-4 olan diz OA hastalarında HILT ve *sham* lazer karşılaştırılmış, her iki grupta da vizuel analog skoru (VAS) ve Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) skorlarında anlamlı bir düşüş görülmüş ve HILT'in ağrıyla azaltmada daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (52). Angelova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diz OA hastalarında HILT ile *sham* lazer tedavisi karşılaştırılmış ve HILT'in *sham* lazere kıyasla daha yoğun, kümülatif etki gösterdiği ve bu nedenle HILT'in gonartroz tedavisinde tercih edilebilir bir yöntem olabileceği sonucuna varmışlardır (53). Mostafa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kellgren Lawrence skalası evre 2 olan diz OA'li hastalarda ESWT ve HILT tedavileri karşılaştırılmış, HILT'in ağrı, fonksiyonel durum ve özürülük açısından ESWT'ye kıyasla daha etkili olduğu tespit edilmiştir (54). Ceyhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kellgren Lawrence skalası evre 2-3 olan diz OA hastalarında kısa dalga diatermi (KDD) ve HILT tedavileri karşılaştırılmış, her iki gruba uygulanan tedavilerin kısa dönemde fonksiyonel durum ve ağrı açısından etkili olduğu ancak HILT'in KDD tedavisinden daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır (55).

Yüksek yoğunluklu lazer tedavisi, kas iskelet sistemi hastalıklarında kullanımı son zamanlarda artan, etkili

fizik tedavi ajanlarından biri olmakla birlikte, gelecekteki klinik araştırmaların, hastaları daha etkili bir şekilde tedavi etme konusunda önemli kanıtlar sağlayacağı düşünülmektedir.

Çatışma Beyanı: Yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Anafikir-planlama: ŞBK,FA; analiz-yorum: ŞBK,FA; veri sağlama: ŞBK,FA; yazım: ŞBK,FA; gözden geçirme ve düzeltme: ŞBK,FA; onaylama: ŞBK,FA

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yoktur.

KAYNAKLAR

1. Boyraz İ, Yıldız, A. Lazer Çeşitleri ve yüksek yoğunluklu lazer kullanımı. Çağdaş Tıp Dergisi. 2016;6(1-ek):104-9.
2. White PF, Zafereo J, Elvir-Lazo OL, Hernandez H. Treatment of drug-resistant fibromyalgia symptoms using high-intensity laser therapy: a case-based review. Rheumatol Int. 2018;38(3):517-23.
3. Ezzati K, Laakso EL, Salari A, Hasannejad A, Fekrazad R, Aris A. The Beneficial Effects of High-Intensity Laser Therapy and Co-Interventions on Musculoskeletal Pain Management: A Systematic Review. J Lasers Med Sci. 2020;11(1):81-90.
4. White PF E-LO, Yumul R. Cold laser therapy for acute and chronic pain management: a comparison of low-level and high-intensity laser therapy devices. Anesthesiol News. 2019;13:65-77.
5. Tomazoni SS, Leal-Junior EC, Pallotta RC, Teixeira S, de Almeida P, Lopes-Martins R. Effects of photobiomodulation therapy, pharmacological therapy, and physical exercise as single and/or combined treatment on the inflammatory response induced by experimental osteoarthritis. Lasers Med Sci. 2017;32(1):101-8.
6. Alves AC, Vieira R, Leal-Junior E, dos Santos S, Ligeiro AP, Albertini R, et al. Effect of low-level laser therapy on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation. Arthritis Res Ther. 2013;15(5):R116.

7. Stausholm MB, Naterstad IF, Joensen J, Lopes-Martins RÁ B, Sæbø H, Lund H, et al. Efficacy of low-level laser therapy on pain and disability in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031142.
8. Alayat MSM, Aly THA, Elsayed AEM, Fadil ASM. Efficacy of pulsed Nd:YAG laser in the treatment of patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Lasers in Medical Science*. 2017;32(3):503-11.
9. Ordahan B, Karahan AY, Kaydok E. The effect of high-intensity versus low-level laser therapy in the management of plantar fasciitis: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2018;33(6):1363-9.
10. White PF E-LL, Cao X, Hernandez H. Effect of high-intensity laser treatments on chronic pain related to osteoarthritis in former professional athletes: a case series. *J Mol Biomark Diagn*. 2017;8(4):343-6.
11. Kim SH, Kim YH, Lee HR, Choi YE. Short-term effects of high-intensity laser therapy on frozen shoulder: A prospective randomized control study. *Man Ther*. 2015;20(6):751-7.
12. Alayat MS, Elsoudany AM, Ali ME. Efficacy of Multiwave Locked System Laser on Pain and Function in Patients with Chronic Neck Pain: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Photomed Laser Surg*. 2017;35(8):450-5.
13. Szabo DA, Neagu N, Teodorescu S, Predescu C, Sopa IS, Panait L. TECAR Therapy Associated with High-Intensity Laser Therapy (Hilt) and Manual Therapy in the Treatment of Muscle Disorders: A Literature Review on the Theorised Effects Supporting Their Use. *J Clin Med*. 2022;11(20):6149
14. Kim GJ, Choi J, Lee S, Jeon C, Lee K. The effects of high intensity laser therapy on pain and function in patients with knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(11):3197-9.
15. Alayat MS, Elsodany AM, El Fiky AA. Efficacy of high and low level laser therapy in the treatment of Bell's palsy: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2014;29(1):335-42.
16. Myers JB, Guskiewicz KM, Schneider RA, Prentice WE. Proprioception and neuromuscular control of the shoulder after muscle fatigue. *J Athl Train*. 1999;34(4):362-7.
17. Chard MD, Hazleman R, Hazleman BL, King RH, Reiss BB. Shoulder disorders in the elderly: a community survey. *Arthritis Rheum*. 1991;34(6):766-9.
18. Pribicevic M, Pollard H, Bonello R, de Luca K. A systematic review of manipulative therapy for the treatment of shoulder pain. *J Manipulative Physiol Ther*. 2010;33(9):679-89.
19. Karaca B. Effectiveness of High-Intensity Laser Therapy in Subacromial Impingement Syndrome. *Photomed Laser Surg*. 2016;34(6):223-8.
20. Yılmaz M, Eroglu S, Dundar U, Toktas H. The effectiveness of high-intensity laser therapy on pain, range of motion, functional capacity, quality of life, and muscle strength in subacromial impingement syndrome: a 3-month follow-up, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2022;37(1):241-50.
21. Zaki Z, Ravanbod R, Schmitz M, Abbasi K. Comparison of low level and high power laser combined with kinesiology taping on shoulder function and musculoskeletal sonography parameters in subacromial impingement syndrome: a Randomized placebo-controlled trial. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2022;38(13):2514-25.
22. Aceituno-Gómez J, Avendaño-Coy J, Gómez-Soriano J, García-Madero VM, Ávila-Martín G, Serrano-Muñoz D, et al. Efficacy of high-intensity laser therapy in subacromial impingement syndrome: a three-month follow-up controlled clinical trial. *Clin Rehabil*. 2019;33(5):894-903.
23. Manske RC, Prohaska D. Diagnosis and management of adhesive capsulitis. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008;1(3-4):180-9.

24. Rai SK, Kashid M, Chakrabarty B, Upreti V, Shaki O. Is it necessary to screen patient with adhesive capsulitis of shoulder for diabetes mellitus? *J Family Med Prim Care.* 2019;8(9):2927-32.
25. Dudkiewicz I, Oran A, Salai M, Palti R, Pritsch M. Idiopathic adhesive capsulitis: long-term results of conservative treatment. *Isr Med Assoc J.* 2004;6(9):524-6.
26. Atan T, Bahar-Ozdemir Y. Efficacy of high-intensity laser therapy in patients with adhesive capsulitis: a sham-controlled randomized controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2021;36(1):207-17.
27. Uysal B, Özkuk K, Şahin N, Ökmen BM, Sezer R, Ateş Z. Comparison of the effectiveness of high-intensity laser and ultrasound therapies in adhesive capsulitis: A randomized controlled study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2023;36(1):227-36.
28. Ashour AA, Yehia RM, ElMeligie MM, Hanafy AF. Effectiveness of high intensity laser therapy on pain, grip strength and median nerve conductivity in pregnant women with carpal tunnel syndrome: A randomized controlled trial. *J Hand Ther.* 2022; S0894-1130(22)00039-4
29. Hojjati F, Afjei MH, Ebrahimi Takamjani I, Rayegani SM, Sarrafzadeh J, Raeissadat SA, et al. The Effect of High-Power and Low-Power Lasers on Symptoms and the Nerve Conduction Study in Patients With Carpal Tunnel Syndrome. A Prospective Randomized Single-Blind Clinical Trial. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(Suppl 1):s73-s9.
30. ElMeligie MM, Gbreel MI, Yehia RM, Hanafy AF. Clinical Efficacy of High-Intensity Laser Therapy on Lateral Epicondylitis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2023;102(1):64-70.
31. Karaca İ, Gül H, Erel S. Comparison of extracorporeal shock wave therapy and high-intensity laser therapy on pain, grip strength, and function in patients with lateral epicondylalgia: a randomized controlled study. *Lasers Med Sci.* 2022;37(8):3309-17.
32. Akkurt E, Kucuksen S, Yılmaz H, Parlak S, Sallı A, Karaca G. Long term effects of high intensity laser therapy in lateral epicondylitis patients. *Lasers Med Sci.* 2016;31(2):249-53.
33. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *European Spine Journal.* 2006;15(6):834-48.
34. Côté P, Cassidy JD, Carroll L. The factors associated with neck pain and its related disability in the Saskatchewan population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(9):1109-17.
35. Yılmaz M, Tarakci D, Tarakci E. Comparison of high-intensity laser therapy and combination of ultrasound treatment and transcutaneous nerve stimulation on cervical pain associated with cervical disc herniation: A randomized trial. *Complement Ther Med.* 2020;49:102295.
36. Alayat MS, Mohamed AA, Helal OF, Khaled OA. Efficacy of high-intensity laser therapy in the treatment of chronic neck pain: a randomized double-blind placebo-control trial. *Lasers Med Sci.* 2016;31(4):687-94.
37. Kenareh R, Mirmohammadi SJ, Khatibi A, Shamsi F, Mehrparvar AH. The Comparison of The Efficacy of Photobiomodulation and Ultrasound in the Treatment of Chronic Non-specific Neck Pain: A Randomized Single-Blind Controlled Trial. *J Lasers Med Sci.* 2021;12:e20.
38. Huang Y, Gao D. The effectiveness of high intensity laser therapy in the patients with lumbar disc herniation: A protocol of randomized placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(41):e22520.
39. Fiore P, Panza F, Cassatella G, Russo A, Frisardi V, Solfrizzi V, et al. Short-term effects of high-intensity laser therapy versus ultrasound therapy in the treatment of low back pain: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011;47(3):367-73.
40. Yalcin E, Keskin Akca A, Selcuk B, Kurtaran A, Akyuz M. Effects of extracorporeal shock wave therapy on symptomatic heel spurs: a correlation

