

ISSN 1305 - 4953
e-ISSN 2587 - 1579

OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 46 Sayı/Issue 1 Ocak/January 2024

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ

OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE

Sahibi (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Sorumlu Müdür (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Editör

Doç.Dr. Pınar YILDIZ

Editör Yardımcıları

Doç.Dr.Eray ATALAY Dr.Öğr.Üyesi Fazma Nazlı DURMAZ ÇELİK

Dil Editörü

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Biyoistatistik Editörü

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Yayın Kurulu

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Doç.Dr.M. Fatih ÖNSÜZ

Doç.Dr. Aslı KAVAZ TUFAN

Doç.Dr.Yavuz Vehbi TOKGÖZ

Doç.Dr.Mehmet Özgür PINARBAŞLI

Doç.Dr.Mustafa Emin ÇANAKÇI

Doç.Dr.Elif GÜNDOĞDU

Doç.Dr.Muhammet DURAL

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Doç.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN

Dr.Öğr.Üyesi Evin KOCATÜRK

Dr.Öğr.Üyesi Emel TEKİN

Dr.Öğr.Üyesi Ata ÖZEN

Dr.Öğr.Üyesi Ebru

ERZURUMLUOĞLU

Dr.Öğr.Üyesi Hasip KAHRAMAN

Dr.Öğr.Üyesi Ebru KARAKOÇ

Dr.Öğr.Üyesi İmran Gökçen

YILMAZ KARAMAN

Öğr.Gör.Dr.Burcu ORTANCA

DANIŐMA KURULU

Prof.Dr.Armağan
İNCESULU,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cemal CİNGİ,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. Demet İLHAN
ALGIN,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Dilek CEYHAN,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Fatih YAŐAR,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Hilal KAYA
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.İlknur AK
SİVRİKOZ,Eskişehir,Türkiye
Doç. Dr. Muhammed
DURAL,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr. Nurdan ACAR,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Selçuk
DİŐİBEYAZ,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. M. Surhan ARDA,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Tufan ÖGE,
Eskişehir,Türkiye

Aida HASANOVIC, Bosnia and
Herzegovina.

Andras ARATO, Budapest.

Banu ARIN, USA.

Eda CENGİZ, USA.

İhsan SOLAROĞLU,İstanbul,Türkiye

Miguel A. VALDOVINOS, Mexico.

Soner ŞAHİN, MD, İstanbul, Türkiye

Doç.Dr.Bilgin
KAYGISIZ,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cüneyt
ÇALIŐIR,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Didem
ARSLANTAŐ,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi.Emre
ÖZKARA,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr.Gülcan GÜLEÇ,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Hüseyin Haluk
GÜRSOY,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Merih ÖZGEN,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Nazife Őule Yaőar
BİLGE,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Nurettin
ERBEN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Sevilhan
ARTAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Tuba
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep KÜSKÜ
KİRAZ,Eskişehir,Türkiye

Aldo MARUY-SAITO , Peru.

Annalisa PASSARIELLO , Naples, Italy.

Doruk ERKAN, USA.

Evrin METCALFE,İstanbul,Türkiye

Kapil SUGAND, United Kingdom

Nicholas de KLERK, Australia.

Yusuf YAZICI, New york USA.

Prof. Dr. Aida Kulo Cestic
Medical Faculty, Department of
Clinical Pharmacology and Toxicology
University of Sarajevo Bosnia and
Herzegovina

YAZARLARI BİLGİLENDİRME

Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır. Klinik ve deneysel çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler, editöre mektup ve tıp alanında klinik haber olmak üzere hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda dört kez çıkarılır.

Derginin dili Türkçe/İngilizce dir. Yazıların dergide yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olması ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekmektedir.

Makalelerin formatı VANCOUVER Reference Style Guide kurallarına göre düzenlenmelidir ([https:// openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf](https://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf)).

Sunulan yazı öncelikle yayın kurulu tarafından kabul veya reddedilir. Kabul edilen yazılar yayın kurulu tarafından belirlenen çift-kör, bağımsız ve önyargısız hakemlik (peer-review) ilkelerine göre en az iki hakem tarafından değerlendirilir. Son karar dergi Yayın Kurulu'nundur. Yayın Kurulu'nda derginin inceleme aşamaları:

- 1- Editör sekreteri tarafından teknik inceleme (benzerliklerin denetlenmesi)
- 2- Baş Editör tarafından inceleme: [reddetmek ya da yayını ilerletme değerlendirmesi],
- 3- Bölüm Editörü tarafından inceleme,
- 4- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek ya da yayını ilerletme değerlendirmesi],
- 5- İki ya da daha fazla hakem tarafından inceleme,
- 6- Bölüm Editörü tarafından değerlendirilme,
- 7- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek veya kabul etmek],
- 8- Taslak hazırlama
- 9- DOI numarası atama ve
- 10- Yayınlama aşaması

olmak üzere 10 adımdan oluşmaktadır.

Yazılar bir başvuru mektubu ile gönderilmeli ve bu mektubun sonunda tüm yazarların imzası bulunmalıdır. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarınınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yazı kabul edildiği takdirde bütün basım, yayım ve dağıtım hakları (copyright) Osmangazi Tıp Dergisine devredilmiş olur.

Etik

Osmangazi Tıp Dergisinde yayınlanmak amacıyla gönderilen deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için etik kurul onay raporu gereklidir. Bakınız: (http://uvf.ulakbim.gov.tr/tip/icmj_08.pdf).

(Sayfa 5-6, 8-9).

Yazım Kuralları

Özgül makaleler en fazla 3000; derlemeler en fazla 4000 kelime olmalı; olgu sunumları ise 1600 kelimeyi geçmemelidir.

Yazılar; A4 kağıdı boyutuna uygun olarak, sayfanın her iki kenarında yaklaşık üçer santim boşluk bırakılacak şekilde 1,5 satır aralığı ile Times New Roman yazı tipinde yazılmalı ve 12 font büyüklüğünde olmalıdır.

Özgül Makaleler; Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Analizler, Tartışma ve Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

*Olgu bildirim*i; Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Bildirisi, Tartışma ve Sonuç, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

Editöre mektup, son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili ya da bir makale ile ilişkisi olmayan ancak kişinin bilgi ve deneyimlerini aktarmak amacıyla yazılmış en fazla 1000 kelimelik yazılardır. En fazla iki yazar tarafından hazırlanır ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

Başlık Sayfası

Bilimsel yazının başlığı, Türkçe ve İngilizce olarak sadece ilk harf büyük olacak şekilde alt alta yazılmalı ve tek ya da iki satırlık bir isim olmalıdır.

Yazar(lar)

Başlık sayfasının hemen altına yazarların açık olarak adı-soyadı, ünvanları, çalıştıkları kurum ile çalışmanın yapıldığı kurum belirtilmelidir. İletişim kurulacak yazarın posta adresi ile telefon numarası ve e-posta adresleri yazılmalıdır. Ayrıca derginin ön yüzünde kullanılmak üzere Türkçe ve İngilizce kısa başlık yazılmalıdır.

Özet

Başlık sayfasından sonra ayrı bir sayfada araştırma ve derlemeler için en az 200, en fazla 250, olgu bildirileri için en az 100, en fazla 150 kelimedenden oluşan bir özet bulunmalıdır. Araştırma Makaleleri için yazılacak özet amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç olmak üzere yazılmalıdır. Türkçe özetin altında aynı düzende yazılmış İngilizce özet yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altında en az 4 anahtar kelime verilmelidir.

Şekil ve Fotoğraflar

Fotoğraf ve şekiller ayrı bir dosya halinde gönderilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir dosyaya, şekil numarası bildirilerek yazılmalı ve şekil numaraları metin içinde mutlaka

belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütülme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır. Resim, şekil, grafik ve tabloların çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Yazar başka kaynaktan aldığı resim, şekil, grafik ve tablolar için telif hakkı sahibi kişi ve kuruluşlardan izin almalı ve yazı içinde bunu belirtmelidir. Yazı içinde ilaçların veya aletlerin özel isimleri kullanılamaz.

Tablolar

Ayrı bir dosyaya çift aralıklı olarak yazılmalı, tablo içinde enine ve boyuna bölme çizgileri kullanılmamalıdır. Her tablonun üzerine numara ve başlık yazılmalıdır. Tablo numaraları metin içinde mutlaka kullanılmalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar yazıda geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Bakınız:

<http://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf>

Örnekler:

Tek yazarlı kitap:

Yazar Soyadı, adı baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak). Yayın yeri: Yayınevi/ Matbaa adı.

Comfort A. A good age. London: Mitchell Beazley; 1997.

Çok yazarlı kitap:

Birinci yazar soyadı ve adının baş harfi. 2. yazar soyadı ve adının baş harfi. ..., 7.ci yazar soyadı ve adının baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak).

Yayın yeri: Yayınevi/matbaa adı.

- Madden R, Hogan T. The definition of disability in Australia: Moving towards national consistency. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 1997.

Sadece elektronik basılı kitap:

- Reid DB. Australasian association of doctors' health advisory services. Med J Australia [serial online]. 2005 [cited 2006 Mar

28];182(5):255. Available from: Health and Medical Complete.

Tek yazarlı makale:

Yazar soyadı, adının baş harfi. (Yıl). Makale başlığı, dergi adı (italik yazılacak), cilt(sayı), başlangıç sayfası sayfa.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

Çok Yazarlı Makale: Yazar sayısı 6 ve üstünde ise ilk 3 yazar yazıldıktan sonra et al ifadesi eklenmelidir.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

Bildiriler, Konferans Notları

Chasman J, Kaplan RF. The effects of occupation on preserved cognitive functioning in dementia. Poster session presented at: Excellence in clinical practice, 4th Annual Conference of the American Academy of Clinical Neuropsychology; 2006 Jun 15-17; Philadelphia, PA.

İletişim

Editör Sekreteri:

Yeşim ÇELİKKANAT

Adres: Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 26480 Eskişehir, Türkiye

Tel: +90 222 239 29 79 / 4489

Fax: +90 222 239 37 72

e-Posta: otd@ogu.edu.tr

Dergi web sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/otd/>

Basımevi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi
Adres: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Meşelik Yerleşkesi, Eskişehir

Tel: +90 222 239 37 50 / 3105

Fax: +90 222 229 30 47

e-mail: esogugrafik@gmail.com

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ / OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE



ULAKBİM TR Dizin (<https://cabim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/tr-dizinde-dizinlenen-dergi-listesi/>)

OpenAIRE (<https://explore.openaire.eu>)

DRJI (<http://olddrji.lbp.world>)

Türk Medline (<http://www.turkmedline.net/degilistesi.php?journal=348>)

Google Scholar (<https://scholar.google.com.tr/>)

BASE (<https://www.base-search.net>)

tarafından indekslenmektedir.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

Sayfa	
1-8	<i>Association of High Mobility Group Box 1 Protein Levels with Sepsis and Outcomes in Newborns</i> Tuğba Barsan Kaya, Damla Güneş, Özge Aydemir, Özge Sürmeli Onay, Ayşe Neslihan Tekin
9-16	<i>The Spectrum of Dystrophin Gene Deletions and Duplications in a Cohort of Patients with Duchenne/Becker Muscular Dystrophy in Türkiye</i> Fatma Nihal Öztürk, Pelin Özyavuz Çubuk, Tuğba Akın Duman
17-22	<i>Does Food Elimination Based on Immunoglobulin G Antibodies Diminish Tension-Type Headache? A Randomized Cross – Over Study</i> Fatma Nazlı Durmaz Çelik, Ozden Sener
23-31	<i>Influence of Initial Displacement on Union in Collum Femoris Fractures</i> Hayati Kart, Ziya Shammadli, Özgür Baysal, Murat Kaya, Bülent Erol
32-43	<i>Fibromiyalji Tanılı Hastalarda Denge ve Postürün Değerlendirilmesi</i> Onur Şahin, Nurettin Taştekin, Enis Uluçam, Menekşe Karahan, Necdet Süt, Murat Birtane
44-58	<i>Bir Üniversite Hastanesindeki Sağlık Çalışanlarının Aşılama Durumları ve Aşılarla Karşı Tutumlarının Değerlendirilmesi</i> Yasin Kucuk, Nazan Karaoğlu, Hatice Küçükceran
59-67	<i>Yeniden Yapılandırılan Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Enfeksiyon Oranlarındaki Değişimlerin İncelenmesi</i> Ferda Yaman, Gizem Kurada, Serdar Ekemen, Birgül Yelken
68-74	<i>Comorbidities in Patients with Gout</i> Erdal Bodakçı
75-81	<i>Efficacy and Safety of Local Psoralen-UVA Treatment in Palmoplantar Dermatoses: A Single-Center Retrospective Study</i> Hilal Kaya Erdogan, Nihan Yüksel Çanakçı, Ersoy Acer, Esra Ağaoğlu, Muzaffer Bilgin, Zeynep Nurhan Saraçoğlu
82-92	<i>Pravastatin AMPK Yolağının ve Potasyum Kanallarının Aktivasyonu Yoluyla Sıçan Torasik Aortunu Gevşetir</i> Serdar Şahintürk
93-103	<i>Comparison of Spine Posture, Mobility and Body Image Perception in Healthy and Primary Dysmenorrhea Women</i> Zeynep Duru, Hanife Doğan, Mehmet Ata Topçuoğlu, Nuriye Özengin
104-109	<i>Kronik Lenfositik Lösemi Olgularında NOTCH1 Gen Amplifikasyonu</i> Sevgi Işık, Gülçin Günden, Nur Oguz Davutoglu, Hülya Özen, Ebru Erzurumluoğlu, Oğuz Çilingir, Sevilhan Artan, Eren Gunduz, Beyhan Durak Aras

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

110-117

Evaluation of the Quality and Reliability of YouTube Videos on Polymyalgia Rheumatica

Ayşegül Yetişir, Aylin Sarıyıldız

118-124

The Association Between Umbilical Cord Blood and Neonatal Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels and Mode of Delivery

Meryem Erat, İlke Mungan Akın, Hatice Sibel Sevik Özumut, Banu Isbilen Basok, Ferruh Isman, Derya Büyükkayhan

125-130

Pediatric Forearm Fractures with Unacceptable Angulation: Is Remodeling Effective?