- between clinical outcome and radiologic changes. *Rheumatol Int.* 2012;32(2):343-7.
41. Johal KS, Milner SA. Plantar fasciitis and the calcaneal spur: Fact or fiction? *Foot Ankle Surg.* 2012;18(1):39-41.
42. Küçükakkaş O ÖB, Koçyiğit H. Efficacy of different doses of radial extracorporeal shock wave therapy in patients with painful calcaneal spur. *Turk J Phys Med Rehab.* 2017;63:31-41.
43. Costantino C, Vulpiani MC, Romiti D, Vetrano M, Saraceni VM. Cryoultrasound therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis with heel spurs. A randomized controlled clinical study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014;50(1):39-47.
44. Tkocz P, Matusz T, Kosowski Ł, Walewicz K, Argier Ł, Kuszewski M, et al. A Randomised-Controlled Clinical Study Examining the Effect of High-Intensity Laser Therapy (HILT) on the Management of Painful Calcaneal Spur with Plantar Fasciitis. *J Clin Med.* 2021;10(21):4891
45. Yesil H, Dundar U, Toktas H, Eyvaz N, Yeşil M. The effect of high intensity laser therapy in the management of painful calcaneal spur: a double blind, placebo-controlled study. *Lasers Med Sci.* 2020;35(4):841-52.
46. Busija L, Bridgett L, Williams SR, Osborne RH, Buchbinder R, March L, et al. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):757-68.
47. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13(9):769-81.
48. Wu M, Luan L, Pranata A, Witchalls J, Adams R, Bousie J, et al. Is high intensity laser therapy more effective than other physical therapy modalities for treating knee osteoarthritis? A systematic review and network meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:956188.
49. Wyszzyńska J, Bal-Bocheńska M. Efficacy of High-Intensity Laser Therapy in Treating Knee Osteoarthritis: A First Systematic Review. *Photomed Laser Surg.* 2018;36(7):343-53.
50. Samaan S, Sedhom MG, Grace MO. A randomized comparative study between high-intensity laser vs low-intensity pulsed ultrasound both combined with exercises for the treatment of knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(8):877-86.
51. Ahmad MA, MS AH, Yusof A. Effects of low-level and high-intensity laser therapy as adjunctive to rehabilitation exercise on pain, stiffness and function in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy.* 2022;114:85-95.
52. Siriratna P, Ratanasutiranont C, Manissorn T, Santiniyom N, Chira-Adisai W. Short-Term Efficacy of High-Intensity Laser Therapy in Alleviating Pain in Patients with Knee Osteoarthritis: A Single-Blind Randomised Controlled Trial. *Pain Res Manag.* 2022;2022:1319165.
53. Angelova A, Ilieva EM. Effectiveness of High Intensity Laser Therapy for Reduction of Pain in Knee Osteoarthritis. *Pain Res Manag.* 2016;2016:9163618.
54. Mostafa M, Hamada HA, Kadry AM, Zahran SS, Helmy NA. Effect of High-Power Laser Therapy Versus Shock Wave Therapy on Pain and Function in Knee Osteoarthritis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2022;40(3):198-204.
55. Ceyhan Z. Diz Osteoartrit Tanılı Hastalarda Kısa Dalga Diatermi İle Yüksek Yoğunluklu Laser Tedavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması (tez). Kırıkkale. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.

İNDİREKT KAROTİKOKAVERNÖZ FİSTÜLE BAĞLI SEKONDER GLOKOM

Secondary Glaucoma due to Indirect Carotocavernous Fistula

Damla Nur DİNÇ¹  Aysun ŞANAL DOĞAN¹ 

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

68 yaşındaki kadın hasta sağ gözünde çeşitli damlalara rağmen 1 yıldır devam eden kızarıklık şikayetiyle başvurdu. Hasta 10 yıldır hipertansiyon tedavisindeydi. Travma öyküsü yoktu. Görme keskinliği bilateral tamdı. Biyomikroskopik muayenesinde sağda episkleral damarlar belirgindi. Pupiller izokorikti, proptozis yoktu, göz hareketleri ve renkli görme normaldi. Göz içi basıncı 24 /14 mmHg idi. Gonyoskopi bulgusu D30f1+ idi. Fundusta evre 2 hipertansif retinopati mevcuttu. Yapılan görme alanı ve optik koherans tomografi (OKT) tetkikleri normaldi. Hastadan inflamatuvar patolojiler ve karotikokavernöz fistülü dışlamak için MRG ve MRG anjiyografi istendi. İnternal karotid arterin ince menengial dallarından sağ kavernöz sinüs doluşu izlendi. İndirekt karotikokavernöz fistül tanısı ile girişimsel radyoloji tarafından endovasküler tedavi yapıldı. Hastaya sekonder oküler hipertansiyon tanısıyla brimonidin 2X1 tedavisi verildi. Bulgularının düzelmesiyle 6 ay sonunda tedavisi kesildi. Takiplerine gelmeyen hastanın 7 yıl sonraki kontrolünde sağda azalmakla birlikte kızarıklığın devam ettiği, göz içi basıncının 18/10 mmHg olduğu görüldü. OKT sinir lifi analizinde inferiorda incelme izlendi. Görme alanında kör noktada genişleme ve seidel skotomuna gidiş nedeniyle sekonder glokom açısından topikal tedavi başlandı. Fistül tedavisi sonrasında glokom beklenmemektedir. Aktif dönemde glokom bulgusu olmayan hastanın 7 yıl sonra tek gözünde glokom gelişmiştir. Bu hastalar endovasküler tedavi sonrası da glokom açısından düzenli takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Glokom, karotikokavernöz fistül, konjonktival hiperemi

ABSTRACT

A 68-years-old female patient presented with the complaint of redness in her right eye that persisted for 1 year despite various drops. She had been in the treatment of hypertension and had no trauma history. On examination, her vision was bilaterally complete. In biomicroscopy, episcleral vessels were prominent on the right, other anterior segment was normal. Intraocular pressure was 24/14 mmHg. Gonioscopy finding was D30f1+. Fundus was normal except for grade 2 hypertensive retinopathy. Visual field and optical coherence tomography (OCT) examinations were normal. MRI and MRI angiography were requested from the patient to exclude inflammatory pathologies and the diagnosis of carotocavernous fistula. Right cavernous sinus filling was observed from thin meningeal branches of internal carotid artery. Endovascular treatment was performed by interventional radiology with the diagnosis of indirect carotocavernous fistula. Brimonidine 2X1 treatment was given to the patient with the diagnosis of secondary ocular hypertension. After 7 years, hyperemia continued and her intraocular pressure was 18/10 mmHg. In the OCT nerve fiber analysis, thinning was observed in the inferior. Topical treatment was initiated for secondary glaucoma due to enlargement of the blind spot and progression to Seidel's scotoma. Regular follow-up for glaucoma is recommended for these patients after treatment.

Keywords: Glaucoma, carotocavernous fistula, conjunctival hyperemia



Yazışma Adresi / Correspondence:

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905415077698

Geliş Tarihi / Received: 28.08.2022

Dr. Damla Nur DİNÇ

E-posta / E-mail: damla-d68@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 08.03.2023

GİRİŞ

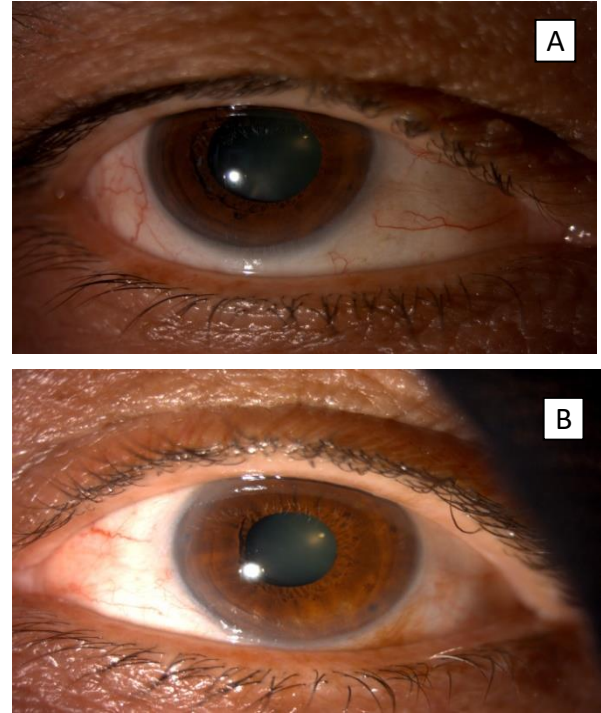
Karotikokavernöz fistüller (KKF), karotis arter sistemi ile kavernöz sinüs arasındaki şantlardır (1,2,3,5,6). KKF'ler fistülün hemodinamik özelliklerine, etiyojisine veya anatomisine göre sınıflandırılmıştır. Hemodinamik sınıflandırma, KKF'leri yüksek ve düşük akışlı fistüller olarak ikiye ayırır. Etiyolojik sınıflandırma, spontan lezyonları travma nedeniyle oluşanlardan ayırmaktadır. Anatomik sınıflandırma, doğrudan KKF'leri karotid arterden kaynaklananlar olarak tanımlarken (Barrow Tip A) dolaylı KKF'ler karotid arter dallarından kaynaklananlardır (Barrow Tip B, C, D) (4).

Direkt KKF'ler çoğunlukla travmaya bağlı internal karotid arter (İKA) veya intrakavernöz dallarındaki küçük deformasyonlar sonucu gelişir (3). İndirekt KKF'lerde İKA'nın intrakavernöz kısmı sağlamdır. Kan akımı, eksternal ve internal karotid arterin meningeal dallarından kaynaklanan şantlar nedeniyle kavernöz sinüse doğrudur. İndirekt fistüllerin kliniği düşük debili olmaları nedeniyle genellikle sinsi seyreder. Bu fistüller çoğu zaman spontan olarak kapanabilir (2). Direkt KKF'lerin klasik prezentasyonu, kafa travması sonrası gelişen egzoftalmus ve kemozis şeklindedir. Venöz basınç artışı sonucu proptozis, kemozis, sekonder glokom, ön segment nekrozu, vasküler yapılar da dolgunluk, santral retinal ven tıkanıklığı, görme kaybı, santral sinir sistemi parezileri, ağız, burun veya kulaklardan hemoraji, intraserebral hemoraji, kafa içi basınç artışı ve çalma fenomeni görülebilir (1,2,4,5). İndirekt KKF'ler genellikle direkt KKF'lerdeki gibi gürültülü bir tabloyla ortaya çıkmaz. Hafif bir proptozis, episkleral venlerde genişleme gibi daha silik bulgularla karşımıza gelir (5). Kırmızı göz bulgusu ile başvuran olgularda akla gelmesi gereken ayırıcı tanılardan biri olmakla beraber, çoğu zaman konjonktivit, tiroid oftalmopati, episklerit, psödotümör orbita gibi durumlarla karışabilir (1). Tanı, takip ve tedavi ileriki dönemde gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu olguda, indirekt KKF 'si olan hastanın endovasküler tedavi yapılmasına rağmen etkilenen gözde glokom

gelişebileceği ve bu açıdan takiplerinin önemi vurgulanmıştır.

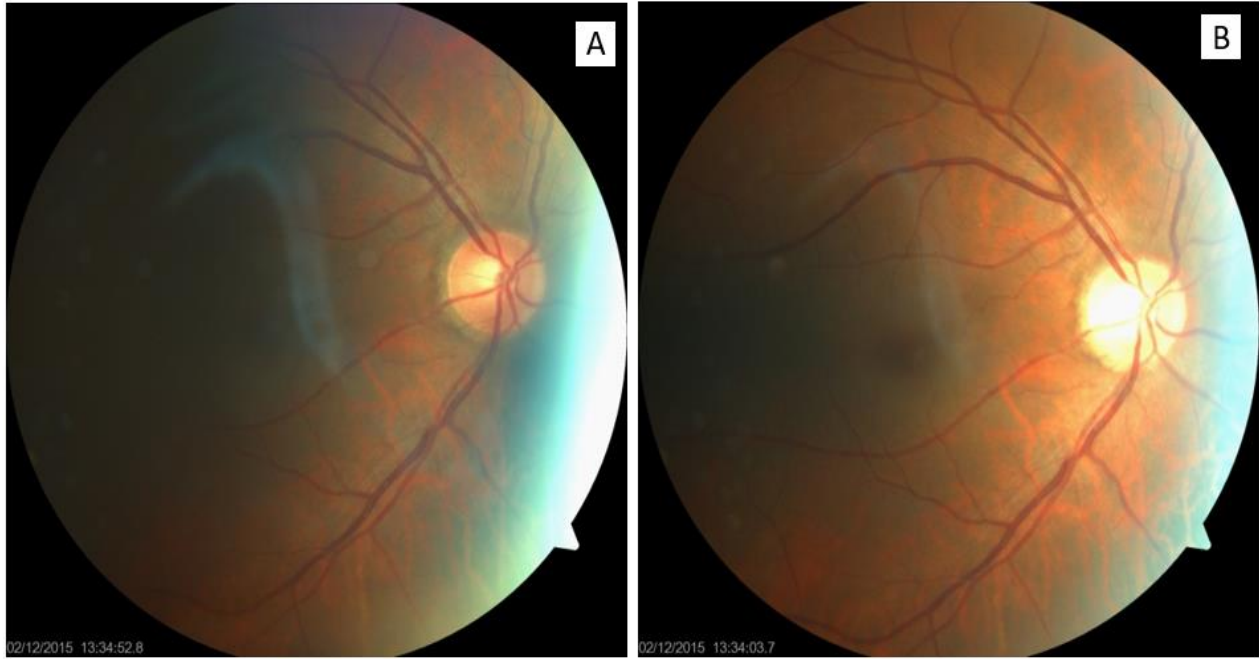
OLGU SUNUMU

68 yaşındaki kadın hasta 2014 yılının aralık ayında, son 1 yıldır sağ göz kapağında şişlik ve çeşitli damlalara rağmen geçmeyen kızarıklık şikayetiyle başvurdu. Hasta 10 yıldır hipertansiyon tedavisi alıyordu. Travma öyküsü yoktu. Muayenesinde görmeleri her iki gözde tamdı. Biyomikroskopik olarak sağda episkleral damarlar belirgin, diğer ön segment bulguları doğaldı (Figür 1A). Pupiller izokorikti, proptozi yoktu, göz hareketleri ve renkli görme normaldi. Göz içi basıncı sağda 24 mmHg, solda 14 mmHg idi. Gonyoskopi bulgusu D30f1+ idi. Fundoskopide optik diskte glokomatöz değişiklik yoktu. C/d 0,3 izlendi (Figür 2A).

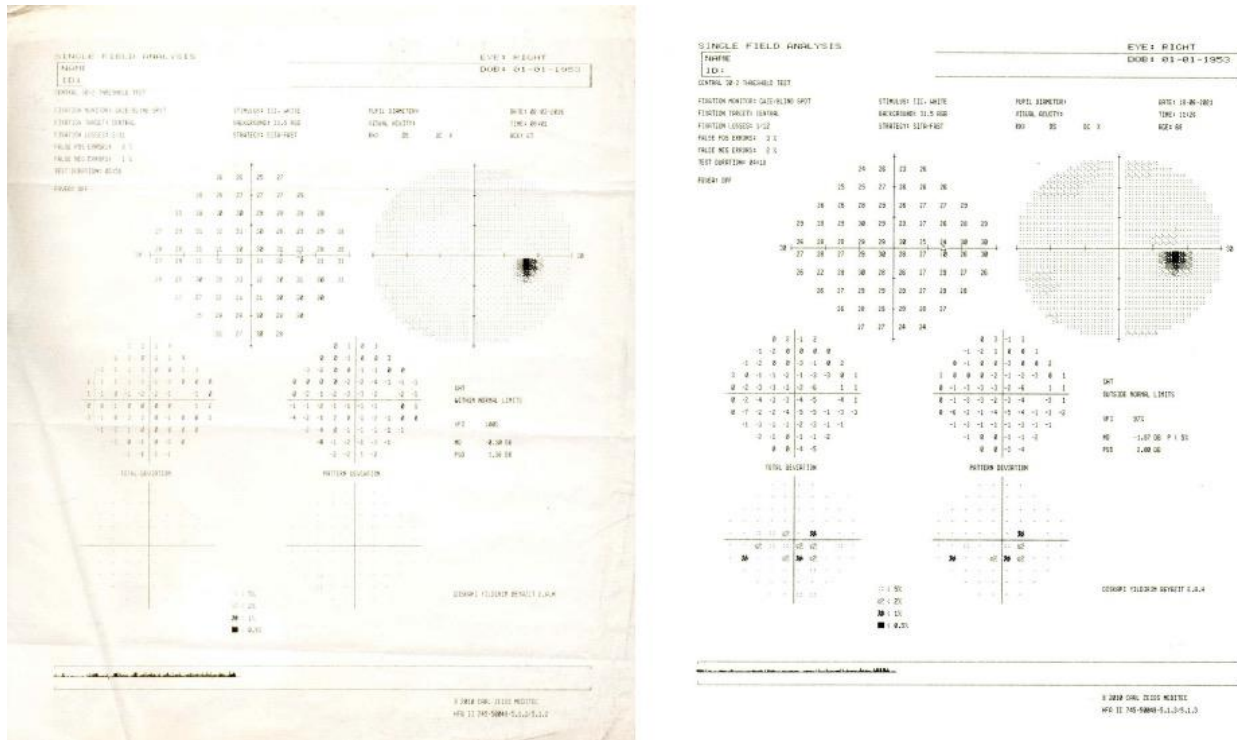


Figür 1A, B: 1A: İlk muayenede konjonktival hiperemi ve belirgin testere dişi şeklinde kıvrımlar yapan episkleral damarlar. 1B: 7 yıl sonraki biyomikroskopik ön segment görüntüsü (midriyazis iyatrojeniktir).

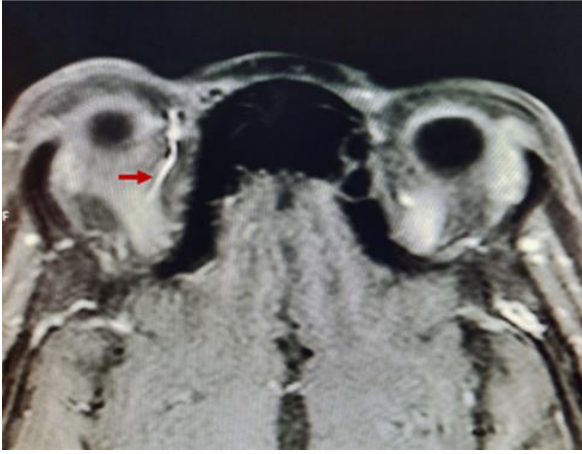
Yapılan görme alanı ve OKT tetkikleri normal sınırlardaydı (Figür 3). Hastadan inflamatuvar patolojiler ve KKF tanısını dışlamak için MRG ve MRG anjiyografi istendi. İnternal karotid arterin ince meningeal dallarından sağ kavernöz sinüs doluşu izlendi (Figür 4).