Murat Danışman, Abdulsamet Emet, İsmail Aykut Koçyiğit, İbrahim Mehmet Göymen, Saygın Kamacı

131-138

Uric Acid Elevations Differ Between Equivalent Hydrochlorothiazide and Indapamide Doses

Alper Tuna Güven, Murat Özdede, Yusuf Ziya Şener, Ali Osman Yıldırım

139-146

The Potential Effect of Berberine on 5-Fluorouracil Induced Gastrointestinal Mucositis in Rats

Nuşin Harmancı, Melike Kircadere, Ezgi Eroğlu, Çiğdem Çengelli Ünel, Erhan Şahin, Semra Yigitaslan

Olgu Sunumları/ Case Reports

147-150

Çapraz Testis Ektopisi: Testisin Nadir Migrasyon Anomalisi

Semih Sağlık

Derleme/ Review

151-155

Use of Artificial Intelligence in Breast Cancer: Current Approach

Arda Şakir Yılmaz

156-161

COVID-19 Pandemisi sonrası Choosing Wisely Felsefesi ve Önemi

Oğuz Abdullah Uyaroğlu, Pınar Yıldız

Editöre Mektup

162-164

The Effect of Back Massage Applied to Palliative Care Patients on Sleep Quality and Pain

Uğur Ertem

Research Article / Araştırma Makalesi

Association of High Mobility Group Box 1 Protein Levels with Sepsis and Outcomes in Newborns

YeniDoğanlarda High Mobility Group Box 1 Protein Düzeylerinin Sepsis ve Sonuçlarıyla İlişkisi

Tuğba Barsan Kaya, Damla Güneş, Özge Aydemir, Özge Sürmeli Onay, Ayşe Neslihan Tekin

Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Neonatology, Eskişehir, Türkiye

Abstract: High mobility group box-1 protein (HMGB-1) acts as a potent pro-inflammatory cytokine that is actively secreted by innate immune cells and/or passively released by injured or damaged cells during the terminal phase of sepsis. Therefore, serum and tissue levels of HMGB1 are elevated during infection, especially during sepsis. In this study, we aimed to evaluate HMGB1 levels in neonatal sepsis and its association with septic shock and death. Fifty-three neonates with a clinical or proven diagnosis of sepsis were included in the study. Fifty-seven postnatal age-matched neonates without symptoms or signs of infection and receiving routine NICU care were included as controls. Twelve patients had proven sepsis and 6 patients had septic shock. The death occurred in five septic infants. HMGB1 levels were higher in neonates with sepsis compared with controls; patients with septic shock had higher HMGB1 levels compared with those without septic shock ($p=0.002$). Although non-survivors had higher HMGB1 levels compared to survivors, this was not statistically significant ($p=0.086$). HMGB1 levels decreased significantly three days after diagnosis in patients without septic shock ($p=0.014$) but remained elevated in patients with septic shock ($p=0.465$). A positive correlation was found between CRP and HMGB1 ($p=0.008$, $r=0.252$). HMGB1 is a sensitive marker for differentiating patients with sepsis from the non-septic group. The addition of HMGB1 to the group of inflammatory markers may be useful in the detection of patients with severe sepsis compared to the diagnosis of sepsis.

Keywords: Biomarker, High mobility group box 1 protein, Newborn, Neonatal Sepsis, Septic Shock

Özet: High mobility group box-1 protein (HMGB-1); sepsisin son fazında doğal bağışıklık hücreleri tarafından aktif olarak salgılanan ve/veya yaralı veya hasarlı hücreler tarafından pasif olarak salınan güçlü bir pro-inflamatuar sitokin olarak görev yapar. Bu nedenle, HMGB1'in serum ve doku seviyeleri enfeksiyon sırasında, özellikle sepsis sırasında yükselir. Bu çalışmada, yenidoğan sepsisinde HMGB1 seviyelerini ve septik şok ve ölümlerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Klinik veya kanıtlanmış sepsis tanısı olan 53 yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Enfeksiyon semptomu veya bulgusu olmayan ve rutin YYBÜ bakımı alan doğum sonrası yaşı eşleştirilmiş elli yedi yenidoğan kontrol olarak alındı. On iki hastada kanıtlanmış sepsis, 6 hastada septik şok vardı. Beş septik bebek kaybedildi. Sepsisli yenidoğanlarda HMGB1 düzeyleri kontrollere kıyasla daha yüksekti; septik şoklu hastalarda septik şok olmayanlara kıyasla daha yüksek HMGB1 düzeyleri vardı ($p=0,002$). Hayatta kalmayanların hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek HMGB1 seviyelerine sahip olmasına rağmen, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,086$). HMGB1 düzeyleri septik şoku olmayan hastalarda tanıdan üç gün sonra önemli ölçüde düşerken ($p=0,014$) septik şok gelişen hastalarda yüksek kaldı ($p=0,465$). CRP ile HMGB1 arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p=0,008$, $r=0,252$). HMGB1, sepsisli hastaları septik olmayan gruptan ayırmak için hassas bir belirteçtir. Enflamatuar belirteçler grubuna HMGB1'in eklenmesi, sepsis tanısına kıyasla ciddi sepsisli hastaların tespitinde faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, High mobility group box 1 protein, Yenidoğan, Neonatal Sepsis, Septik Şok

ORCID ID of the authors: TBK. [0000-0003-0698-1850](https://orcid.org/0000-0003-0698-1850), DG. [0000-0002-8252-2368](https://orcid.org/0000-0002-8252-2368), ÖA. [0000-0002-4106-0873](https://orcid.org/0000-0002-4106-0873), ÖSO. [0000-0002-7658-3594](https://orcid.org/0000-0002-7658-3594), ANT. [0000-0002-2993-5737](https://orcid.org/0000-0002-2993-5737)

Received 13.07.2023

Accepted 18.09.2023

Online published 22.11.2023

Correspondence: Tuğba BARSAN KAYA – Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Neonatology, Eskişehir, Türkiye
e-mail : tugbarsan@hotmail.com

1. Introduction

Despite advances in perinatal and neonatal care and the use of newer potent antibiotics, sepsis remains a significant cause of morbidity and mortality in neonates. Neonatal sepsis and other severe infections were responsible for an estimated 430,000 neonatal deaths worldwide in 2013, accounting for approximately 15 percent of all neonatal deaths [1]. The prognosis is even worse when sepsis is associated with organ dysfunction.

In sepsis, various pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) such as enterotoxins, lipopolysaccharide (LPS), double-stranded RNA, and CpG DNA, as well as damage-associated molecular patterns (DAMPs) such as uric acid, heat shock proteins, annexins, and IL1alpha, can stimulate receptors on immune cells, leading to the release of proinflammatory mediators [2]. Proinflammatory cytokines are responsible for tissue damage, metabolic acidosis, hypotension, multiple organ failure, and death in sepsis.

High Mobility Group Box 1 (HMGB1) is a 30-kDa non-histone nuclear protein that binds to DNA and plays an important role in transcriptional regulation and gene expression [3]. Under inflammatory and injurious conditions, HMGB1 translocates from the nucleus to the circulation and interacts with toll-like receptors (TLR)-2, -4, or the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) to function as a potent proinflammatory mediator [3,4]. Due to the slow kinetics of HMGB1 release during sepsis, it is classified as a late-phase cytokine for sepsis [3]. Extracellular HMGB1 acts as an endogenous alarm signal that alerts, activates, and recruits innate immune cells by functioning as a chemokine that facilitates the movement of immune cells to the site of infection [5,6]. Several studies have evaluated the performance of HMGB1 as a biomarker to predict the severity of sepsis in adults [7,8].

This study aimed to evaluate HMGB1 serum levels as a marker for predicting sepsis, septic shock, and their outcomes in neonates.

2. Materials and Methods

This prospective study included 53 critically ill term and preterm neonates and 57 controls who were born and admitted to the neonatal intensive care unit of a University Hospital during the period from February 2018 to December 2019. Patients referred to our center and outpatients with suspected sepsis during the study period were enrolled in the study. Infants with matching gestational age (GA) and postnatal age who displayed no symptoms or signs of infection and were receiving routine NICU care were selected as controls. Informed parental consent was obtained for all neonates participating in the study, including the controls. Both patients and controls were enrolled during the same period. Exclusion criteria included perinatal asphyxia, hemodynamically significant heart disease, major congenital anomalies, and surgery within the week prior to sample collection. The Institutional Ethics Committee (IEC) reviewed and approved this follow-up study (IEC study reference number 2017-13 on March 30, 2017). Written informed consent was obtained from parents for each child. The procedures in this study adhered to the ethical standards of the responsible committee on human experimentation and the Helsinki Declaration of 1975.

Definitions

Sepsis was defined either on the basis of clinical criteria (based on EMA Sepsis scoring)⁹ and/or microbiological isolation of organisms on cultures. Patients with positive blood cultures were considered as proven sepsis and those with negative cultures were considered as clinical sepsis. Septic shock was defined as sepsis with cardiovascular dysfunction despite the administration of isotonic intravenous fluid bolus >20-40 mL/kg in 1 h. Cardiovascular dysfunction was described as the presence of hypotension (<5th percentile for age or systolic BP >2 SD below normal for age) or the need for a vasoactive drug to maintain BP in the normal range or at least two of the following: unexplained metabolic acidosis (base deficit >5.0 mEq/L), increased arterial lactate (>2

times upper limit of normal), oliguria (urine output <0.5 mL/kg/h), prolonged capillary refill (>5 s), core to peripheral temperature gap >3°C.¹⁰

Measurements

Blood was collected from a peripheral vein of all neonates at the time of initial laboratory evaluation for sepsis before any treatment. In neonates with sepsis blood was sampled within the first 24 h from sepsis onset and sampling was repeated on day 3. In the control group patients, blood samples for c-reactive protein (CRP) levels, complete blood count and cultures were collected during routine sampling, HMGB1 levels were measured from waste blood samples one time. Serum HMGB-1 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) following the manufacturer's instructions (human HMGB-1 kit Cat. No. E1635Hu, Bioassay Technology Laboratory Shanghai China). The standard curve range was 0.5 ng/ml-150 ng/ml and the sensitivity was 0.24 ng/ml. After centrifugation, serum was kept at -80°C until analysis.

Clinical data and outcome measures

Clinical data were collected including prenatal, natal, and postnatal characteristics, presence of septic shock, and death. Blood gases, WBC, CRP, and culture results were also recorded. The primary outcome was a difference in serum HMGB1 concentration between septic and non-septic infants. Secondary outcomes were the association of HMGB1 with CRP and clinical outcomes.

Statistics

The statistical data was analyzed using IBM SPSS 21.0 software (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.). The normality of variable distribution was assessed by Shapiro–Wilk test. The data were presented as a mean±standard deviation (SD), median (Q1-Q3), frequency and percentage. For the normally distributed groups, the comparisons were performed with t test for two groups. Continuous variables were compared using Mann–

Whitney for nonnormal distributed data. Categorical variables were analyzed using the χ^2 test. All tests of significance were two sided. A p value of ≤ 0.05 was considered significant. The receiver operating characteristic curve (ROC) for HMGB1 values at first values was analyzed to calculate the area under the curve and the most accurate cutoff value for HMGB1.

3. Results

Fifty-three patients with sepsis (12 patients with proven sepsis and 41 patients with clinical sepsis) and 57 controls were enrolled in the study. Blood cultures were positive in 10 patients, in 2 patients both of blood and cerebrospinal fluid were positive. Causative organisms were Gram-positive in 8 patients namely *Staphylococcus aureus* (n=5), coagulase-negative *Staphylococcus* spp. (n=3) and Gram-negatives in 4 patients namely *Pseudomonas aeruginosa* (n=1), *Klebsiella* spp (n=2) and *Serratia marcescens* (n=1). The demographic characteristics of the patients are shown in Table-1. Infants with sepsis had significantly lower Apgar scores at the 5th minute (8 [4-10] vs 9 [5-10], p=0.035). There was a higher number of males among infants with sepsis compared to controls (M/F 38/15, p<0.001). The sepsis group had higher rate of respiratory distress syndrome (11 vs 7, p=0.230) and patent ductus arteriosus (9 vs 2, p=0.02) rates than controls (Table-1).

Serum HMGB1 levels were significantly higher in patients with sepsis compared to controls (35.36 ng/ml vs 22.39 ng/ml p=0.002) (Table 1 and Figure 1). Serum HMGB1 levels were higher in patients with proven sepsis compared to patients with clinical sepsis but it was not statistically significant (p=0.076). Six patients experienced septic shock, and 5 patients died as a result of sepsis. Patients with septic shock had higher HMGB1 levels compared to patients without septic shock (71.21 ng/ml vs 30.78 ng/ml p=0.002) (Figure 2). Despite non-survivors having higher HMGB1 levels compared to survivors, it wasn't statistically significant (65.29 ng/ml vs 32.24 ng/ml p=0.086). Serum HMGB1 levels decreased

significantly 3 days after diagnosis in patients without septic shock ($p=0.014$) however remained high in patients with septic shock ($p=0.465$) (Table 2). There was a positive correlation between CRP and serum HMGB1 levels ($p=0.008$, $r=0.252$).