Figür 2A, B: 2A: İlk muayenede vertikal c/d 0,3 ve normal sınırlarda. 2B: 7 yıl sonra optik sinirdeki çukurlaşmanın arttığı, vertikal c/d 0,6 olduğu ve çentiklenme bulgusu izleniyor. Her iki figürde de grade 2 hipertansif retinopati mevcut.



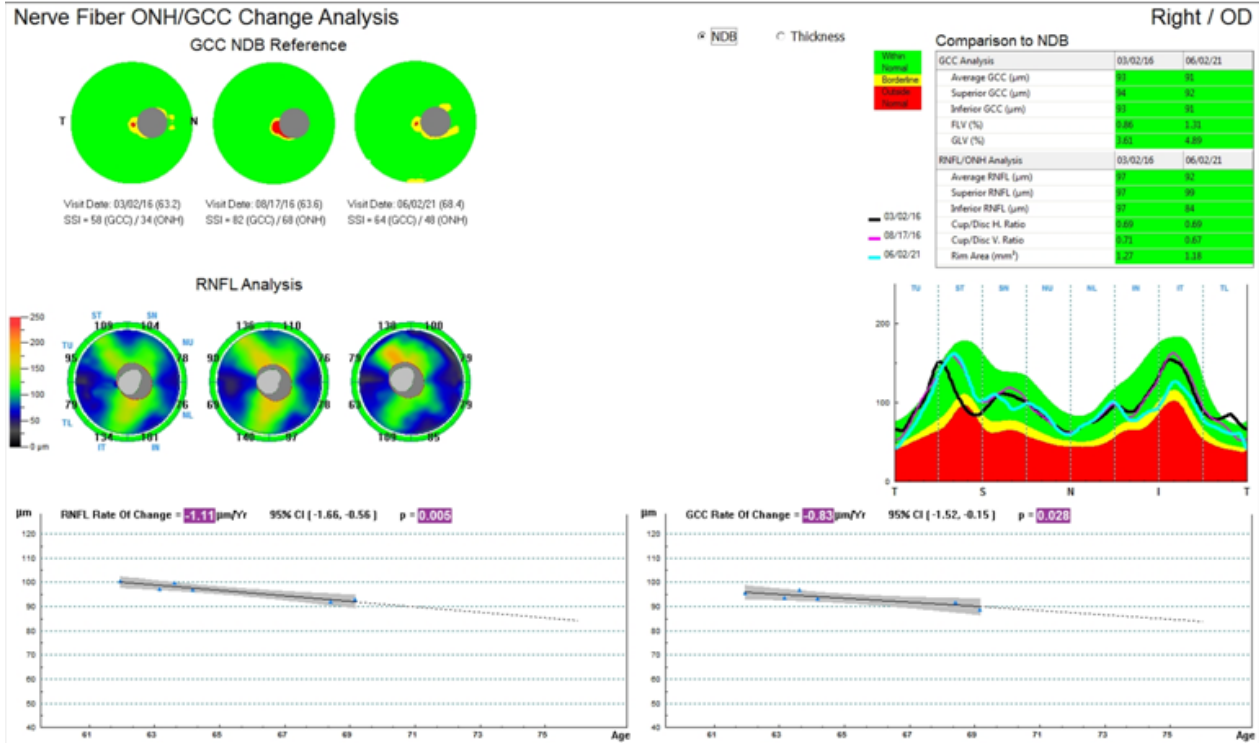
Figür 3: 2015 yılında normal olan sağ göz otomatize görme alanı mevcutken, 2021 yılında patern standart sapmanın (PSD) 2.02 değerine yükseldiği, parasantral skotom, kör noktada genişleme ve nazal step başlangıcı ile glokom görme alanı bulguları izleniyor (Humphrey Field Analyzer 3, CarlZeiss Meditec, Germany).



Figür 4: 2015 yılındaki MRG görüntüsünde sağ süperior oftalmik venin sola göre daha geniş olduğu görülmekte.

İndirekt tip KKF tanısı ile girişimsel radyoloji tarafından endovasküler tedavi yapıldı. Girişimsel

radyolojik işlem sonrası yapılan kontrolünde kapak ödemi ve konjonktival hiperemi gerilemişti. Hasta sekonder oküler hipertansiyon olarak kabul edildi. Brimonidin 2X1 tedavisi verildi. Bulgularının düzelmesiyle 6 aysonunda topikal tedavisi kesildi. Takiplerine gelmeyen hastanın 2021 yılındaki kontrolünde görmelerinin tam olduğu, sağda azalmış olmakla birlikte hiperemisinin devam ettiği, göz içi basıncının sağda 18 mmHg solda 10 mmHg olduğu görüldü (Figür 1B). Hastanın optik diskinde glomatöz değişiklikler, OKT sinir lifi analizinde inferiorda incelleme izlendi (Figür 2B, 5). Görme alanında kör noktada genişleme veseidel skotomuna gidiş nedeniyle hasta sekonder glokom olarak kabul edilip topikal tedavi başlandı (Figür 3).



Figür 5: 2016 yılındaki 3 retina sinir lifi ve ganglion hücre kompleksinin incelendiği Optik Koherans Tomografi (OKT) görüntüleri ve 2021 yılındaki görüntü değişim analizi ile incelendiğinde kaybın 0.28 mikron/yıl olduğu saptanıyor (RTVue-XR, Optovue Inc., Fremont, CA).

TARTIŞMA

İndirekt KKF'de etyoloji ile ilgili birkaç teori mevcuttur. Çoğu araştırmacı arteriyovenöz malformasyonlara bağlı olarak gelişebileceğini düşünmektedir. Vasküler endotelial sistemi etkileyen hipertansiyon, ateroskleroz, diyabetes mellitus, bazı bağ doku hastalıkları (örneğin psödoksantoma elastikum Ehler Danlos sendromu) gibi

durumlarda KKF gelişebilir. (1). Bizim hastamızda 10 yılı aşkın süredir sistemik hipertansiyon mevcut olup antihipertansif tedavi almaktaydı. KKF'lerde tanı koymak için ilk başvurulacak yöntem serebral anjiyografi (DSA) olsa da, invaziv bir işlemdir. BT, BT anjiyografi, MRG ve MRG anjiyografi kullanılan noninvaziv görüntüleme yöntemleridir (4,5). Hastamıza MRG ve

MRG anjiyografi yapılarak indirekt KKF tanısı konulmuştur. Tedavide en sık kullanılan yöntemlerden biri travmaya sekonder yüksek akımlı fistüllerde anjiyografi altında fistülün kapatılmasıdır (1,2). İndirekt KKF'lerde tedavinin amacı, fistülün kapanmasıyla kavernöz sinüsteki basıncı azaltmaktır (5). Tedavi seçenekleri arasında gözlem, göziçi basıncını düşürücü ajanlar, ipsilateral İKA veya süperior oftalmik venin (SOV) aralıklı kompresyonu, stereotaktik radyocerrahi ve endovasküler müdahale yer alır. İndirekt KKF'lerin %70'e varan kısmı lokal tromboz nedeniyle spontan olarak kapandığından, gözlem veya konservatif tedavi teknikleri yüksek riskli olmayan vakalarda tercih edilen yaklaşımlardır. Konservatif tedavi kullanıldığında, görme testleri, göz içi basıncı ölçümleri ve fundoskopik muayenelerle yakın oftalmolojik takip önemlidir (6). Higashida ve arkadaşları, indirekt KKF'li hastaların %30'unda, direkt KKF'li hastaların ise sadece %17'sinde konservatif yaklaşımla 1 yıllık takipte klinik veya anjiyografik rekürrens kanıtı olmaksızın tam KKF oklüzyonu bildirmiştir (7). Transarteriyel veya transvenöz embolizasyon gibi endovasküler yöntemler, çoğu KKF için birinci basamak tedavi yöntemidir. Metalik koiller ve/veya sıvı embolik ajanlar yaygın şekilde kullanılmaktadır (6). Hastamızın fistülü girişimsel radyoloji tarafından endovasküler yöntemle kapatılmıştır. Bu hastalarda takiplerde sekonder glokom gelişebilir (1). Episkleral venöz basınç yüksek olup oluşturduğu direnç sebebiyle hastamızda olduğu gibi sekonder oküler hipertansiyon gelişebilir. Primer açık açılı glokomda da tek taraflı tutulum görülebilmekle beraber, 7 yıl sonraki muayenede, minimal kapak ödemi ve konjonktival testere damarlarının mevcut olması, gelişen tek taraflı glokomun sekonder olduğunu düşündürmüştür (15). Hastamızın fistülü tedavi edilmiş olmasına rağmen 7 yıl sonra oküler hipertansiyon gelişmesinin nedeni, endovasküler yöntemle kapatılmayan daha ince fistül dallarının varoluşu ile açıklanabilir. Bu nedenle hastaların tedavi edildikten sonraki dönemde de glokom gelişimi açısından oftalmolojiktakibinin devam etmesi görsel fonksiyonları korumak için kritik önem taşımaktadır.