The AUC values are reported with a 95% confidence interval. On the ROC curve

analysis HMGB1 performed with an AUC of 0.673 (95% CI 0.57 to 0.77). The best discriminative cut-off value of HMGB1 was 12.42 ng/ml for sepsis (sensitivity 81%, specificity 53%) (Figure-2). CRP had better sensitivity and specificity for the diagnosis of sepsis than HMGB1 in ROC analysis (0.971 (0.935-1.000) 95%CI) (Figure-3)

Table 1. Clinical characteristics of study groups

Parameter	Infants with sepsis (n= 53)	controls (n= 57)	p
Birth weight (gram)*	2362± 1073	2086±703	0.013
Gestation age (week)**	34 (24-40)	35 (24-40)	0.083
Gender (M/F)	38/15	22/35	<0.001
Cesarean section	31	45	0.039
5. min. Apgar score**	8 (4-10)	9 (5-10)	0.035
Antenatal steroids (n)	19	15	0.370
Postnatal age (day)**	7.5 (3-20)	7 (5-11)	0.445
Preterm premature rupture of membranes (n)	7	7	0.571
Respiratory Distress Syndrome (n)	11	7	0.230
Patent ductus arteriosus (n)	9	2	0.025
Bronchopulmonary Dysplasia (n)	5	2	0.259
Necrotising Enterocolitis (n)	3	1	0.350
Intraventricular hemorrhage (n)	2	0	0.230
Retinopathy of prematurity (n)	4	3	0.707
HMGB1 (ng/ml)*	35.36±30.0	22.39±21.1	0.002
Mortality (n)	5	0	0.018

Table 2. First and 3th day serum HMGB1 levels in infants with septic shock and without septic shock

Test Result Variable	1 st day	3 rd day	p
HMGB1 in sepsis with shock (ng/ml)*	71.64 (44.10-91.79)	81.63 (34.22-96.41)	0.465
HMGB1 in sepsis without shock (ng/ml)*	15.35 (6.16-102.63)	12.60 (7.8-84.74)	0.014

*Median (minimum maksimum)

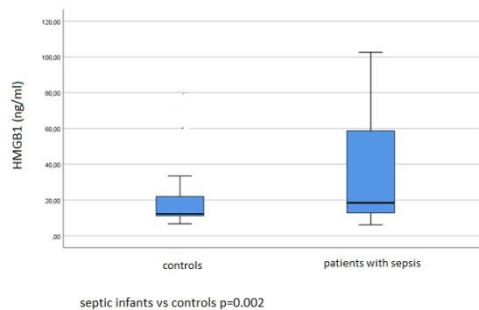


Figure 1. Box-plot of high-mobility group box-1 (HMGB1) levels in healthy controls and patients with sepsis. Central horizontal line is the median, box borders represent the interquartile range and whiskers represent the 5th and 95th percentiles.

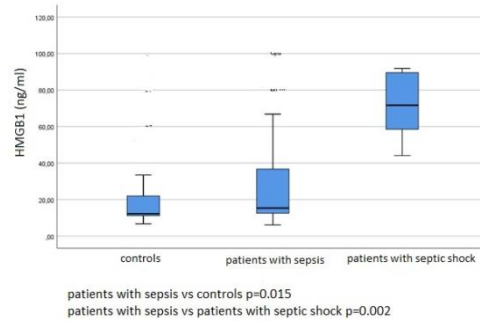


Figure 2. Box-plot of high-mobility group box-1 (HMGB1) levels in healthy controls, patients with sepsis, and septic shock. Central horizontal line is the median, box borders represent the interquartile range and whiskers represent the 5th and 95th percentiles.

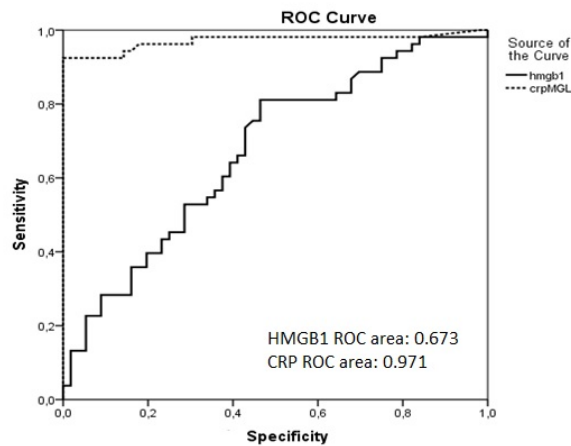


Figure 3. ROC curve analysis for HMGB1 and CRP between infants with sepsis and controls (AUC: Area under the curve)

4. Discussion

In this prospective study on neonates, our aim was to demonstrate the diagnostic performance of HMGB1 in sepsis and its association with disease severity. HMGB1, originally named amphoterin is considered an important delay-phase cytokine in sepsis.^{3,12} Wang et al.³ showed the relationship of HMGB1 with septic shock in mice models. They reported a significant increase in HMGB1 levels in cases of severe sepsis. Administration of exogenous HMGB1 to septic mice increased mortality, and administration of antibodies against HMGB1 ameliorated the clinical outcome of septic animals.³ Following this report, HMGB1 levels have been measured in several clinical cohorts to evaluate whether this protein is involved in human sepsis. The common thread in all these studies is that the patients with sepsis have higher HMGB1

levels compared to the controls.^{8,12-16} To our knowledge, this study is the first to investigate HMGB1 levels in neonatal sepsis. In agreement with Wang et al.³ we found that HMGB1 levels are significantly higher in infants with sepsis compared to controls. Although this result confirms a proinflammatory role of HMGB1 in sepsis, HMGB1 did not perform well in a ROC analysis examining its ability to identify septic infants, achieving an AUC of only 0.67 on day 1. The ability to identify patients with sepsis, CRP performed better with an AUC of 0.97. Non-survivors had higher HMGB1 levels than survivors, although the difference was not statistically significant. This could be explained by the small number of patients who died. The most striking result of our study was that while the HMGB1 level decreased in patients without septic

shock on day 3, it remained high in patients with septic shock. These results were like those obtained by Gibot et al.¹⁷ at investigate plasma HMGB1 concentration during septic shock. In this study HMGB1 concentration tended to display peak on day-3 in septic shock non-survivors, while survivors showed decreased after day-1. In another study by Karakike et al.¹⁸ was assessed the impact of HMGB1 kinetics on mortality in adult patients. Serial measurements revealed that delayed and persistent HMGB1 release were associated with a worse prognosis, especially in patients with underlying chronic inflammatory conditions. Angus et al.¹³ confirmed that HMGB1 levels are frequently elevated in patients with severe sepsis and is higher in non-survivors. They observed an increase in HMGB1 levels over time in non-survivors. Early diagnosis of systemic infection and sepsis can be challenging due to the variability and inconsistency of clinical indicators, which lack uniformity and specificity. In some cases, sepsis can progress to severe sepsis or septic shock. Better diagnostic, prognostic, and immunological molecular markers are needed for the detection of infection and the degree of inflammation. Based on our findings, we hypothesize that serial HMGB1 measurements in neonatal sepsis may serve as a prognostic indicator rather than a diagnostic marker.

In our study, the rate of patients with preterm rupture of membranes was equal in both groups. Nevertheless, because we did not assess amniotic fluid for infection or inflammation in our study, we cannot make any comments regarding the potential impact of preterm rupture of membranes on postnatal HMGB1 levels.

HMGB1 levels can be measured by ELISA or blotting methods. HMGB1 levels assessed by ELISA are much lower compared to those measured by blotting methods.^{3,7,13} In the present study, we used ELISA to determine the serum concentration of HMGB1 and observed higher levels compared to adult studies. Gaini et al.¹⁴ reported median HMGB1 levels of 4.3 ng/ml in the sepsis group, 6.7 ng/ml in the severe sepsis group, and 4.8 ng/ml in septic shock. A study by

Yasuda et al.¹⁹ evaluating the contribution of serum HMGB1 levels in patients with severe acute pancreatitis observed mean HMGB1 levels in patients of 5.4 ± 1.3 ng/ml. In another study, the median HMGB1 level in Burkholderia pseudomallei sepsis was 11.1 ng/ml.²⁰ Only few studies in the literature have investigated HMGB1 levels in neonate patients. HMGB1 levels were measured by the ELISA method in both studies. In the study by Tang et al.²¹ patients with neonatal hypoxia-induced persistent pulmonary hypertension had HMGB1 levels of 33.19 ± 9.45 ng/ml. The other study on neonates has evaluated the relationship between the intensity of fetal inflammation and HMGB1 levels at birth.²² Median HMGB1 levels in the amniotic fluid were 21.4, 15.9, and 21.2 ng/ml in absent, mild and severe inflammation respectively. The Nakamura et al.²³ study established a reference range for neonatal HMGB1 levels (2.0-35.3 ng/ml).

HMGB1 levels obtained in these studies were much higher values than adult studies as in the present study. The profile of pro- and anti-inflammatory cytokines, in neonate infants is complex and not fully understood. Elevated HMGB1 levels in neonates could be associated with stress-induced inflammation due to birth and/or an overproduction of proinflammatory cytokines in response to infection.²²⁻²⁶

Little is known about the cytokine levels in non-infected neonate infants both preterm and term neonates. In a study investigating immunological biomarker concentrations in cord blood, 12 biomarkers (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, sIL-6ra, sTNF-RI, TNF, and TREM-1) were shown to be higher in preterm neonates compared to term, but IL-1b and IL-18 were lower.²⁷ The main limitation of the present study is the lack of data on HMGB1 levels in the first weeks of life in neonates and the impact of gestational age on HMGB1. In addition, the study group was not homogeneous due to the enrollment of both term and preterm infants and also early and late neonatal sepsis cases. More meaningful results can be achieved with a specific group of sepsis patients, and interpretation of the

results should consider the progression of HMGB1 levels in the first weeks of life. More research using sequential measurements such as those in the early weeks of life and in neonates of varying gestational ages, is required to determine HMGB1 levels.

In summary, we have demonstrated elevated HMGB1 levels in neonatal sepsis.

Furthermore, HMGB1 levels were higher in infants with more severe diseases presenting as septic shock. Increased serum concentration provides evidence of a proinflammatory role for HMGB1 in sepsis. Additional research with a more homogeneous study group and a larger sample size is needed to better understand the role of HMGB1 in patients with sepsis and organ dysfunction.

REFERENCES

1. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, et al. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ.* 2015; 93:19.
2. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, et al. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):36-44.
3. Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999;285:248-251.
4. Yang H, Wang H, Czura CJ, et al. The cytokine activity of HMGB1. *J Leukoc Biol* 2005;78:1-8
5. Yang H, Wang H, Tracey KJ. HMG-1 rediscovered as a cytokine. *Shock.* 2001;15:247-253.
6. Andersson U, Wang H, Palmblad K, et al. High Mobility Group 1 Protein (HMG-1) Stimulates Proinflammatory Cytokine Synthesis in Human Monocytes. *J Exp Med.* 2000;192:565-570.
7. Sundén-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine.* 2005;33(3):564-573.
8. Karlsson S, Pettila V, Tenhunen J, et al. HMGB1 as a predictor of organ dysfunction and outcome in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2008;4:1046-1053.
9. European Medicines Agency (EMA). Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis London: 2010. [updated 8 June 2010]. Available at: www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-expert-meeting-neonatal-paediatricsepsis_en.pdf
10. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2-8.
11. Parkkinen J, Raulo E, Merenmies J, et al. Amphoterin, the 30- kDa protein in a family of HMG1-type polypeptides. Enhanced expression in transformed cells, leading edge localization, and interactions with plasminogen activation. *J Biol Chem.* 1993;268:19726-19738
12. Huang LF, Yao YM, Dong N, et al. Association of highmobility group box-1 protein levels with sepsis and outcome of severelyburned patients. *Cytokine.* 2011;53:29-34.
13. Angus DC, Yang L, Kong L, et al. Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. *Critical care medicine.* 2007;35(4):1061-1067.
14. Gaini S, Pedersen S, Koldkjaer O, et al. High mobility group box-1 protein in patients with suspected community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care.* 2007;11(2):1-10.
15. Xin K, Sun J, Liu P, et al. Expression and significance of HMGB1 in patients with sepsis and effects on prognosis. *All Life.* 2020;13(1):164-170.
16. Gaini S, Koldkjaer OG, Moller HJ, et al. A comparison of highmobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *Crit Care.* 2007;11(4)1-10.
17. Gibot S, Massin F, Cravoisy A, et al. High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock. *Intensive Care Med.* 2007;33(8) 1347-1353.
18. Karakike E, Adami ME, Lada M, et al. Late peaks of HMGB1 and sepsis outcome: evidence for synergy with chronic inflammatory disorders. *Shock.* 2019;52:334-339.
19. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, et al. Significant increase of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 levels in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2006;33:359-363.
20. Charoensup J, Sermswan RW, Paeyao A, et al. High HMGB1 level is associated with poor outcome of septicemic melioidosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2016;2:111-116.

21. Tang Z, Jiang M, Ou-Yang Z, et al. High mobility group box 1 protein (HMGB1) as biomarker in hypoxia-induced persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical and in vivo pilot study. *Int J Med SCI*. 2019; 16:1123-1131
22. Baumbusch MA, Buhimschi CS, Oliver EA, Zhao G, Thung S, Rood K, Buhimschi IA. High Mobility Group-Box 1 (HMGB1) levels are increased in amniotic fluid of women with intra-amniotic inflammation-determined preterm birth, and the source may be the damaged fetal membranes. *Cytokine*. 2016 ;81:82-7.
23. Nakamura T, Yamada S, Yoshioka T. Measurement of plasma concentration of high mobility group box1 (HMGB1) in early neonates and evaluation of its usefulness. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1-2):237-9.
24. Hebra A, Strange P, Egbert JM, et al. Intracellular cytokine production by fetal and adult monocytes. *J Pediatr Surg*. 2001;36(9):1321-1326.
25. Schultz C, Rott C, Temming P, et al. Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and preterm infants. *Pediatr Res*. 2002;51:317-322.
26. Dembinski J, Behrendt D, Reinsberg J, Bartmann P. Endotoxin-stimulated production of IL-6 and IL-8 is increased in short-term cultures of whole blood from healthy term neonates. *Cytokine*. 2002;18(2):116-119.
27. Matoba N, Yu Y, Mestan K, et al. Differential patterns of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. *Pediatrics*. 2009;123(5):1320-1328.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 13, Date: 30.03.2017).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Medical Practices: TBK, DG, ÖA, ÖSO, ANT. Design: ÖA, ANT. Data Collection or Processing: TBK, DG. Analysis or Interpretation: ÖA, ÖSO. Literature Search: TBK. Writing: TBK, DG, ÖA, ÖSO, ANT.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

The Spectrum of Dystrophin Gene Deletions and Duplications in a Cohort of Patients with Duchenne/Becker Muscular Dystrophy in Türkiye
Türkiye'de Duchenne/Becker Musküler Distrofisi Kohortunda Distrofin Gen Delesyonları ve Duplikasyonlarının Dağılımı

Fatma Nihal Öztürk, Pelin Özyavuz Çubuk, Tuğba Akın Duman

Department of Medical Genetics, Istanbul Haseki Research and Training Hospital, Istanbul, Türkiye

Abstract: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is the most prevalent muscle disease in children, and unfortunately, currently there are no effective treatments for either DMD or Becker Muscular Dystrophy (BMD). Nevertheless, targeted gene therapy treatments have recently emerged, and genetic diagnoses is now the basis of treatment. In addition, genetic and prenatal diagnosis have significantly reduced the incidence rates of these diseases. The aim of this study was to identify the most common deletion and duplication regions in the Turkish population using the Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) method, as well as to determine the suitability of patients for current treatments and identify new treatment target regions based on the findings. In clinical practice, data from 103 patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy who have been identified with the deletion/duplication using the Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) method, as well as 35 participants carrying the deletion/duplication for these diseases, were analyzed. The aim was to detect the most common deletion/duplication regions of the Dystrophin gene in the Turkish population. The majority of patients had deletions (89.9% in males and 75% in females), while a smaller percentage had duplications. The most common deletions occurred in exons 50 and 49, while the most common duplication was in exon 7. The deletions in exons 45-52 accounted for over half of all deletions, and most deletions involved 5 or less exons. The longest deletions involved 30 exons and were found in 2 patients. The findings of this research have provided valuable insights into the prevalence of deletions and duplications in the dystrophin gene among individuals in our population. The results indicate that a significant proportion of patients may be eligible for treatments that are not yet widely available. This study highlights the critical role of population-specific data in advancing the field of dystrophin gene-based therapies.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy, Becker Muscular Dystrophy, dystrophin, deletion, duplication

Özet: Duchenne Musküler Distrofi(DMD) ve Becker Musküler Distrofi(BMD), çocuklarda en sık görülen kas hastalıklarıdır. DMD ve BMD için kesin bir tedavi bulunmamakla birlikte, son zamanlarda hedefe yönelik gen tedavileri ortaya çıkmış ve bu tedavilerin temel genetik tanıya dayanmaktadır. Genetik testlerin yaygın olarak kullanımı ve özellikle prenatal dönemde yapılan genetik testler hastalıkların insidanslarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu çalışmada uygun maliyetli ve verimli tanı yöntemi olan multiplex ligasyona bağımlı prob amplifikasyon teknolojisi (MLPA) kullanılarak Türk popülasyonunda en sık görülen delesyon ve duplikasyon bölgelerinin tespit edilmesinin yanı sıra hastaların mevcut tedavilere uygunluğunun belirlenmesi ve buna göre yeni tedavi hedef bölgelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Klinik olarak Duchenne ve Becker musküler distrofisi olan ve Multipleks Ligaz bağımlı Prob Amplifikasyonu (MLPA) yöntemi ile delesyon/duplikasyon tespit edilmiş olan 103 hasta ve bu hastalıklar için delesyon/duplikasyon taşıyıcısı olan 35 katılımcının verileri analiz edildi. Türkiye popülasyonunda en sık görülen Distrofin gen delesyon/duplikasyon bölgelerinin tespit edilmesi amaçlandı. Hastaların çoğunda delesyon (erkeklerde %89,9 ve kadınlarda %75), daha küçük bir oranda ise duplikasyon saptandı. En yaygın delesyonlar ekzon 50 ve 49'da olurken, en yaygın duplikasyon 7. ekzonda görüldü. Ekzon 45-52'yi içeren delesyonlar, tüm delesyonların yarısından fazlasını oluşturuyordu ve çoğu delesyon 5 veya daha az ekzon içeriyordu. En uzun delesyonlar 30 ekzon içeriyordu ve 2 hastada bulundu. Bu araştırma ile Türk popülasyonunda bireyler arasında distrofin genindeki delesyonların ve duplikasyonların yaygınlığına ilişkin değerli bilgiler elde edilmiştir. Sonuçlar, hastaların önemli bir bölümünün henüz yaygın olarak uygulanmayan tedaviler için uygun olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada, popülasyona özgü spesifik mutasyon tiplerini belirlemenin, distrofinopatiler için geliştirilen genetik temelli tedavilerin ilerlemesindeki kritik rolü vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Duchenne kas distrofisi, Becker kas distrofisi, distrofin, delesyon, duplikasyon

ORCID ID of the authors: FNÖ. [0000-0002-9691-5736](https://orcid.org/0000-0002-9691-5736), PÖÇ. [0000-0002-8951-7959](https://orcid.org/0000-0002-8951-7959), TAD. [0000-0003-2345-4382](https://orcid.org/0000-0003-2345-4382)

Received 21.06.2023

Accepted 20.10.2023

Online published 24.10.2023

Correspondence: Fatma Nihal ÖZTÜRK – Department of Medical Genetics, Istanbul Haseki Education and Training Hospital, Istanbul, Türkiye
e-mail : drnihaldilek@gmail.com

Ozturk FN, Ozyavuz Cubuk P, Akın Duman T, The Spectrum of Dystrophin Gene Deletions and Duplications in a Cohort of Patients with Duchenne/Becker Muscular Dystrophy in Türkiye, Osmangazi Journal of Medicine, 2024;46(1):9-16

Doi: 10.20515/otd.1317452

1. Introduction

Duchenne and Becker muscular dystrophies (DMD/BMD) are neuromuscular diseases caused by mutations in the dystrophin (DMD) gene on the Xp21.2 region. DMD is the more common form, with a prevalence of 1 in 3,500-5,000 live male births (1). BMD is a milder form of DMD, and its incidence is 1 in 18,518 male births. The mean age at diagnosis of DMD is around 4.5-5 years, and it takes about 2 years to receive a diagnosis after the presentation of clinical findings (2). DMD manifests as a balance disorder, difficulty in standing up, difficulty walking, and eventually, loss of walking ability. DMD patients typically lose the ability to walk at an average age of 10 years (3). BMD generally occurs at a later age compared to DMD, typically between 5 and 15 years old, and the severity or progression of the disease varies among patients (4). In addition to the limitation of movement, DMD patients experience weakened respiratory and cardiac muscles, significantly shortening their life expectancy and reducing their quality of life (5). Variability in the amount of fibro-fatty replacement in dystrophic muscle can be detected in biopsies, and different mutations in the dystrophin gene can lead to this situation (5,6). The dystrophin gene, located at Xp21.2, is the largest known gene and contains 79 exons spanning over 2500 kilo bases of genomic DNA (7). The mutations in this gene lead to two types of muscular dystrophy depending on the preservation or disruption of the translational reading frame: severe DMD due to out-of-frame mutations causing loss of protein function, or a milder form of muscular dystrophy known as Becker muscular dystrophy, which occurs due to mutations that preserve the frame, resulting in a decrease in the quantity and/or size of the dystrophin protein(3).

The multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method, widely used in the molecular diagnosis of DMD, detects quantitative changes (8). These technologies have facilitated the detection of deletions and repeats in various diseases, including DMD/BMD (8). By individually testing all 79 exons of the DMD gene, the application of these techniques confirmed the presence of previously detected deletions and a significant number of new deletions (up to 5%) and repeats (5-8%) (5). The most common molecular defect in the DMD gene is the deletion of one or more exons (65%), although duplications (6-10%), small mutations (10%), and other smaller rearrangements are also observed (4). There is a wide range of mutations in DMD, with nearly all patients having unique mutations, and approximately one in three mutations being de novo (9).

The aim of this study is to analyze the most common deletions/duplications in the dystrophin gene in the Turkish population and contribute to the development of treatments.

2. Materials and Methods

In this study, we analyzed the results of 138 participants in whom deletions or duplications had been identified between January 1, 2017, and November 31, 2021. The study group consisted of 103 unrelated patients with DMD/BMD and 35 carriers. Patients were referred for elevated CK levels, low effort capacity, Gower's sign and, muscle weakness to Medical Genetics Clinic of Haseki Training and Research Hospital were included in this study. Four of the patients were female, and they had elevated CK levels. Carriers were mothers or sisters of DMD/BMD patients analyzed for MLPA in another laboratory, so the mutations

observed in carriers were also included in the mutation frequency ratio. Although the age distribution varies, the average age of patients was calculated as 6.1. We performed mutation analysis in the dystrophin gene using the Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) method. Written informed consent was obtained from each participant. The study was approved by the ethical committee under protocol no: 32-2022 (dated April 20, 2022).

Blood samples (4 ml) were collected from the participants, and genomic DNA was extracted from EDTA-treated peripheral blood samples using a spin column method with the DNA isolation kit (PureLink® Genomic DNA Kits) following the manufacturer's instructions. The DNA samples were stored at -20°C until further use. MLPA was performed using SALSA MLPA Probemixes P034-B2 DMD-1 & P035-B1 DMD-2 (MRC-Holland, Amsterdam, The Netherlands) according to the manufacturer's protocol. Amplification products were analyzed by capillary electrophoresis on an ABI 3130 genetic analyzer (Thermo Fisher Scientific, MA, USA). The data were analyzed using Genemapper 4.0 and Coffalyser.net software. Dystrophin gene sequence analysis was performed using an APPLIED 3730 DNA Analyzer (48-capillary) automated DNA sequencer following the manufacturer's protocol. The raw sequence data were analyzed using the CHROMAS analysis program.

Statistical analysis: Statistical data analysis was performed using Microsoft Excel and general percentage calculation tools were used, apart from these, statistical analysis program was not used.

3. Results

In this study, we analyzed the MLPA results of 103 patients with DMD/BMD and 35 carriers for DMD/BMD. Among

the patients, four were females who exhibited elevated creatine kinase (CK) levels and mild clinical findings. The carriers did not show any clinical findings. The average age of diagnosis for the patients was 6.1 years. These patients exhibited muscle weakness, developmental milestones retardation, elevated CK levels, Gowers' sign, and hypertrophic gastrocnemius.

Deletion was detected in 89 out of 99 male patients (89.9%), while duplication was detected in 10 out of 99 male patients (10.1%). Among the female patients, three out of four mutations were deletions (75%), and one of them was a duplication (25%). Deletions were detected in 31 out of 35 carriers (89%), while duplications were detected in four out of 35 carriers (11%). The distribution of deletions and duplications in the dystrophin gene is presented in Figure 1 and Figure 2. The most common deletions were observed in exon 50 (42/514), followed by exon 49 (28/514). Deletions of exons 45-52 accounted for 52% of all deletions and were the most common type. The most common duplication observed in the patients was a duplication of exon 7. When examining the exon contents of the deletions and duplications in the patients, it was found that 64% (58/90) of the deletions involved the deletion of 5 or fewer exons. The longest deletions encompassed 30 exons in 2 patients and the deleted exons were between exons 13-42 and 10-39. 57% (8/14) of all duplications consisted of copies of 5 or fewer exons. The largest duplication involved exons 45-67 and encompassed 23 exons. In this study, deletions or duplications associated with all exons were identified in patients and carriers. The exons affected by deletions and duplications are summarized in Table 1. In one male patient with high CK levels, the copy number ratio in exon 64 was found to be 0.5 in the MLPA test, the

other exons' copy number ratios were normal. This result was not a classic deletion image in MLPA. The test was repeated twice and the results were consistent, so the DMD gene was sequenced using the Sanger method. A hemizygous missense mutation, c.9338G>A (p.Arg3113Gln) (NM_004006.3), was identified in the

exon 64 of the gene (Figure 3). Segregation analysis revealed that the mother was heterozygous for this mutation and did not exhibit any clinical findings. Consequently, it was hypothesized that because this region was within the MLPA probe binding site, the probe could not bind, thus appearing as heterozygous.

Table 1. Deletions and duplications according to the number of exons they contain

No. of exons involved	Exons deleted
1(n=21)	Ex5 (n = 1), Ex16 (n = 1), Ex17 (n = 1), Ex19 (n = 1), Ex40 (n = 1), Ex43 (n = 2), Ex44 (n = 4), Ex45 (n = 4), Ex48 (n = 1), Ex50 (n = 1), Ex51 (n = 3), Ex53 (n = 1), Ex56 (n = 1), Ex64(n = 1)
2(n=8)	Ex7-8(n = 1), Ex8-9 (n = 1), Ex46-47 (n = 1), Ex49-50 (n = 4), Ex51-52(n = 1)
3(n=16)	Ex41-43(n = 1), Ex45-47 (n = 7), Ex46-48 (n = 1), Ex48-50 (n = 4), Ex50-52(n = 4)
4(n=8)	Ex27-30(n = 1), Ex45-48 (n = 3), Ex48-51 (n = 1) , Ex52-55(n = 1)
5(n=5)	Ex3-7(n = 1), Ex45-49 (n = 1), Ex46-50(n = 2), Ex48-52 (n = 1)
6(n=9)	Ex21-26(n = 2), Ex45-50 (n = 5), Ex46-51 (n = 1), Ex49-54(n = 1)
7(n=4)	Ex45-51(n = 1), Ex47-53 (n = 2), Ex48-54 (n = 1)
8(n=5)	Ex44-51(n = 1), Ex45-52 (n = 3), Ex46-53 (n = 1)
9(n=4)	Ex45-55 (n = 4)
10(n=4)	Ex3-12 (n = 1), Ex42-51(n = 1), Ex46-55 (n = 2)
11(n=2)	Ex45-55 (n = 2)
14(n=1)	Ex2-15 (n = 1)
18(n=1)	Ex4-21 (n = 1)
25(n=1)	Ex18-43 (n = 1)
30(n=1)	Ex13-42 (n = 1), Ex10-39 (n = 1)
No. of exons involved	Exons duplicated
1(n=3)	Ex25 (n = 1), Ex45(n = 1), Ex51 (n = 1)
2(n=1)	Ex18-19 (n = 1)
3(n=1)	Ex7-9 (n = 1)
5(n=3)	Ex3-7(n = 2), Ex12-16 (n = 1)
7(n=2)	Ex1-7(n = 1), Ex11-17 (n = 1)
12(n=1)	Ex8-19 (n = 1)
14(n=1)	Ex61-74 (n = 1)
17 (n=1)	Ex63-79 (n = 1)
23(n=1)	Ex45-67 (n = 1)