Çatışma Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir: DND, AŞD; Analiz: DND, AŞD; Veri sağlama: DND, AŞD Yazım: DND, AŞD; Düzeltme: DND, AŞD; Onay: DND, AŞD

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Bir olgu sunumudur ancak etik kurul onayı yoktur. Hastadan bilgilendirilmiş onay formu alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Oral Y, Özdiş ŞE, Özkurt YB, Arsan AK, Karadağ O, Doğan ÖK. Spontan karotiko- kavernöz sinüs fistülü olgusuna yaklaşım. T. Oft. Gaz. 2008;38(6):528-32.
2. Uysal Y, Ceylan OM, Üstünsöz B, Başkesen H, Karagül S, Bayraktar MZ. Karotikokavernöz fistüllü bir olgunun ayrılabilir balon embolizasyon ile tedavisi. Gülhane Tıp Dergisi. 2006;48(1):56-8.
3. Özkan A, Adam G, Güllüoğlu H, Çınar C, Uysal F, Reşorlu M ve ark. Ağrılı total oftalmoparezi ile seyreden indirekt karotikokavernöz fistül olgusu. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2014;54(2):131-5.
4. Ellis JA, Goldstein H, Connolly ES Jr, Meyers PM. Carotid-cavernous fistulas. Neurosurg Focus. 2012;32(5):E9.
5. Gemmete JJ, Ansari SA, Gandhi DM. Endovascular techniques for treatment of carotid- cavernous fistula. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2009;29(1):62-71.
6. Henderson AD, Miller NR. Carotid-cavernous fistula: current concepts in aetiology, investigation, and management. Eye (Lond). 2018;32(2):164-172.
7. Higashida RT, Hieshima GB, Halbach VV, Bentson JR, Goto K. Closure of carotid cavernous sinus fistulae by external compression of the carotid artery and jugular vein. Acta Radiol Suppl. 1986;369:580-3.

8. Čmelo J. Carotid-cavernous fistula from the perspective of an ophthalmologist. A Review. *Cesk Slov Oftalmol. Cesk Slov Oftalmol.* 2020 Fall;1(Ahead of print):1-8.
9. Panda BB, Nanda AK. Indirect carotico-cavernous fistula following trivial trauma causing secondary glaucoma. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock.* 2021;14(1):54-5.
10. Kim D, Choi YJ, Song Y, Chung SR, Baek JH, Lee JH. Thin-section MR imaging for carotid cavernous fistula. *American Journal of Neuroradiology.* 2020;41(9):1599-605.
11. Khan S, Gibbon C, Johns S. A rare case of bilateral spontaneous indirect carotidocavernous fistula treated previously as a case of conjunctivitis. *Ther Adv Ophthalmol.* 2018 Jul 17;10:2515841418788303.
12. Thiyagarajam K, Chong MF, Khialdin SM. The diagnostic challenges in carotid cavernous fistula: a case series. *Cureus.* 2021;13(11):e19696.
13. Dye J, Duckwiler G, Gonzales N, Kaneko N, Goldberg R, Rootman D et al. Endovascular approaches to the cavernous sinus in the setting of dural arteriovenous fistula. *Brain Sci.* 2020;10(8):554.
14. Gasparian AS, Chalam KV. Successful repair of spontaneous indirect bilateral carotid cavernous fistula with coil embolization. *J Surg Case Rep.* 2021; 2021(4):rjab140.
15. Nam JW, Kang YS, Sung MS, Park SW. Clinical Evaluation of Unilateral Open-Angle Glaucoma: A Two-Year Follow-Up Study. *Chonnam Med J.* 2021;57(2):144-51.

4-YEAR-OLD CASE WAS ADMITTED TO HOSPITAL WITH DELIRIUM CAUSED BY DEHYDRATION AND METABOLIC ACIDOSIS

*4 Yaşında Dehidratasyon ve Metabolik Asidozun Neden Olduğu Deliryum ile Hastaneye
Başvuran Olgu*

Eda Gül ÖZCAN¹  Nazan KAYMAZ²  Hakan AYLANÇ²  Fatih BATTAL² 
Şenay KURTULUŞ³ 

¹ Karasu State Hospital, Pediatrics Clinic, SAKARYA, TÜRKİYE

² Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, ÇANAKKALE, TÜRKİYE

³ Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, ÇANAKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Delirium, a potentially reversible, acute-onset organic brain syndrome, is a behavioral manifestation of acute brain dysfunction associated with underlying medical conditions. It presents as marked and inconsistent mental changes characterized by dysregulated states of focus and cognition. It can be caused by several different causes, including infections, drugs, toxins, metabolic disorders, and a number of other medical conditions. This case report presents a 4-year-old girl with short bowel syndrome, who developed hyperactive delirium due to acute metabolic acidosis.

Keywords: Delirium, dehydration, metabolic acidosis

Potansiyel olarak geri dönüşümlü, akut başlangıçlı bir organik beyin sendromu olan deliryum, altta yatan tıbbi durumlarla ilişkili akut beyin işlev bozukluğunun davranışsal bir tezahürüdür. Düzensiz biliş durumları ile karakterize belirgin ve tutarsız zihinsel değişiklikler olarak ortaya çıkar. Enfeksiyonlar, ilaçlar ve toksinler, metabolik bozukluklar ve diğer tıbbi hastalıklar dahil olmak üzere birkaç farklı nedenden kaynaklanabilir. Bu olgu sunumunda, akut metabolik asidoz nedeniyle hiperaktif deliryum gelişen kısa barsak sendromlu 4 yaşında bir kız çocuğunu sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Deliryum, dehidratasyon, metabolik asidoz



Correspondence / Yazışma Adresi:
Karasu State Hospital, Pediatrics Clinic, SAKARYA, TÜRKİYE
Phone / Tel: +9050538750 90
Received / Geliş Tarihi: 05.09.2022

Dr. Eda Gül ÖZCAN
E-mail / E-posta: edagulozcan@gmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 11.11.2022

INTRODUCTION

Delirium is an acute-onset organic brain syndrome occurring due to rapid and diffuse brain dysfunction. Although the exact mechanism is not clearly known, brain metabolism is impaired because of the inability of nerve cells to receive enough oxygen and glucose, and as a result; disorders of consciousness develop. The treatment is shaped according to the underlying cause. Many disorders and conditions, such as infections, drugs, toxins, and metabolic disorders may cause delirium (1). In this case report, a 4-year-old girl who developed hyperactive delirium due to acute metabolic acidosis is presented.

CASE REPORT

A 4-year-old female with no history of fever, vomiting, seizure, drug use, or recent travel presented to the children's emergency department with watery diarrhea with no mucus or blood. Nonstop crying for approximately 3 hours, with an inability to recognize her mother was stated. Her medical history included multiple operations due to jejunal atresia, which consequently caused the patient to have short bowel syndrome. The patient did not have any previously diagnosed neurological or psychiatric diseases, and her neurological development until that time was normal. At admission, she was unable to communicate even with her mother and the patient was agitated with inconsolable crying. On physical examination, no tears coming out of her eyes while she was crying, and her oral mucosa was dry. She lost 500 grams (7% of her current weight). She had mild abdominal distension with no tenderness on palpation. On auscultation, she had hyperactive bowel sounds. The laboratory tests showed normal blood glucose. On arterial blood gas analysis was as follows: pH: 7.23, pCO₂: 27.3 mmHg, cHCO₃: 13.1 (mEq/L), lactate: 1%. On complete blood count, hemoglobin was 13 g/dL, white blood cell count was 14000/mm³, and platelet count was 240 000/mm³. Serum electrolyte tests showed sodium: 136 mmol/L, potassium: 3.4 mmol/L, chloride: 107 mmol/L, calcium: 10.1 mg/dL, and phosphorus: 5.0 mg/dL. The C-reactive

protein was 0.8 mg/dL. Kidney function test (urea and creatinine levels), liver function test (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubin levels) and urinalysis were in normal ranges. Dilated bowel loops with widespread gas were detected on the direct abdominal radiograph, and no signs of obstruction were found. An enema was performed, but the patient did not experience any relief. Intravenous fluids and paracetamol (10 mg/kg/dose) were administered to relieve the abdominal pain. After 10 hours of rehydration therapy, dehydration was resolved; however, the patient had persistent diarrhea. No parasites, adenovirus, or rotavirus were detected on stool examination. Arterial blood gas analyses were performed every 6 hours. On the 14th hour, the bicarbonate level in the blood gas was in normal ranges, and the patient's clinic returned to normal simultaneously. Her diarrhea continued for 2 days after the delirium symptoms were resolved, and the patient was discharged with full recovery.

DISCUSSION

Delirium is a clinical brain syndrome with rapid onset and fluctuating changes in consciousness, perception, and sleep-wake cycles. Fogging, fluctuation, and disorientation in consciousness is evident, and disorders of psychomotor activity and affective state often occur. According to their alertness and psychomotor activity, patients with delirium are classified primarily into 3 types: hyperactive, hypoactive, and mixed. The patient may shift rapidly between the hyperactive and hypoactive stages. In general, a critical acute medical illness precedes delirium (2). Hyperactive delirium is characterized by agitation, restlessness, and irritable behavior. Hypoactive delirium is notable for lethargy, inattention, and decreased responsiveness. Mixed-type delirium exhibits aspects of both (3). The most common etiological factors of delirium are electrolyte imbalances, metabolic changes, drug intoxications, brain traumas, and postoperative medical conditions. Our patient had developed short bowel syndrome due to multiple operations for ileal atresia and she was

presented with dehydration and metabolic acidosis due to diarrhea. Aldemir et al. detected metabolic acidosis as a predisposing factor with a rate of 7.6% in cases of delirium (4). Similarly, in the study of Pisani et al. among intensive care patients who developed delirium, metabolic acidosis was found to be a risk factor for delirium (5).

The diagnosis of delirium is based on clinical symptoms. The sudden onset of symptoms and challenges of soothing the child support the diagnosis of delirium (6). In our case, the diagnosis of delirium was supported by the absence of previous neuropsychiatric disease, the presence of chronic disease (short bowel syndrome), the acute onset of symptoms occurring after gastroenteritis, and regression after supportive treatment. Although delirium is generally temporary and reversible, it is a medical condition that requires urgent intervention that significantly increases morbidity and mortality in patients with severe medical diseases. Previous studies detected a strong relationship between delirium and mortality (7). Early detection of the correct diagnosis and proper treatment of medical conditions that led to the development of delirium are the most important factors that improve the prognosis. There is no certain treatment. The underlying cause should be determined, and the condition should be treated accordingly. In our case, the cause of delirium was metabolic acidosis due to dehydration and intestinal bicarbonate loss. In contrast, although the symptoms of delirium generally last for 3–5 days, the duration of the condition varies. Delirium was improved simultaneously with the normalization of arterial blood gas on the 14th hour of hospitalization in our case.