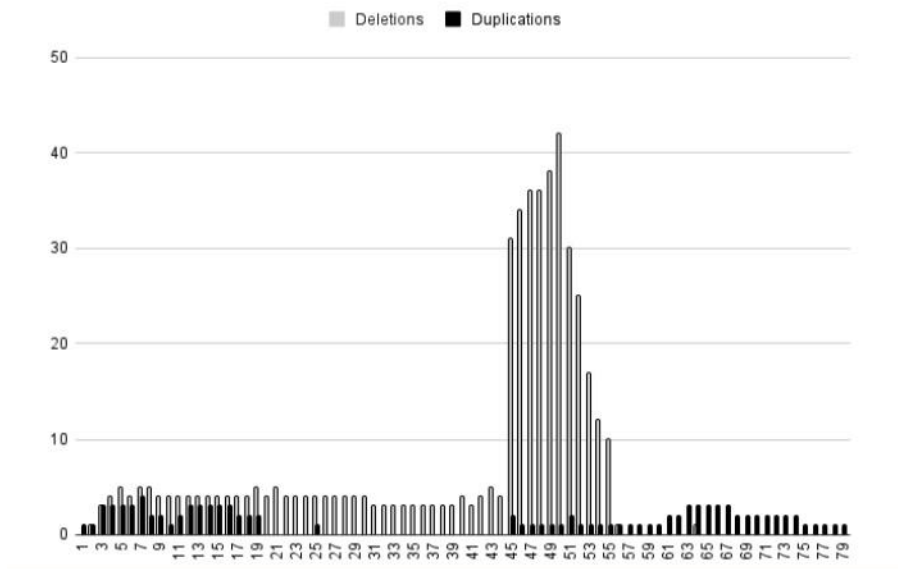


Figure 1. Distribution of deletions and duplications in dystrophin gene in probands (duplications:filled bars, deletions: unfilled bars)

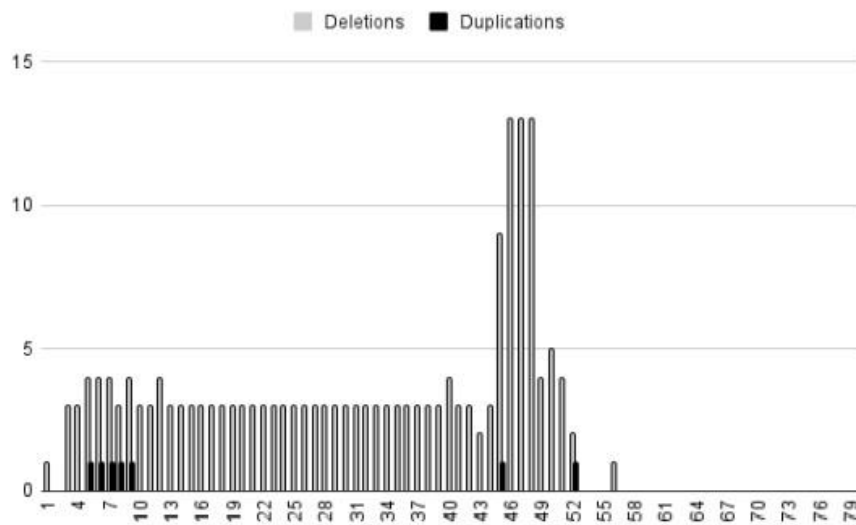


Figure 2. Distribution of deletions and duplications in dystrophin gene in carriers (duplications:filled bars, deletions: unfilled bars)



Figure 3. Image of MLPA analysis of the male patient with high CK levels. Sanger sequencing revealed the *c.9338G>A* (*p.Arg3113Gln*) (in exon 64) variant in this patient.

4. Discussion

Numerous studies have demonstrated the usefulness of MLPA in quantitatively detecting mutations in the DMD gene, including deletions, duplications, and female carriers (10). In line with previous studies, our analysis revealed that 88.9% (88/99) of male patients had deletions, while 11.1% (11/99) had duplications, and 100% (4/4) of female patients had deletions (4). The most frequent deletions occurred in exons 45-55, in accordance with the literature. Hotspot regions in the DMD gene, such as exons 2-20 and 44-53, have been identified in previous studies in Turkish as well as other populations (11). Higher numbers of repetitive sequences in introns have been associated with an increased frequency of breakpoints and mutations, as reported in previous studies (10). Exon 45 was the most commonly affected exon in single-exon mutations, while exons 44 and 45 were the most common in single-exon deletions. Single-exon deletions were detected in 22.4% (24/107) of patients, which is lower than the findings of previous studies (12, 13). The most frequently deleted exon within the regions of multiple exon deletions was exon 51, consistent with previous studies (10). No deletions were detected in exons 1 and exons 57-79. The most common duplication involved exon 7, whereas a previous study conducted in Türkiye

reported that the most common duplication occurred in exons 5-6 (14). Exon 2 duplication was frequently observed in previous studies (14,15). The location of duplications was predominantly proximal, with less frequent distal duplications, which is consistent with the existing literature.

Among the 90 patients with deletions or duplications, 64% (58/90) had deletions or duplications involving 5 or fewer exons. The longest deletions occurred in 2 patients and encompassed 30 exons, located between exons 10-39 and 13-42. Out of all the duplications, 57% (8/14) consisted of duplications involving 5 or fewer exons. The largest duplication involved exons 45-67, spanning a total of 23 exons. Deletions or duplications were detected in all exons of the patients and carriers included in the study. The distribution of deletions and duplications in introns varied, with intron 44 having the most initial breakpoints and intron 50 having the most frequent end breakpoints. However, no start or end breakpoints were found in introns 13, 14, 22, 23, 27-29, 31-38, 40, and 57-59, as well as 68-73 and 75-78, regardless of deletion or duplication. These findings may differ from the data reported in the literature. The clustering of breakpoints has been

associated with the formation of hotspot deletion points, and previous studies have suggested a relationship between repetitive sequences in introns and breakpoints (16). An increased number of repetitive sequences has been reported to result in more breakpoints and a higher incidence of mutations. Understanding the frequencies of breakpoints is crucial for treatment development.

The number of studies on DMD treatment is increasing rapidly. Exon skipping therapy, which has gained prominence recently, aims to partially restore dystrophin production to create a milder phenotype in patients with impaired synthesis. Restoring the disrupted reading frame in the DMD gene can induce functional dystrophin production. Exon skipping therapy is mutation-specific, and each patient carries different mutations. However, approximately 70% of all patients, including two-thirds of our patients, have one or more exon deletions clustered between exon 45 and exon 55 (while each mutation has unique intronic breakpoints) (9). Therefore, skipping certain exons could be applicable to a large proportion of patients (17). Several antisense phosphodiarnidate morpholino oligomers, such as Eteplirsen (Exon 51, Sarepta Therapeutics), Golodirsen (Exon 53, Sarepta Therapeutics), Casimersen (Exon 45, Sarepta Therapeutics), and Viltolarsen (Exon 53, NS Pharma), have been approved by the FDA as exon skipping therapeutics for the treatment of DMD. Confirmatory clinical trials for these therapies are currently underway(18). In addition to these molecules, many more are under development, targeting various DMD exons

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/NBK584230/>)(19). Eteplirsen has shown efficacy in 14% of patients, golodirsen in 10% of patients, and casimersen in 9% of patients

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/NBK584230/>)(19). Consequently, 33% (35) of our patients were deemed suitable for exon skipping treatment.

In a male patient with a copy number of 0.5 in exon 64 of the DMD gene, as detected by MLPA, Sanger sequencing revealed the c.9338G>A (p.Arg3113Gln) variant. This missense mutation had previously been associated with elevated creatine kinase levels (20). While the MLPA method cannot detect point mutations and small deletions, it may fail to detect certain mutations if the MLPA probe does not bind to the splice region, as observed in this patient. MLPA can diagnose DMD in approximately 75% of cases, while other molecular diagnostic methods are used in the remaining 25% (21). If MLPA fails to provide a diagnosis in patients with clinically suspected DMD/BMD, additional methods such as microarray, Sanger sequencing, and next-generation sequencing should be employed (4,21).

5. Conclusions

Advancements in technology have led to significant progress in the diagnosis of DMD through comprehensive molecular tests capable of identifying different types of mutations (deletions/duplications, point mutations, and deep intronic events). The utilization of comparative genomic hybridization (CGH) and next-generation sequencing (NGS) enables earlier and more effective intervention for patients. Discovering safe and effective molecules for the treatment of DMD remains challenging. Currently, corticosteroids are the only available treatment, although they do not provide a definitive cure. Understanding the pathophysiological mechanisms of dystrophin, developing new molecules, and utilizing nanomaterials for their delivery hold promise for DMD treatment. Knowledge

of the mutation distribution frequencies in the patient population aids in guiding research. In this study, we determined the distribution of the most frequently

detected mutations in Turkish patients with DMD/BMD and identified the number of patients suitable for treatment.

REFERENCES

- Mah, J. K., Korngut L., Dykeman, J., Day, L., Pringsheim, T., Jette, N., A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(4):482-91.
- Moat, S. J., Bradley, D.M., Salmon, R., Clarke, A., Hartley, L., Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet.* 2013;21(10):1049-53.
- Bladen, C.L., Salgado, D., Monges, S., et al., The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat.* 2015;36(4):395-402.
- Falzarano, M. S., Scotton, C., Passarelli, C., Ferlini, A., Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Molecules.* 2015;20(10):18168-18184.
- Sheikh, O., Yokota, T., Developing DMD therapeutics: a review of the effectiveness of small molecules, stop-codon readthrough, dystrophin gene replacement, and exon-skipping therapies. *Expert Opin Investig Drugs.* 2021;30(2):167-176.
- Barthelemy, F., Woods, J. D., Nieves-Rodriguez S, et al. A well-tolerated core needle muscle biopsy process suitable for children and adults. *Muscle Nerve.* 2020;62(4):688-698.
- Okubo, M., Minami, N., Goto, K., et al. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations [published correction appears in *J Hum Genet.* 2017 Oct;62(10):931-933]. *J Hum Genet.* 2016;61(4):483-489.
- White, S. J., Aartsma-Rus, A., Flanigan, K. M., et al., Duplications in the DMD gene. *Hum Mutat.* 2006;27(9):938-945.
- Aartsma-Rus, A., Van Deutekom, J. C., Fokkema, I. F., Van Ommen, G. J., Den Dunnen, J.T., Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve.* 2006;34(2):135-144.
- Yang, J., Li, S.Y., Li, Y.Q., et al., MLPA-based genotype-phenotype analysis in 1053 Chinese patients with DMD/BMD. *BMC Med Genet.* 2013;14:29.
- Onengüt, S., Kavaslar, G. N., Battaloğlu, E., et al., Deletion pattern in the dystrophin gene in Turks and a comparison with Europeans and Indians. *Ann Hum Genet.* 2000;64(Pt 1):33-40.
- Dama, T., Chheda, P., Limaye, S., Pande, S., Vinarkar, S., Evaluation of Single Exon Deletions in DMD/BMD: Technical and Analytical Concerns. *Neurol India.* 2022;70(4):1615-1617.
- Kim, M. J., Cho, S. I., Chae, J. H., et al., Pitfalls of Multiple Ligation-Dependent Probe Amplifications in Detecting DMD Exon Deletions or Duplications. *J Mol Diagn.* 2016;18(2):253-259.
- Bektaş, G. , Başkent, G. , Ulak Özkan, M. , Pembegül Yıldız, E. , Aydınlı, N. , Çalışkan, M., et al., The Genotype-Phenotype Correlation in Children with Duchenne Muscular Dystrophy: Single Center Experience. *Turkish Journal of Pediatric Disease.* 2020;14: 518-521.
- Çavdarlı, B., Köken, Ö., Ceylan, A. C., Semerci, C. N., Topaloğlu, H., Genetic Landscape of Dystrophin Gene Deletions and Duplications From Turkey: A Single Center Experience. *Turkish Journal of Pediatric Disease.* 15(4): 319-324.
- Yang, J., Li, S. Y., Li, Y. Q., et al., MLPA-based genotype-phenotype analysis in 1053 Chinese patients with DMD/BMD. *BMC Med Genet.* 2013;14:29. Published 2013 Mar 1.
- van Ommen, G. J., van Deutekom, J., Aartsma-Rus, A., The therapeutic potential of antisense-mediated exon skipping. *Curr Opin Mol Ther.* 2008;10(2):140-149.
- Filonova, G., Aartsma-Rus, A., Next steps for the optimization of exon therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther.* 2023;23(2):133-143.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/NBK584230/>
- Wang, L., Xu, M., Li, H., et al., Genotypes and Phenotypes of DMD Small Mutations in Chinese Patients With Dystrophinopathies. *Front Genet.* 2019;10:114. Published 2019 Feb 18.
- Toksoy, G., Durmus, H., Aghayev, A., et al., Mutation spectrum of 260 dystrophinopathy patients from Turkey and important highlights for genetic counseling. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(8):601-613.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Haseki Training and Research Hospital Clinical Research Ethical Committee (Decision no:32/2022, Date: 20.04.2022).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: "Concept: FNÖ. Design: FNÖ, PÖÇ. Data Collection or Processing: FNÖ, PÖÇ, TAD. Analysis or Interpretation: FNÖ, TAD. Literature Search: FNÖ. Writing:FNÖ."

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Does Food Elimination Based on Immunoglobulin G Antibodies Diminish Tension-Type Headache? A Randomised Cross - Over Study
İmmünoglobulin G Antikorlarına Dayalı Gıda Eliminasyonu Gerilim Tipi Baş Ağrısını Azaltır Mı? –Randomize Çapraz Çalışma

¹Fatma Nazlı Durmaz Çelik, ²Hüseyin Özden Şener

¹Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Eskisehir, Türkiye
²Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Türkiye

Abstract: The aim was to evaluate if foods, against which patient has IgG antibodies, trigger tension type headache (TTH). 22 patients (8 male, 14 female; 8 chronic TTH, 14 frequent episodic TTH) were recruited. The study had four periods: cooperation, provocation, free diet month and elimination were determined. At the cooperation period patients' cooperation abilities were checked. All patients were screened for 271 different antibodies against foods using Imupro300. Thus a list of food sensitivity was described for each patient. In provocation period, those detected foods were added to diet. In elimination period, those foods were eliminated from the diet with false foods added. In free diet month, there were no restrictions. Patients recorded the number of the days with headache as well as headache frequency, severity and duration and analgesic intake. These headache features in cooperation, provocation and elimination periods were compared. In the elimination period there was a significant decrease in the number of days with headache, headache frequency and duration in all patients. A significant increase in these three features were observed in the provocation period. In chronic TTH patients, only the number of the days with headache significantly increased in provocation period. IgG antibodies against foods may have a role in TTH. Number of days with headache, headache frequency and duration can be decreased by eliminating related foods from the diet, and this can be a part of the treatment. IgG antibodies against foods may be one of the pathophysiological mechanisms triggering TTH.

Keywords: Tension type headache, IgG, Food allergy

Özet: Bu çalışmanın amacı, hastada IgG antikorlu bulunan besinlerin gerilim tipi baş ağrısını (GTBA) tetikleyip tetiklemediğini değerlendirmektir. Toplam 22 hasta (8 erkek, 14 kadın; 8 kronik GTBA, 14 sık epizodik GTBA) çalışmaya alındı. Çalışmanın dört dönemi vardı: kooperasyon, provokasyon, serbest dönem ve eliminasyon dönemi. Kooperasyon döneminde hastaların kooperasyon yetenekleri kontrol edildi. Tüm hastalar, Imupro300 kullanılarak gıdalara karşı 271 farklı antikor açısından tarandı ve her hasta için bir besin duyarlılığı listesi tanımlandı. Provokasyon döneminde tespit edilen besinler diyeteye eklendi. Eliminasyon döneminde hastanın antikorlu olmayan besinler diyeteye eklenerek alerjik besinler diyetten çıkarıldı. Serbest diyet ayında herhangi bir kısıtlama yoktu. Hastalar baş ağrısının olduğu gün sayısını, baş ağrısının sıklığını, şiddetini ve süresini ve analjezik alımını kaydetti. Kooperasyon, provokasyon ve eliminasyon dönemlerindeki bu baş ağrısı özellikleri karşılaştırıldı. Eliminasyon periyodunda tüm hastalarda baş ağrısı olan gün sayısında, baş ağrısı sıklığında ve süresinde anlamlı azalma oldu. Provokasyon döneminde bu üç özellikte de önemli bir artış gözlemlendi. Kronik GTBA hastalarında provokasyon döneminde sadece baş ağrısı olan gün sayısı anlamlı olarak arttı. Gıdalara karşı IgG antikorlarının GTBA'da rolü olabilir. İlgili besinlerin diyetten çıkarılmasıyla baş ağrılı gün sayısı, baş ağrısı sıklığı ve süresi azaltılabilir ve bu tedavinin bir parçası olabilir. Gıdalara karşı IgG antikorları, GTBA'yı tetikleyen patofizyolojik mekanizmalardan biri olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gerilim tipi baş ağrısı, IgG, Gıda alerjisi

ORCID ID of the authors: FNDÇ. [0000-0002-2943-2240](https://orcid.org/0000-0002-2943-2240), ÖS. [0000-0001-6825-6983](https://orcid.org/0000-0001-6825-6983)

Received 11.10.2023

Accepted 27.10.2023

Online published 05.12.2023

Correspondence: Fatma Nazlı DURMAZ ÇELİK – Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Eskisehir, Türkiye e-mail : doktornazli@hotmail.com

1. Introduction

Tension-type headache (TTH) is the most common type of headache in all age groups with a lifetime prevalence of 30-78% (1). The one year prevalence of chronic TTH is 0.5-4.8% whereas prevalence of episodic TTH is 38% (2,3). Yet there are many patients who do not consult a physician for this disease, and this leads to TTH being an underdiagnosed disease. Although headache severity is less than migraine, TTH affects quality of life, and causes productive time and paid work loss (4,5). However, the studies on triggering factors and pathogenesis are very few and pathophysiology of the disease is unclear.

Despite the role of IgE mediated systemic inflammation in the diseases have been showed by many studies before, IgG mediated late inflammation (also called IgG mediated food intolerance) has gained popularity in the past decade with in vivo and in vitro immunologic studies. Being exposed to little amounts of specific foods repeatedly cause IgG mediated late onset inflammation and this inflammation is considered to be associated with diseases. The relationship between headache and inflammation has been researched for a while now.

Some of the studies suggest that migraine and TTH share a common pathophysiological process with TTH being a less severe form of migraine (6). A may play a role in the pathogenesis of TTH (7). However, to the best of our knowledge there are no studies about IgG type food intolerance triggering TTH.

The aim of this study was to search whether IgG antibodies against foods are also responsible for TTH.

2. Materials and Methods

Experimental protocol-- After obtaining consent from the local ethics committee and the individuals, frequent episodic and chronic tension type headache (TTH) patients were enrolled. Diagnoses were made according to the criteria of the International Classification of Headache Disorders, 2nd edition (1). Patients (i) aged between 18-55 years, (ii) with no coexisting diseases, (iii) with no preventive medication use for the last three

months, (iv) with no medication overuse history, (v) cooperable for dietary restrictions and the headache diary. Overall 22 patients (8 male, 14 female) were recruited. Eight of the patients had chronic TTH and 14 had frequent episodic TTH. All of the patients were examined by the same physician (FND, author) throughout the study. All recruited patients signed an informed consent form.

The study consisted of four periods; cooperation, provocation, elimination, and a free diet month between provocation and elimination periods. Each period lasted one month. The order of the periods were known by the dietician whereas patients and the physician were blind. Patients recorded their headache features in a diary. Diary included number of the days with headache, headache frequency, severity, duration and analgesics consumed.

Follow-up

In cooperation period, patients were given a certain diet which in fact compatible to the individual daily eating habit. This first period was included to assure observing patients' cooperability to the study –namely to the diet and the headache diary-. Patients unable to cooperate or who appeared not to have TTH were not included in the study. In provocation period the diet contained the foods against which they had IgG antibodies. The amount of these foods were decided empirically by the dietician. For instance the requested amount was two portions a week for fish whereas a slice of bread in every meal. However the diet contained at least one food with IgG a day. Patients were allowed to eat as they preferred during the free diet month. In elimination period patients were given a diet eliminating all foods, against which they had IgG antibodies, from the diet. For example if the patient had IgG antibody against wheat, all foods including wheat were eliminated from the diet. To avoid recognition of the periods by the patient or the clinician, at least two other foods against IgG antibodies were negative, were either restricted or promoted during provocation and elimination periods, respectively. Diets were designed by a dietician.

Headache severity was evaluated with Visual Analog Scale (VAS). We empirically obtained a headache burden by multiplying three headache features (number of the days with headache, headache severity and duration). Each headache feature and the headache burden in three periods were compared.

Detection of IgG antibodies against food antigens

After the cooperation period, each patient's venous blood sample was tested by an enzyme linked immunosorbant assay (ELISA) test (ImuPro 300 test; Evomed/ R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany) for IgG antibodies against 271 different food antigens. Cut-off value of IgG concentration was 7.50 µg/ml. The physician and patients were not informed about the results throughout the study.

Statistical methods

Friedman Test was used to compare three periods (cooperation, provocation and elimination).

Classification of evidence—This randomized, double-blind, cross-over trial provides Class III evidence that IgG antibodies against food antigens have a role in TTH.

3. Results

Thirty patients (8 male, 14 female) were recruited for this study. Eight of them had chronic TTH and 14 (63,6%) had frequent episodic TTH. The mean age of the patients was 36.7 (±8.7) years (22-53). Mean headache duration was 8.1 (±7.8) years (1-30). At least six IgG antibodies against food antigens were detected in each patient (6-40 IgG antibodies mean:18.53 SD (±11,90). There was at least

grade 1 reactions to 103 of out of a total of a 271 foods. The most positive result was 'fermented cow cheese', other common foods were 'chicken eggs, cow's milk, curdled dairy products made from cow's milk, kefir, baked milk, Ricotta cheese, oats, halloumi cheese, goat and sheep milk and chesse, barley, wheat, rye and, gluten'. It was noted that a patient may be sensitive to more than one food antigen at the same time. Table 1 shows a list of the foods against which patients had IgG antibodies.

There was a significant decrease in the number of days with headache, headache frequency, duration and headache burden in elimination period compared with both cooperation and provocation periods. (Table 2) During provocation period there was a significant increase in the number of days with headache, headache frequency, duration and headache burden compared with both elimination and cooperation periods. Analgesic intake was increased at provocation and decreased at elimination period. No significant change in headache severity was found between three periods.

The statistical analysis of 14 out of 22 patients who had frequent episodic TTH presented exactly the same statistical differences as 22 TTH patients. However, eight chronic TTH patients only revealed a significant increase in the number of the days with headache and headache burden in provocation period compared with elimination and cooperation periods. For the eight chronic TTH patients there weren't any significant difference in headache duration or severity and analgesic intake between the periods.

Table 1. IgG antibodies against food antigens and the number of patients with a positive test (in 22 TTH patients)

Food	Positive test
Cheese made from fermented milk (Sour-milk products)	17
Chicken egg	15
Milk (cow)	13
Sour-milk products (cow)	12
Kefir, milk cooked, Ricotta cheese, oat	11
Halloumi, sheep milk and cheese, wheat, rye	10

Barley, gluten, kamut, spelt,	9
Poppy seeds	8
Sesame, Sunflower seed, quail eggs	7
Sweet pepper, akaju peanut,	6
Antep peanut, kiwi, tomato, green pepper	5
Black pepper, guar flour (E412), apple, banana, chickpeas, Pistachio, walnut, apple, hazelnut, cherry, agar-agar (E406),	4
Plum, orange, vanilla, pumpkin seeds, cashew kernel, cocoa bean, flaxseed, chili cayenne, peanut	3
Lentil, broad bean, lemon, pear, peach, cinnamon, yeast, tuna fish, goose egg, beet, walnut, chicken, beef, tujna fish, peppermint, Red cabbage	2
Celery, olive, potato, aubergine, green pea, watermelon, nectarine, pectin (E440), honey (mixture), linseed, chili cayenne, cucumber, artichoke, green bean, strawberry, soya bean, thyme, garlic, beef, parsley, Beetroot, pumpkin, raspberry, quince, blackberry, white cabbage, grapefruit, honeydew melon, apricot, mandarin, pomegranate, fig, mustard seed, turkey hen, salmon, almond, mushroom, octopus, coffee, black tea, jerusalem artichoke, iceberg lettuce, sweet chestnut, Grapefruit, Aspergillus niger, ocean perch, trout, ginger, Brussels sprout, maize, sweet corn, aniseed, red radish, white radish, buckwheat, cane sugar, chili habanero, chili jalapeno, rice, spinach, mango, broccoli, carrot, anchovy, leek, blue mussels, cumin, gilthead bream, carob	1

Table 2. The change of the headache parameters with diet phases

		Cooperation phase (mean±SD)	Elimination phase (mean±SD)	Provocation phase (mean±SD)	P values (Friedman test)
Number of days with headache in 30 days	All patients (n=22)	11.72±5.63	7,13±5.10	14.45±6.32	<0.0001
	Frequent TTH (n=14)	8.59±2.48	5.04±2.14	11.5±4.62	<0.0001
	Chronic TTH (n=8)	18.5±2.44	12.5±4.47	21.12±1.80	0.02
Mean attack severity (VAS)*	All patients (n=22)	5.08±0.77	4.75±1.06	5.43±1.07	0.05
	Frequent TTH (n=14)	5.04±0.85	4.42±1.04	5.51±1.07	0.07
	Chronic TTH (n=8)	4.90±0.56	4.70±1.09	5.17±0.54	0.565
Mean headache duration in each attack	All patients (n=22)	8.01±3.27	6.18±2.61	9.39±3.23	<0.0001
	Frequent TTH (n=14)	6.03±3.19	4.98±2.14	7.88±3.51	<0.0001
	Chronic TTH (n=8)	9.3±2.48	8.36±1.80	10.37±2.19	0.072
Mean Daily analgesic intake (number of tablets)	All patients (n=22)	0.72±1.54	0.81±1.91	1.77±2.22	<0.0001
	Frequent TTH (n=14)	0.72±1.31	0.13±0.35	2.18±1.76	<0.0001
	Chronic TTH (n=8)	1.25±2.05	2.12±2.79	1.87±2.94	0.424
Headache burden	All patients (n=22)	489.58±310.59	249.44±235.34	739.49±417.06	<0.0001
	Frequent TTH (n=14)	275.56±154.07	125.82±111.02	506.65±309.86	<0.0001
	Chronic TTH (n=8)	834.05±175.33	485.46±199.14	1132±266.84	0.01

*VAS: visual analog scale *TTH: tension-type headache

4. Discussion

This study suggests an association between high levels of IgG antibodies against food antigens and TTH. We found that when the foods against which the individual had IgG antibodies, were eliminated from the diet, there was a decrease in number of the days with headache, headache duration and analgesic intake, and vice versa. This indicates that IgG antibodies against food antigens may play a role in mechanisms underlying TTH.

To the best of our knowledge there hasn't been any studies addressing IgG antibodies against food antigens in TTH.

Testing for IgG antibodies against food antigens is becoming more popular every day. The association of IgG antibodies against food antigens with obesity, migraine and irritable bowel syndrome (IBS) has been investigated. A recent study by Alpay et al. suggested that eliminating foods -against which the patient has IgG antibodies- from the patient's diet decreased migraine frequency (8). Another study by Arroyave Hernandez et al. showed that migraine patients had IgG antibodies against food antigens more frequently than healthy controls. When detected foods were eliminated from the diet for one month headache episodes ceased in 76% of the patients (9). Aydinlar et al screened the patients who have both migraine and IBS for IgG antibodies against food antigens (10). They reported that by the elimination of the relevant foods migraine attack count, duration, and severity with analgesics need, and also IBS symptoms significantly decreased. Egger et al. reported that oligoantigenic diet helped patients' headache, asthma, eczema and abdominal pain (11). 93% of the patients with headache showed improvement. Rees et al. studied migraine patients for IgG antibodies against food antigens and applied an elimination diet accordingly. They found improvement in 30% of the patients in the first month, and 40% of the patients in the second month. 60% of the patients who got better with the diet, stated that their headaches re-appeared after they started their casual regimen (12). On the other hand a study by Mitchell et al. found no

improvement in migraine attacks with an elimination diet based on the IgG results of the migraine patients (13).