In conclusion, several medical conditions have a risk of developing delirium, which includes impaired metabolic deterioration that leads to abnormal neurotransmission. Early identification of the etiology of delirium is important for implementing the appropriate treatment.

Conflict of Interest: All authors declare that there is no conflict of interest.

Researchers' Contribution Rate Statement:

All authors made substantial contributions to the article. İdea-planning: Doç. Dr. Nazan Kaymaz, Uzm. Dr. Eda Gül Özcan; analysis-interpretation: Doç. Dr. Nazan Kaymaz, Uzm. Dr. Eda Gül Özcan, Doç.Dr. Hakan Aylanç, Doç.Dr. Fatih Battal, Dr.Öğr.Gör Şenay Kurtuluş ; data acquisition: Doç. Dr. Nazan Kaymaz, Uzm. Dr. Eda Gül Özcan; manuscript preparation Doç. Dr. Nazan Kaymaz, Uzm. Dr. Eda Gül Özcan and final manuscript approval Doç. Dr. Nazan Kaymaz, Uzm. Dr. Eda Gül Özcan, Doç.Dr. Hakan Aylanç, Doç.Dr. Fatih Battal, Dr.Öğr.Gör Şenay Kurtuluş

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any source for this work.

Informed Volunteer / Consent Form: Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report.

REFERENCES

1. Martini DR. Delirium in the pediatric emergency department. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2004;5(3):173-80.
2. Schievelde JNM, Leentjens AFG. Delirium in severely ill young children in the pediatric intensive care unit (PICU). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005;44(4):392-4.
3. Patel AK, Bell MJ, Traube C. Delirium in pediatric critical care. *Pediatric Clinics of North America*. 2017;64(5):1117-32.
4. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Bac B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Critical Care*. 2001;5(5):265-70.
5. Pisani MA. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(15):1629-34.
6. Turkel SB, Tavare CJ. Delirium in children and adolescents. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2003;15(4):431-5.
7. Traube C, Silver G, Gerber L, Kaur S, Mauer EA, Kerson A et al. Delirium and mortality in critically ill children: epidemiology and outcomes of pediatric delirium. *Critical Care Medicine*. 2017;45(5):891-8.

NEUROGENIC BLADDER INDUCED BY CHRONIC ALCOHOL ABUSE: A CASE REPORT

Kronik Alkol Kullanımına Bağlı Nörojenik Mesane: Olgu Sunumu

Hatice KELEŞ¹  Burak CANVER²  Halil BAŞAR³  Funda UYSAL TAN⁴ 

¹ Kırıkkale University Faculty of Medicine, Dept of Internal Medicine, Yahşihan. KIRIKKALE, TÜRKİYE

² Medicana Bursa Hospital, Dept of Nephrology, BURSA, TÜRKİYE

³ University of Health Sciences, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Education and Investigation Hospital, Dept of Urology, ANKARA, TÜRKİYE

⁴ Hitit University, Faculty of Medicine, Dept of Neurology, ÇORUM, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Long-term alcohol consumption may produce wide-ranging effects on the autonomic and peripheral nervous systems like almost all body tissues, but the pathogenesis is still under debate. We presented an extremely rare case of autonomic neurogenic bladder with bilateral hydronephrosis in a male patient describing progressive abdominal distension over a year that is most significant in the last 4 months following alcohol withdrawal after a long duration of alcohol abuse. Chronic alcoholism should be considered in the differential diagnosis of a neurogenic bladder, which may be caused by autonomic dysfunction due to chronic alcohol abuse and may be precipitated by alcohol withdrawal.

Keywords: Alcohol, neurogenic bladder, autonomic neuropathy

Uzun dönem alkol tüketimi otonomik ve periferik sinir sistemlerinde, vücudun hemen hemen tüm dokularında olduğu gibi geniş spektrumda etkiler yaratır, ancak patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır. Burada, uzun süreli alkol tüketimini takiben alkolü bıraktıktan sonraki bir yıl içinde gittikçe artan ve son 4 ayda belirginleşen karın şişliği tarifleyen bir erkek hastada bilateral hidroüteronefroz gelişmiş oldukça nadir bir nörojenik mesane olgusu sunulmuştur. Kronik alkol kullanımı, alkolün bırakılmasıyla belirginleşebilen otonomik disfonksiyona bağlı nörojenik mesaneye sebep olabilir ve ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Alkol, nörojenik mesane, otonom nöropati



Correspondence / Yazışma Adresi:

Kırıkkale University Faculty of Medicine, Dept of Internal Medicine, Yahşihan. KIRIKKALE, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905058975205

Received / Geliş Tarihi: 07.12.2022

Dr. Hatice KELEŞ

E-mail / E-posta: hatkeles@yahoo.com

Accepted / Kabul Tarihi: 08.12.2022

INTRODUCTION

Polyneuropathy is the most common neurological complication in alcoholism with a frequency ranging from 12.5 to 29.6% (1). Although there is only limited information concerning autonomic neuropathy in alcoholics, it is also known to be a common finding in these subjects (one quarter to one third of the alcoholics) (2,3). Herein we presented an extremely rare case diagnosed to have autonomic neurogenic bladder resulted in bilateral hydronephrosis in whom there was no etiologic factor other than long term alcohol consumption that may account for the neurogenic bladder.

CASE REPORT

A 40-year-old man was admitted with complaints of abdominal pain and distension for about one year, aggravated in the last 4 months. Abdominal pain was accompanied by nausea, vomiting, regurgitation and pyrosis, especially in the morning and on exertion. He also described dysuria, polyuria, nocturia, pollakiuria and polydipsia for 5 months. He had no weight loss. He had a history of 15 pack-year cigarette smoking, and alcohol consumption over 10 years (700 ml/day Turkish beverage "Raki" containing 280 g alcohol) until the last four months. He had no drug usage and family history was unremarkable.

His vital signs were normal and general condition was quite good. Physical examination revealed abdominal distension with flattened umbilicus but no hepatosplenomegaly or ascites, anterior hypospadias and reduced vibration sensation in all extremities. Laboratory investigation showed impaired renal function (Table 1).

Urinalysis was positive for leukocyte and culture revealed positive bacterial growth (*E. coli*>100.000 cfu/ml). Plain radiographies of chest and abdomen were normal. Abdominal ultrasonography showed huge cystic structures filling the whole abdomen which seem to be related with kidneys. Magnetic resonance urography revealed bilateral huge hydronephrosis with

extremely thinned renal parenchyma and bilateral moderate dilatation and tortuosity of ureters, as well as bladder distension (Figure 1). Abdominal computed tomography did not show any mass lesion that may cause urinary obstruction. Patient was catheterized with an 18F Foley catheter and about 7.5 L urine was drained in 4 hours and ciprofloxacin was ordered for urinary infection. On urodynamic test, patient did not sense micturition until the capacity of 720 ml; maximal intravesical pressure was 11 cmH₂O and uninhibited contraction was not observed. In subsequent pressure-flow study, no micturition and no increase in detrusor pressure were observed. On cystoscopy, in spite of normal calibration of external meatus and no urethral obstruction, the bladder distension was confirmed. These findings were consistent with flaccid type neurogenic bladder. Lumbosacral and cranial magnetic resonance imaging was unremarkable in respect to possible causes of neurogenic bladder. There were no other clinical findings concerning vitamin B12 or thiamin deficiency. Serum ethanol level was undetectable. Serum vitamin B12, folate and thiamin levels were 403 pg/ml (200-700 pg/ml), 4.08 ng/ml (3-16 ng/ml) and 28.3 ng/ml (20-50 ng/ml), respectively. Erythrocyte transketolase activity for thiamin metabolism was 140.7 U/L (123.8-206.2 U/L). Although there were no findings regarding transverse myelitis in neurological and radiological examinations, investigations for possible vasculitis, collagenous diseases or bacterial or viral infections including viral hepatitis, syphilis, brucellosis, and tuberculosis, were all negative. Antinuclear antibody was negative and thyroid function tests were normal. Electroneuromyography of extremities showed sensorial axonal polyneuropathy and cardiac autonomic tests were found normal. In the absence of other causes, long term alcohol abuse was assumed to account for the neurogenic bladder and peripheral polyneuropathy in this patient.

After catheterization complete relief from abdominal distension and related symptoms was achieved, hydronephrosis and bladder distension significantly decreased on ultrasonography and renal functions

improved moderately (Table 1). Patient was discharged from hospital on 25th day of admission with self-performed clear intermittent catheterization (CIC) every four hours. During about two years of follow-up his renal functions remained stable and magnetic resonance

urography on the second year revealed significant improvement in hydroureteronephrosis but no complete recovery (Figure 2).

Table 1. Laboratory findings of the patient with alcohol induced neurogenic bladder at presentation and discharge

Parameter (normal ranges)	At presentation	At discharge (on 25 th day of admission)
Hemoglobin (11-18 g/dl)	13.4	13.8
Hematocrit (35-60%)	43.2	45.5
MCV (80-99.9 fl)	84.4	87.2
Leukocyte (4.5-10.5 x10 ³ /mm ³)	9.5	7.1
Platelet (150-450 x10 ³ /mm ³)	239	305
ESR mm/h	100	40
FPG (70-110 mg/dl)	96	72
Sodium (134-150 mmol/L)	137	134
Potassium (3.5-5.5 mmol/L)	5	5
Urea (10-40 mg/dl)	141	60
Creatinine (0.4-1.2 mg/dl)	3.24	2
Creatinin clearance (>90 ml/min)	34	64
Uric acid (2.3-7.5 mg/dl)	7.4	7.2
AST (5-40 IU/ml)	17	17
ALT (5-40 IU/ml)	16	15
Total bilirubin (0-1.2 mg/dl)	0.60	0.42
Direct bilirubin (0-0.2 mg/dl)	0.13	0.08
ALP (65-300 IU/L)	146	122
LDH (220-450 U/L)	313	306
GGT (7-49 U/L)	45	43
CPK (0-170 U/L)	100	126
Total protein (6.4-8.7 mg/dl)	7.8	7.2
Albumin (3.2-5.2 mg/dl)	4.1	4.0
Calcium (8.4-10.4 mg/dl)	9.0	8.6
Phosphorus (2.6-4.5 mg/dl)	4.1	4.4

MCV: mean corpuscular volume, ESR: erythrocyte sedimentation rate, FPG: fasting plasma glucose, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, LDH: lactic dehydrogenase, GGT: gamma-glutamyltransferase, CPK: creatine phosphokinase

DISCUSSION

Neurogenic bladder in chronic alcoholism is reported extremely rare, only a few reports, in the literature (4-7). It was due to thiamin deficiency in one case and alcoholic myopathy in another (4,5). Two other cases were due to autonomic neuropathy presented with abdominal distension because of urinary retention, one

with severe bilateral hydroureter, and the other with acute presentation soon after alcohol withdrawal which let the suggestion that neurogenic bladder due to alcoholic neuropathy could be precipitated by alcohol withdrawal (6,7).

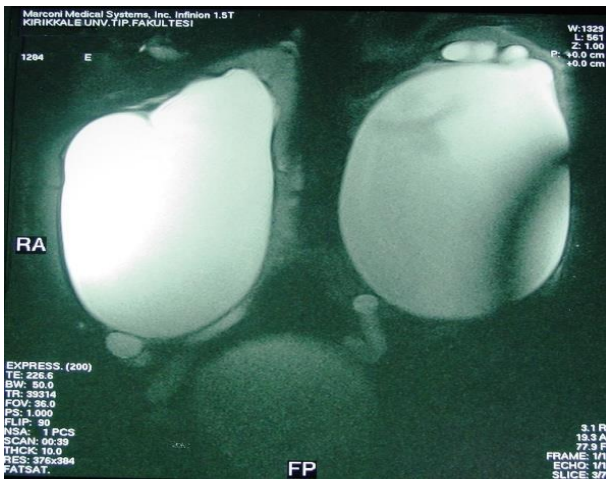


Figure 1. A coronal section of Magnetic Resonance Urography of the patient with chronic alcoholism obtained at presentation. Bilateral huge hydronephrosis with extremely thinned renal parenchyma and bilateral moderate dilatation and tortuosity of ureters as well as bladder distension



Figure 2. A coronal section of Magnetic Resonance Urography of the same patient obtained two years after the initiation of clean intermittent catheterization. Bilateral hydronephrosis significantly improved when compared to previous one.

The present case was also concluded to have autonomic neurogenic bladder due to chronic alcoholism as we could not find any other cause. Patient described progressive abdominal pain and distension that was precipitated by the withdrawal from alcohol after a long-term abuse which may support the suggestion that neurogenic bladder could be precipitated by the withdrawal of alcohol, but the mechanism needs to be clarified.

Thiamine deficiency frequently is associated to chronic alcoholism, therefore can obscure the clinical picture of alcoholic neuropathy. However, the observation of polyneuropathy in alcoholic subjects with normal thiamine status confirms the direct toxic effect of alcohol on peripheral nerves (8). Our patient was not undernourished, had no history of weight loss and we did not detect thiamine deficiency. Therefore, we concluded that the most probable cause of flaccid neurogenic bladder in this patient was the direct toxic effect of alcohol on autonomic nerves. The patient was also diagnosed electrophysiologically to have peripheral polyneuropathy which was also considered to be related with alcohol abuse.

Neurogenic bladder due to autonomic dysfunction may be caused by chronic alcohol abuse and may be precipitated by alcohol withdrawal. Therefore, chronic alcoholism should be considered in the differential diagnosis of a neurogenic bladder.

Conflict of Interest: All authors declare that there is no conflict of interest.

Researchers' Contribution Rate Statement: All authors made substantial contributions to the article. Idea-planning: HK, HB, FUT; analysis-interpretation: HK, HB, FUT; data acquisition: HK, BC; manuscript preparation HK, BC, HB and final manuscript approval HK.

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any source for this work.

Informed Volunteer/Consent Form: Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report.

REFERENCES

1. Vittadini G, Buonocore M, Colli G, Terzi M, Fonte R, Biscaldi G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol* 2001;36:393-400.
2. Monforte R, Estruch R, Valls-Solé J, Nicolás J, Villalta J, Urbano-Marquez A. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic

- alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. Arch Neurol. 1995;52(1):45-51.
3. Barter F, Tanner AR. Autonomic neuropathy in an alcoholic population. Postgrad Med J 1987;63:1033-6.
 4. Tjandra BS, Janknegt RA. Neurogenic impotence and lower urinary tract symptoms due to vitamin B1 deficiency in chronic alcoholism. J Urol. 1997;157(3):954-5.
 5. Sheremata WA, Sherwin I. Alcoholic myelopathy. With spastic urinary bladder. Dis Nerv Syst. 1972;33(2):136-9.
 6. Yuan R, Caracciolo VJ, Kulaga M. Chronic abdominal distension secondary to urinary retention in a patient with alcoholism. JAMA. 2002;287(3):318-9.
 7. Iga J, Taniguchi T, Ohmori T. Acute abdominal distension secondary to urinary retention in a patient after alcohol withdrawal. Alcohol Alcohol. 2005;40(1):86-7.
 8. Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. Neurology. 2001;56(12):1727-32.

STRONGYLOIDES STERCORALIS: A RARE CASE DIAGNOSED WITH ESOPHAGEAL SWAB SAMPLE

Strongyloides Stercoralis: Özofageal Sürüntü Örneği Sitolojisi ile Tanı Alan Nadir Bir Olgu

Arzu Hazal AYDIN¹  Buse BAYAZIT GÖZÜKÜÇÜK²  Nesrin TURHAN² 

¹ Aksaray University Aksaray Training and Research Hospital, Department of Medical Pathology, AKSARAY, TÜRKİYE

² Ankara City Hospital, Department of Medical Pathology, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Strongyloides stercoralis is an opportunistic parasite that may cause severe and fatal disease in immunocompromised hosts. A 70-year-old man with a nonspecific history except pneumoconiosis had diffuse ulcers on the esophagus. Hence, only a swab sample could be performed. On microscopic examination of the swab sample, larvae and soils were observed in necrotic and inflammatory background. It was evaluated as compatible with *S. stercoralis*. At repeated endoscopic examination multiple biopsies were taken from the stomach. Larvae and soils were detected in crypt lumens with chronic inflammation in gastric mucosa. We presented this case with gastric involvement as a rare presentation that has not been reported in the literature before and was diagnosed by esophageal swab sample. Although infection is usually asymptomatic in the chronic phase, it carries a high mortality risk in immunocompromised hosts. So, it is important to scan the risk group. Swab sampling is an easy method for cytological examination.

Keywords: *Strongyloides stercoralis*, swab sample, esophagus, immunocompromised

Strongyloides stercoralis immün sistemi baskılanmış bireylerde şiddetli ve ölümcül hastalık tablosu oluşturabilen fırsatçı bir parazittir. Pnömokonyoz dışında bilinen spesifik öyküsü olmayan 70 yaşında erkek hastanın endoskopik muayenesinde özofagusta diffüz ülser saptandı. Bu nedenle lezyonlardan sadece sürüntü örneği alınabildi. Sürüntü örneğinin mikroskopik incelemesinde nekrotik ve inflamatuvar zeminde izlenen larva ve yumurta yapıları *S. stercoralis* ile uyumlu olarak değerlendirildi. Tekrarlanan endoskopide mideden biyopsiler alındı. Biyopsi örneklerinde gastrik mukozada kronik inflamasyon ile kript lümenlerinde *S. stercoralis* larvaları ve yumurtaları gözlemlendi. Biz de literatürde daha önce bildirilmemiş ve özofageal sürüntü yayma ile tanı verilmiş nadir bir prezentasyon olarak mide tutulumu olan bu olguyu sunduk. *S. stercoralis* kronik dönemde asemptomatik olmakla birlikte, immünkompromize bireylerde enfeksiyon yüksek mortalite riski taşır. Bu nedenle risk gruplarının taranması önemlidir. Sürüntü örnekleme sitolojik inceleme için kolay bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: *Strongyloides stercoralis*, sürüntü örneği, özofagus, immünkompromize



Correspondence / Yazışma Adresi:

Aksaray University Aksaray Training and Research Hospital, Department of Medical Pathology, AKSARAY, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905053480670

Received / Geliş Tarihi: 01.03.2023

Dr. Arzu Hazal AYDIN

E-mail / E-posta: arzu.hazal.aydin@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 30.03.2023

INTRODUCTION

Strongyloides stercoralis (*S. stercoralis*) is an intestinal nematode that has a sophisticated life cycle (1,2). Local reactions where the parasite enters may be seen in acute period in infected individuals, while it is usually asymptomatic in chronic period (3). *S. stercoralis* might involve the gastrointestinal, cardiopulmonary, central nervous system and skin (4,5). Symptoms can vary according to the parasite load and involved organ. Although the infection caused by *S. stercoralis* is usually asymptomatic, in immunocompromised host it could be severe and fatal with hyperinfection/ autoinfection (3,6).

In the gastrointestinal tract, duodenal mucosa is mostly involved, whereas gastric mucosa is rarely involved (7,8). At biopsy, larvae and soils may be seen with ulcer. The distortion at crypts can be observed caused by numerous larvae and soils. Lymphoplasmacytic reaction with abundant neutrophilic and/or eosinophilic infiltrate could be detected in the mucosa (9). Granulomas could be seen in *S. stercoralis* infections occasionally. While

the larvae are recognized with sharply ended tails typically, soils are basophilic granular clump that is embedded in mucosal crypts.

In this report, we presented a case that was diagnosed with an esophageal swab sample. To our best knowledge, such a case has not been reported in the literature yet.