Headache parameters of the eight chronic TTH patients also showed a tendency to decrease with elimination and increase with provocation in our study. However the differences here are not significant possibly due to the small number of patients. On the other hand the pathogenesis of chronic TTH may differ from the frequent episodic TTH.

There wasn't a change in headache severity between three periods. This is in line with the results of Alpay et al.'s study (9) It can be concluded that although foods may trigger headache they do not effect the severity.

Migraine and TTH are suggested to have a common pathogenesis rather than separate clinical entities. In 1973 Waters described this hypothesis according to the clinical observations about dynamic nature of headaches and also from epidemiological datas (14). Thus TTH and migraine with aura are two ends of a clinical spectrum, and migraine without aura places between them (15,16). This is called convergence hypothesis. Studies show similarity of the patient demographics, trigger factors, signs and symptoms of pre-headache phases as well as positive response to same therapeutic agents (16,17). Moreover there is a transition from TTH to migraine or vice versa in some patients or these two entities may present together. The limitation in this study , we did not objectively measured the other potential factors contributing to TTH, such as stress, sleep paterns, and enviromental triggers. Also studies with migraine patients and healthy controls comparing TTH with lager number of patients will be more guiding to this issue.

5. Conclusion

This study shows that daily eating habits are amongst the important triggering factors of TTH. The study also indicates that TTH may have an immunologic pathophysiology. The results may help us to treat TTH patients more

successfully. A proper diet extends headache-free periods, diminishes the headache frequency and decreases the analgesic

consumption all of which improves quality of life.

REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
2. Yu S1, Han X. Update of chronic tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19(1):469.
3. Crystal SC, Robbins MS. Epidemiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(6):449-54.
4. Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain*. 2015;16:58.
5. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, Steiner TJ. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):758-65.
6. Cady RK. The Convergence Hypothesis. *Headache*. 2007 Apr;47 Suppl 1:S44-51.
7. İrkeç C, Batur HZ, Aksoy O, Doğanay H. The Neuroimmunologic Approach to Tension Type Headache and Migraine. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*. 2006;12(2): 129-133.
8. Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):829-37.
9. Arroyave Hernández CM, Echavarría Pinto M, Hernández Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Rev Alerg Mex*. 2007;54(5):162-8.
10. Aydınlar EI, Diken PY, Tiftikçi A, Saruc M, Aksu M, Gunsoy HG, Tozun N. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache*. 2013;53(3):514-25.
11. Egger J, Carter CM, Wilson J, Turner MW, Soothill JF. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet*. 1983;2(8355):865-9.
12. Rees T, Watson D, Lipscombe S, Speight H, Cousins P, Hardman G, Dowson AJ. A prospective audit of food intolerance among migraine patients in primary care clinical practice. *Headache Care*. 2005 June vol2,no2. pp105-110(6).
13. Mitchell N, Hewitt CE, Jayakody, Islam M, Adamson J, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. *Nutrition Journal* 2011 ;10:85.
14. Waters WE. The epidemiological enigma of migraine. *Int J Epidemiol*. 1973;2:189-194.
15. Cady RK, Gutterman DL, Sainers JA, Beach ME. Responsiveness of non-IHS migraine and tension-type headache to sumatriptan. *Cephalalgia* 1997; 17:588-90.
16. Karli N, Zarifoglu M, Calisir N, Akgoz S. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology. *Cephalalgia*. 2005 ;25(6):444-51
17. Cady R, Schreiber C, Farmer K, Sheftell F. Primary headaches: a convergence hypothesis. *Headache*. 2002; 42(3):204-16.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Ankara University Clinical Research Ethical Committee (Decision no:29-636, Date: 25.04.2011).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: "Concept: FNDÇ. Design: FNDÇ, HÖŞ. Data Collection or Processing: FNDÇ, HÖŞ. Analysis or Interpretation: FNDÇ, HÖŞ. Literature Search: FNDÇ, HÖŞ. Writing: FNDÇ."

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Influence of Initial Displacement on Union in Collum Femoris Fractures
Femur Boyun Kırıklarında Başlangıç Deplasmanının Kırık Kaynamasındaki Önemi

Hayati Kart, Ziya Shammadlı , Özgür Baysal , Murat Kaya, Bülent Erol

Marmara University School of Medicine, Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Istanbul, Türkiye

Abstract: Many factors affect the union of the fracture in collum femoris fractures in adults. We aimed to examine the relationship between the preoperative displacement, the postoperative displacement, and the preoperative waiting time with the union of the fracture. The present study was carried out retrospectively with 52 patients. The patients were divided into three groups according to the union time. Fracture union took 12 weeks or less constituted Group 1 (n=25), patients with the union over 12 weeks constituted Group 2 (n=19), and patients with nonunion formed Group 3 (n=8). Computed tomography was used for the preoperative measurements, and postoperative displacement measurements were made with X-ray. There was no statistically significant difference between the 3 groups regarding the preoperative waiting time and postoperative displacement. While there was no statistically significant difference between Groups 1 and 3, and Groups 2 and 3 for preoperative displacement, the difference was statistically significant in the comparison of Groups 1 and 2 (p=0.046). Between Groups 1 and 2, it was observed with 78.3% accuracy, 73.7% sensitivity, and 72% specificity that there was delayed union in patients with the preoperative displacement of 9.5 mm and above. In the present study, in which the relationship between initial displacement, postoperative displacement, and preoperative waiting time with the fracture union was examined, it was concluded that delayed fracture union could occur when the initial displacement is more than 9.5 mm.

Keywords: Collum femoris fracture, initial displacement, delayed union, nonunion,

Özet: Erişkin kollum femoris kırıklarında birçok faktör kırığın kaynamasını etkiler. Bu çalışmada preoperatif deplasman miktarı, postoperatif deplasman miktarı ve ameliyat öncesi bekleme süresi ile kırık kaynaması arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Çalışma retrospektif olarak 52 hasta ile gerçekleştirildi. Hastalar kaynama zamanına göre üç gruba ayrıldı. 12 hafta ve daha kısa sürede kaynama olan hastalar Grup 1 (n=25), kaynama süresi 12 haftayı geçen hastalar Grup 2 (n=19), kaynamayan hastalar Grup 3 (n=8) olarak belirlendi. Ameliyat öncesi ölçümlerde bilgisayarlı tomografi, ameliyat sonrası yer değiştirme ölçümleri ise direk grafi ile yapıldı. Preoperatif bekleme süresi ve postoperatif deplasman bakımından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Preoperatif deplasman açısından Grup 1 ve 3 ile Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,046). Grup 1 ve 2 arasındaki değerlendirilmede preoperatif deplasmanın 9,5 mm ve üzerinde olan hastalarda %78,3 doğruluk, %73,7 duyarlılık ve %72 özgülük ile kaynamada gecikme olduğu görüldü. Kırık kaynaması ile başlangıç deplasmanı, postoperatif deplasman ve ameliyat öncesi bekleme süresi arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışmada başlangıç deplasmanının 9,5 mm'den daha fazla olduğu kollum femoris kırıklarında kırık kaynamasının geçiktiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Femur boyun kırığı, başlangıç deplasmanı, kaynama gecikmesi, kaynamama

ORCID ID of the authors: HK. [0000-0002-7758-3377](https://orcid.org/0000-0002-7758-3377), ZS. [0000-0003-1501-0108](https://orcid.org/0000-0003-1501-0108), ÖB. [0000-0001-5150-8857](https://orcid.org/0000-0001-5150-8857),
MK. [0000-0001-8751-9603](https://orcid.org/0000-0001-8751-9603), BE. [0000-0001-7099-6374](https://orcid.org/0000-0001-7099-6374)

Received 18.08.2023

Accepted 27.10.2023

Online published 07.11.2023

Correspondence: Hayati KART– Marmara University School of Medicine, Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Istanbul, Türkiye
e-mail : hayatikart@gmail.com

1. Introduction

Annually, 4.5 million individuals worldwide experience disability due to hip fractures, and the incidence of hip fractures is on the rise(1). Collum femoris fractures in adults typically result from high-energy trauma and present a relatively low incidence (2). Although not a common occurrence, they can result in severe complications for the patients (3) While the preferred treatment for collum femoris fractures in elderly patients is hemiarthroplasty or total hip replacement, the primary goal in younger patients is to protect the femoral head (4).

Nonunion and avascular necrosis (AVN) may be encountered after collum femoris fracture operations in young patients (3). Despite the various factors reported to influence treatment outcomes in the current literature, the degree of preoperative displacement, achieving anatomical reduction, and expediting the surgery take precedence over other factors in ensuring treatment success (3,5).

It was reported that the initial displacement increased the complications in collum femoris fractures (6,7). The Garden classification is the most commonly used in evaluating collum femoris fractures and is based on whether the fracture is displaced or not (8,9,10). Nondisplaced fractures are classified as Garden Types 1 and 2, while displaced fractures are classified as Garden Types 3 and 4. The major problem with this classification is that it is done subjectively without using any measurement method, so its reliability is low (11). No study in the current literature has specifically examined the influence of the amount of displacement in collum femoris fractures on fracture union. The objective of this study was to explore the effects of initial displacement, as determined by parametric measurements, postoperative displacement, and preoperative waiting time on fracture union in collum femoris fractures.

2. Materials and Methods

The present study was conducted retrospectively after the ethics committee's approval was obtained from the hospital. It was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis. Adult patients under 65 years old were admitted to the emergency department with collum femoris fracture and treated surgically between 2007 and 2020. Patients with pathological fractures who had undergone endoprosthesis did not attend their regular follow-up visits, did not complete a follow-up period of at least one year, and were excluded from the study. The study included 52 patients with collum femoris fractures treated with internal fixation. All operated patients were mobilized without weight bearing on the first day of the operation. Routine outpatient clinic checks after discharge were performed at 2, 4, 6, 10, 12 weeks and 4, 5, 6, 9 and 12 months. Patients who did not have pain during follow-up and have adequate union on X-ray were allowed to mobilize with full weight bearing

Demographic data such as age and gender, along with fracture site, trauma mechanism, follow-up duration, preoperative waiting period, type of reduction (open/closed), and specifics of the implant used for fixation were meticulously extracted from patients' medical records. The fractures were classified according to the Garden classification, and radiological evaluations encompassed the extent of preoperative displacement, postoperative displacement, and fracture union. Two orthopedic surgeons conducted the radiological measurements, yielding excellent intraclass correlation coefficients (ICC= 0.95 $p < 0.001$). The initial measurements by the first observer were considered for analysis.

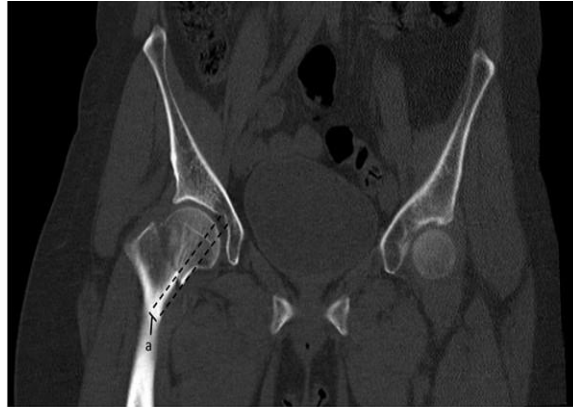


Figure 1. Measurement of the preoperative displacement on CT

All radiological measurements were facilitated using the hospital's Picture Archiving and Communication System (PACS). The plane displaying the highest displacement in the computed tomography (CT) scan was utilized for preoperative displacement assessment. A line was drawn proximal and distal to the fracture line, where cortical integrity was compromised. The gap between these lines was measured using the PACS system (see Figure 1). Postoperative

displacement was evaluated using the anteroposterior (AP) view of radiographs taken on the first postoperative day. The extent of stepping at the fracture line and the implant widths were measured using PACS (see Figure 2). As the implant widths were predetermined (e.g., 6.5 mm cannulated screw), they were leveraged for calibration, enabling precise assessment of the stepping at the fracture line (11,12).



Figure 2. Measurement of the postoperative displacement on X-ray c: Measurement of the cannulated screw diameter on X-ray.

The fracture union was evaluated with X-rays taken during the outpatient clinic follow-ups. The fracture union was accepted in patients who showed union on the radiographs and experienced full weight bearing without pain. Twelve weeks was determined as the expected

duration of union (3,13). Patients whose fracture union occurred in 12 weeks and earlier comprised Group 1, patients whose fracture union occurred after 12 weeks included Group 2, and patients who still do not have fracture union at the end of the first

year comprised Group 3(14).The preoperative waiting time, amount of preoperative displacement, and amount of postoperative displacement were measured in the determined groups, and their relationship with the fracture union was examined.

The collected data were evaluated using IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The statistical significance of the difference between preoperative displacement, postoperative displacement, and preoperative waiting times was determined using the Kruskal-Wallis test for the sample divided into three groups according to the duration of fracture union. Bonferroni correction was used in the post hoc analyses. In the sub-analysis, which included the groups with the fracture union and those with the delayed union, the reference number of displaced fractures that completed the union process in 12 weeks or longer was determined using receiver operating characteristic (ROC) analysis. $P < 0.05$ was considered significant.

3.Results

Of the 52 patients included in the study, 33 (63.5%) were male, and 19 (36.5%) were

female. The mean age was 41.9 ± 9.9 years. The mean follow-up period of the patients was 51.5 ± 26.2 months. 30 patients (57.6%) had right collum femoris fracture, while 22 (42.3%) patients had left collum femoris fracture. Collum femoris fractures occurred in 23 (44.2%) patients as a result of a ground-level fall, while 16 (30.8%) had it due to falling from a height, 12 (23.1%) from traffic accidents, and 1 (1.9%) as a result of the assault.