CASE REPORT

A 70-year-old man with pneumoconiosis, applied to emergency service with oral intake disorder. He had no specific medical history except the cholecystectomy. An informed consent was obtained from the patient. His endoscopic examination showed linear erosion including 75% of his esophagus from proximal to distal. There were diffuse ulcers, hence a biopsy couldn't be performed. Only an esophageal swab sample could be taken. Squamous epithelial fragments, eosinophils and polymorphonuclear leukocytes on the necrotic background were seen on this sample. In some areas larvae and soils were observed (Figure 1).

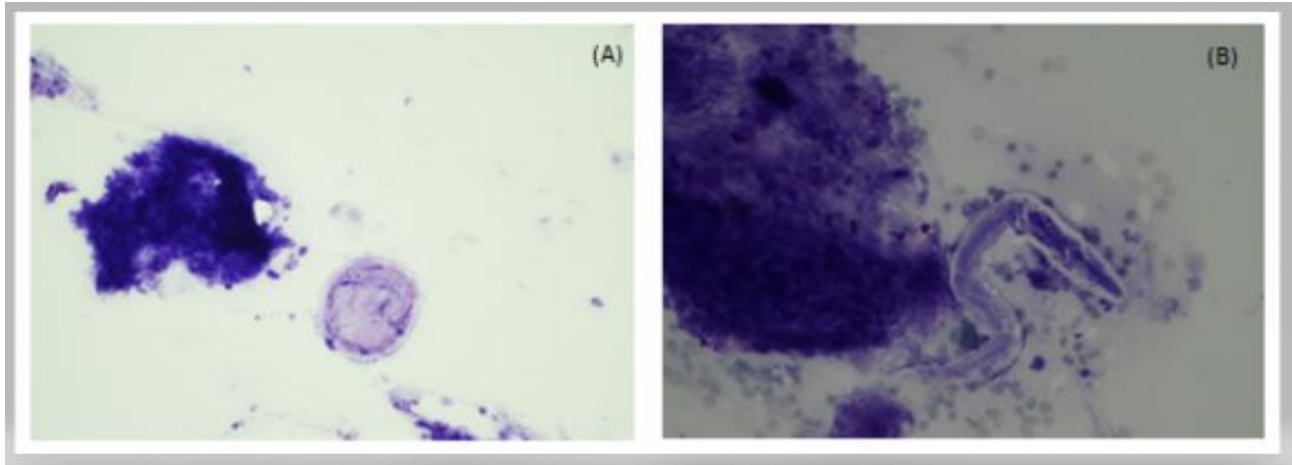


Figure 1. Squamous epithelial fragments, eosinophils, polymorphonuclear leukocytes, larvae and soils on the necrotic background (A and B).

It was reported to the clinic that may correspond to *S. stercoralis*, then another esophagogastrroduodenoscopy was performed. There was an extensive erosion at the esophagus. While the esophagogastric junction and cardia were normal; the mucosa was erythematous and erosive in some areas on the fundus, corpus, and antrum. Bulbus and duodenum were edematous and hyperemic. Ulcers involving nodular patterns were seen

at the distal duodenum. Many biopsies were conducted. These samples exhibited chronic inflammation and distortions of gland architecture. In crypt lumens, soils as aggregations with basophilic granular appearance and typical larva structure with sharply ended tails were seen (Figure 2).

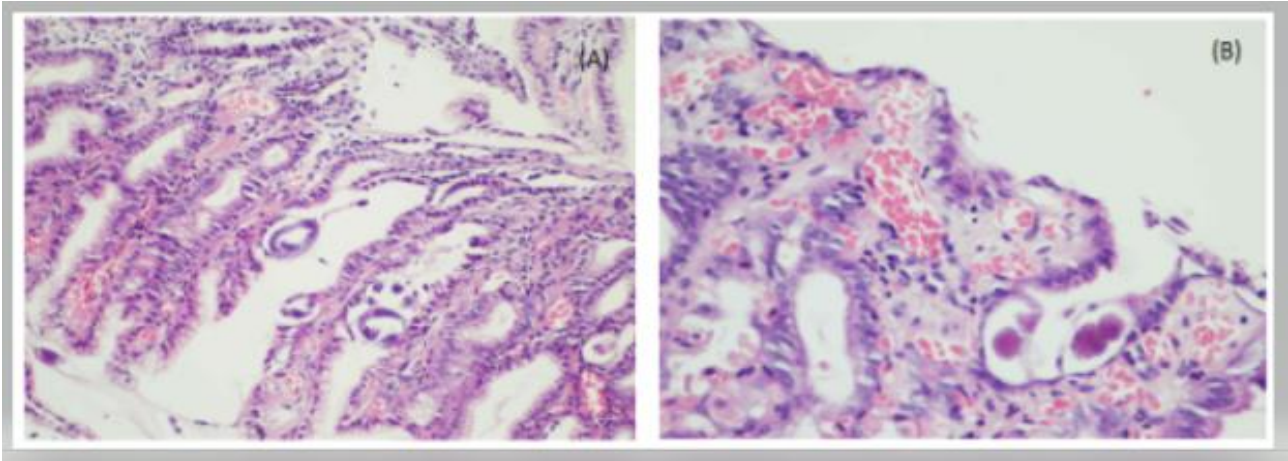


Figure 2. Chronic inflammation and distortions of gland architecture (A). Soils as aggregations with basophilic granular appearance and typical larva structure with sharply ended tails in crypt lumens (A and B).

Concurrent fresh sampling from gastric and esophageal fluid studied by spreading between slides was examined with biopsies. The biopsy and swab samples were evaluated as compatible with *S.stercoralis*.

DISCUSSION

S. stercoralis is an opportunistic infectious agent affecting 30 to 100 million people worldwide (2). There are regions where the infection is endemic, and cases have started to increase in non-endemic regions due to globalization and migration (2,10).

Infected individuals with *S. stercoralis* are usually asymptomatic. However, an association between the infection and immunodeficiency such as using immunosuppressive drugs, hematologic malignancies, infections with HTLV-1 and HIV, and transplant patients may cause a hyperinfection (6,11). Furthermore, this scenario may be severe and have a high mortality risk (3,11). In addition male gender, working with the soil (such as coal mines and farms) and being white race are known risk factors for developing this disease (12,13). It can be prevented by detecting infection in asymptomatic individuals. Particularly in risk groups that have a history of traveling endemic zones or begin using immunosuppressive agents, working with soil can be scanned.

As we mentioned above our patient had pneumoconiosis. Any clinical information about the etiology of his pneumoconiosis could not be obtained.

However, we think that this condition may have triggered to have infection with *S. stercoralis* in our patient. In the literature there has been cases diagnosed by cytology from bronchial washing specimen and ascites fluid (14,15). However, there has not been a case diagnosed with a swab sample from the esophagus in the literature yet.

Conflict of Interest: All authors declare that there is no conflict of interest.

Researchers' Contribution Rate Statement: All authors made substantial contributions to the article. Idea-planning: AHA, BBG, NT; analysis-interpretation: AHA, BBG, NT; data acquisition: BBG, NT; manuscript preparation AHA, NT and final manuscript approval AHA, BBG, NT.

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any source for this work.

Informed Volunteer/Consent Form: Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report.

REFERENCES

1. Grove DI. Human Strongyloidiasis. In: Advances in Parasitology. Vol 38. Elsevier; 1996:251-309.
2. Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, Zhou X, Wang C, Li J, Chen X. Strongyloidiasis--an insight into its global prevalence and management. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(8):e3018.

3. Ericsson CD, Steffen R, Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(7):1040-7.
4. Vasquez-Rios G, Pineda-Reyes R, Pineda-Reyes J, Marin R, Ruiz EF, Terashima A. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome: a deeper understanding of a neglected disease. *J Parasit Dis*. 2019;43(2):167-75.
5. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17(1):208-17.
6. Marcos LA, Terashima A, DuPont HL, Gotuzzo E. *Strongyloides* hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008;102(4):314-8.
7. Mohamed R, Hamodat MM, Al-Abbadi MA. Gastric *Strongyloidiasis*: Report of 2 Cases and Brief Review of The Literature. *Lab Med*. 2017;48(1):93-6.
8. Seo AN, Goo YK, Chung DI, Hong Y, Kwon O, Bae HI. Comorbid Gastric Adenocarcinoma and Gastric and Duodenal *Strongyloides stercoralis* Infection: A Case Report. *Korean J Parasitol*. 2015;53(1):95-9.
9. Sarangarajan R, Ranganathan A, Belmonte A, Tchertkoff V. *Strongyloides stercoralis* infection in AIDS. *AIDS patient care and STDs*. 1997;11(6):407-14.
10. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):1040-7.
11. Rodríguez M, Flores P, Ahumada V, Vázquez-Vázquez L, Alvarado-de la Barrera C, Reyes-Terán G. Central Nervous System *Strongyloidiasis* and *Cryptococcosis* in an HIV-Infected Patient Starting Antiretroviral Therapy. *Case Reports in Medicine*. 2012;2012:575470.
12. Marnell F, Guillet A, Holland C. A survey of the intestinal helminths of refugees in Juba, Sudan. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 1992;86(4):387-93.
13. Walzer PD, Milder JE, Banwell JG, Kilgore G, Klein M, Parker R. Epidemiologic features of *Strongyloides stercoralis* infection in an endemic area of the United States. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1982;31(2):313-9.
14. Keloth T, Rajkumari N, Gochhait D, Gudivada V, Toi PC, Siddaraju N. *Microfilaria* and *Strongyloides* larva diagnosed in cerebrospinal fluid and ascitic fluid, respectively: Approach to their morphology on cytology. *Diagnostic Cytopathology*. 2019;47(10):1055-8.
15. Grapsa D, Petrakakou E, Botsoli-Stergiou E, et al. *Strongyloides stercoralis* in a bronchial washing specimen processed as conventional and Thin-Prep smears: Report of a case and a review of the literature. *Diagnostic Cytopathology*. 2009;37(12):903-5.