Concerning the Garden Type, 5 (9.6%) of the fractures were Garden Type 1, 8 (15.4%) were Type 2, 26 (50%) were Type 3, and 13 (25%) were Type 4. While open reduction was applied for only one patient, the other patients were reduced as closed and internal fixation was carried out. Cannulated screws were used for fixation in 49 (94%) patients, cephalomedullary nails were used in 2 (3.8%) patients, and a plate was used in 1 (1.9%) patient. The mean preoperative waiting time for all patients was 22.77 (median 10) hours, the amount of preoperative displacement was 10.73 ± 7.11 mm, and the amount of postoperative displacement was 1.03 ± 1.65 mm.

Table 1. Relationship between the Pre-postoperative Amount of Displacement and Preoperative Waiting Time with Union Times

		N	Mean	SD.	SD.	95% Confidence Interval for the Mean		Min.	Max.
						Lower Bound	Upper Bound		
PREOP DISPLACEMENT (mm)	≤12 weeks	25	8.32	6.688	1.338	5.56	11.08	0	27
	>12 weeks	19	13.79	7.391	1.696	10.23	17.35	6	28
	Nonunion	8	11.00	5.398	1.909	6.49	15.51	7	22
	Total	52	10.73	7.118	0.987	8.75	12.71	0	28
POSTOP DISPLACEMENT	≤12 weeks	25	0.340	1.0075	0.2015	-0.076	0.756	0	4.0
	>12 weeks	19	1.432	1.8589	0.4265	0.536	2.328	0	6.0

Initial Displacement Effects on Collum Femoris Fracture

<i>T (mm)</i>	Nonunion	8	2.250	1.9086	0.674 8	0.654	3.846	0	4.0
	Total	52	1.033	1.6505	0.228 9	0.573	1.492	0	6.0
	≤12 weeks	25	31.64	56.086	11.21 7	8.49	54.79	3	240
PREOP WAITING TIME (hours)	>12 weeks	19	11.32	5.860	1.344	8.49	14.14	3	24
	Nonunion	8	22.25	23.414	8.278	2.68	41.82	6	72
	Total	52	22.77	40.684	5.642	11.44	34.10	3	240

With the grouping that was carried out according to the 12-week union time, there were 25 (48%) patients in Group 1, which consisted of patients whose fracture healed within 12 weeks, and 19 (36%) patients in Group 2, where the union of the fracture took longer than 12 weeks, and 8 (15%) patients with nonunion in Group 3. The mean values of the preoperative waiting times, preoperative amount of displacement, and postoperative amount of displacement for these three groups were given in Table I. The statistical analysis of factors affecting unions according to groups was shown in Table II.

There was no statistically significant difference between the groups regarding the preoperative waiting time and postoperative displacement ($P > 0.05$). In the post hoc analyses, no statistically significant difference was found between Groups 1 and 3 or Groups 2 and 3 with the preoperative amount of displacement ($P = 0.60$ and $P = 0.64$, respectively). In comparing the amount of preoperative displacement between Groups 1 and 2, it was seen that the preoperative displacement of the patients in Group 2 was statistically significantly higher than in Group 1 ($P = 0.046$).

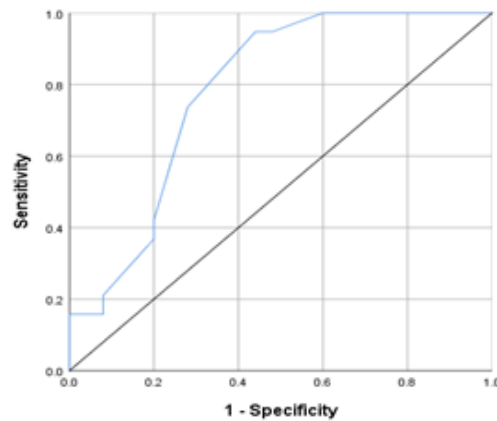
Table 2. Statistical analysis between groups

	Group	Mean (I-J)	Difference	SD. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
PREOP DISPLACEMENT (mm)	2	-5.469*		2.160	0.046	-10.87	-0.07
	1	-2.680		2.331	0.609	-8.96	3.60
	1	5.469*		2.160	0.046	0.07	10.87
	2	2.789		2.553	0.640	-3.93	9.51
	1	2.680		2.331	0.609	-3.60	8.96
	3	-2.789		2.553	0.640	-9.51	3.93
	2	-1.0916		0.4717	0.084	-2.295	0.112

		1	3	-1.9100	0.7042	0.075	-4.008	0.188
POSTOP DISPLACEMENT (mm)			1	1.0916	0.4717	0.084	-0.112	2.295
		2	3	-0.8184	0.7983	0.691	-3.006	1.369
			1	1.9100	0.7042	0.075	-0.188	4.008
		3	2	0.8184	0.7983	0.691	-1.369	3.006
			2	20.324	11.298	0.232	-8.61	49.25
		1	3	9.390	13.941	0.879	-25.98	44.76
PREOP WAITING TIME (hours)			1	-20.324	11.298	0.232	-49.25	8.61
		2	3	-10.934	8.387	0.546	-36.68	14.81
			1	-9.390	13.941	0.879	-44.76	25.98
		3	2	10.934	8.387	0.546	-14.81	36.68

The relationship between the amount of preoperative displacement of these two groups (Groups 1 and 2) that differed significantly and the time of union of the fracture was examined. In the evaluation made with ROC curve analysis, it was observed with 78.3%

accuracy, 73.7% sensitivity, and 72% specificity that the patients with the preoperative displacement of 9.5 mm and above had delayed union. The relationship between the amount of displacement and the union of the fracture is given in Graph 1.



Graphic 1. ROC curve analysis the relationship between the amount of displacement and the union of the fracture

4. Discussion

Although a fracture of the collum femoris is rare among young patients, its significance for orthopedic surgeons and patients is paramount due to the challenging treatment and potential severe complications (4). These fractures typically result from high-energy trauma, causing a disruption in the blood supply to the femoral head (6). Particularly in cases of displaced fractures, vascular structures

supplying the femoral head sustain greater damage, leading to a higher incidence of complications such as nonunion and avascular necrosis (15). Consequently, orthopedic surgeons strive to promptly achieve stable fixation with anatomically reduction in treating collum femoris fractures among young patients, aiming to maintain a sustained blood flow to the femoral head. (16).

One longstanding debate in orthopedics pertains to whether the preoperative waiting period influences outcomes in collum femoris fractures (16). Manninger et al. reported fewer complications associated with early surgical intervention in collum femoris fractures (17). Jain et al. suggested that delayed surgery could result in higher radiological findings and AVN compared to early surgical intervention (18). Conversely, Upadhyay et al. found no detrimental effect on fracture union due to delayed surgery, as demonstrated in their study involving patients operated on after 48 hours (19). Butt et al. similarly concluded that delayed surgery was not a significant factor contributing to nonunion in collum femoris fractures (20). In the present study, there was no statistical difference between the three groups (union/delayed union/non-union) regarding preoperative waiting times. These results were in agreement with the opinion of Butt et al., in that the preoperative time is not one of the major causes of nonunion in collum femoris fractures (20).

Anatomical reduction holds paramount importance in the treatment of collum femoris fractures in young adults (3,21). Kyle et al. emphasized that achieving anatomical reduction of the fracture is a critical aspect in treating collum femoris fractures among young patients (22). Haidukewych et al. underscored the importance of reduction quality in collum femoris fracture treatment. They defined a displacement of less than 2 mm as excellent reduction and up to 5 mm as good reduction in their study (23). In the present study, the mean postoperative displacement for all patients was 1.03 ± 1.65 mm, falling within the range considered excellent. However, 19 (36%) patients in Group 2 experienced delayed union, while 8 (15%) patients in Group 3 developed non-union. This finding supports Gottfried et al.'s assertion that successful anatomical reduction does not always guarantee fracture union without complications (24).

Parker et al. stated that although the most severe complications of collum fractures are nonunion and osteonecrosis, nonunion can be regarded as the most critical complication considering their incidence (25). Parker et al.

reported a higher nonunion rate in displaced fractures than in nondisplaced fractures (25). In their study, Yang et al. reported that the risk of nonunion in displaced collum fractures was 2.93 times higher than in nondisplaced fractures (7). In these two studies and similar studies in the literature, the Garden classification was used to classify fracture. Although the Garden classification is the most preferred classification for collum femoris fractures, it has been stated by many researchers that its reliability is low (8,26,27). Alho et al. thought that the Garden classification was not sufficient to distinguish between nondisplaced and displaced due to the lack of a continuous scoring scale and thus, they measured the preoperative displacement in mm (11). In this study, we examined the relationship between the initial displacement amount and fracture union in collum femoris fractures. The initial displacement was measured in millimeters. There was no statistically significant difference in initial displacement between Groups 1 and 3, and Groups 2 and 3. However, the difference between Groups 1 and 2 was significant ($P = 0.046$). Groups 1 and 2 was examined by ROC curve analysis, it was found that union was delayed in fractures with a displacement of 9.5 mm and above. In contrast to the existing literature, our study concluded that displaced fractures lead to delayed union, rather than non-union. The key takeaway is that in cases of Collum femoris fractures with a high level of displacement, it's important not to rush into a decision for a second surgery (osteotomy, arthroplasty). Careful evaluation and consideration of the individual circumstances and the healing process should guide the decision-making for any additional surgical interventions.

The present study considered three parameters (preoperative waiting time, preoperative displacement, and postoperative displacement). However, the literature suggests that various factors such as age, comorbidities, osteoporosis, steroid usage, alcohol abuse, and screw placement may influence the treatment of collum femoris fractures in young adults (7,28,29). Although patients in Group 3 exhibited similar

preoperative waiting times, preoperative displacement amounts, and postoperative displacement amounts to the other two groups, their fractures did not heal within the one-year follow-up period. We believe that the non-union of these fractures may be linked to the aforementioned factors, which are beyond the scope of this study.

A limitation of the present study is its retrospective nature. Additionally, the measurement of postoperative displacement was conducted using X-rays due to the routine unavailability of postoperative CT imaging for our patients. The study's sample size is also a limitation, and more precise data may be obtained in larger patient groups.

In conclusion, preserving the femoral head is the primary objective in treating collum femoris fractures among young patients. Several factors influence the fracture healing process. This study investigated the relationship between initial displacement, preoperative waiting time, and postoperative displacement with fracture union. Fractures with an initial displacement of 9.5 mm or more experienced delayed union. Notably, essential factors affecting fracture union, such as preoperative waiting time and postoperative displacement, did not differ significantly between patient groups, reinforcing the significance of this result.

REFERENCES

1. Schemitsch E, Bhandari M. Femoral neck fractures: Controversies and evidence. *J Orthop Trauma*. 2009 ;23(6):385.
2. Panteli M, Rodham P, Giannoudis P V. Biomechanical rationale for implant choices in femoral neck fracture fixation in the non-elderly. *Injury*. 2015;46(3):445–52.
3. Ly T V, Swionkowski MF. Treatment of femoral neck fractures in young adults. *Instr Course Lect*. 2009;58:69–81.
4. Saad A, Patralekh MK, Jain VK, Shrestha S, Botchu R, Iyengar KP. Femoral neck system reduces surgical time and complications in adults with femoral neck fractures: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Orthop Trauma*. 2022;30:101917.
5. Agar A, Utkan A. The Effect of Anatomical Reduction on Functional Outcomes in Femoral Neck Fracture: A Novel Modified Garden Index. *Cureus [Internet]*. 2021;13(11).
6. Damany DS, Parker MJ, Chojnowski A. Complications after intracapsular hip fractures in young adults: A meta-analysis of 18 published studies involving 564 fractures. *Injury*. 2005;36(1):131–41.
7. Yang JJ, Lin LC, Chao KH, Chuang SY, Wu CC, Yeh T Te, et al. Risk factors for nonunion in patients with intracapsular femoral neck fractures treated with three cannulated screws placed in either a triangle or an inverted triangle configuration. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2013;95(1):61–9.
8. Oakes DA, Jackson KR, Davies MR, Ehrhart KM, Zohman GL, Koval KJ, et al. The impact of the garden classification on proposed operative treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2003 ;409(409):232–40.
9. Kazley JM, Banerjee S, Abousayed MM, Rosenbaum AJ. Classifications in Brief: Garden Classification of Femoral Neck Fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(2):441.
10. Femur. *J Orthop Trauma*. 2018;32:S33–44.
11. Alho A, Benterud JG, Rønningen H, Hoiseth A. Radiographic prediction of early failure in femoral neck fracture. *Acta Orthop Scand*. 1991;62(5):422–6.
12. Zlowodzki M, Ayieni O, Petrisor BA, Bhandari M. Femoral neck shortening after fracture fixation with multiple cancellous screws: Incidence and effect on function. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2008;64(1):163–9.
13. Alho A, Benterud JG, Solovieva S. Internally fixed femoral neck fractures. Early prediction of failure in 203 elderly patients with displaced fractures. *Acta Orthop Scand*. 1999;70(2):141–4.
14. Schmidt AH, Swionkowski MF. Femoral Neck Fractures. *Orthop Clin North Am*. 2002;33(1):97–111.
15. Tooke SMT, Favero KJ. Femoral neck fractures in skeletally mature patients, fifty years old or less. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 1985;67(8):1255–60.
16. Pauyo T, Drager J, Albers A, Harvey EJ. Management of femoral neck fractures in the young patient: A critical analysis review. *World J Orthop*. 2014;5(3):204–17.

17. Manninger J, Kazar G, Fekete G, Nagy E, Zolczer L, Frenyo S. Avoidance of avascular necrosis of the femoral head, following fractures of the femoral neck, by early reduction and internal fixation. *Injury*. 1985;16(7):437–48.
18. Jain R, Koo M, Kreder HJ, Schemitsch EH, Davey JR, Mahomed NN. Comparison of early and delayed fixation of subcapital hip fractures in patients sixty years of age or less. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(9):1605–12.
19. Upadhyay A, Jain P, Mishra P, Maini L, Gautum VK, Dhaon BK. Delayed internal fixation of fractures of the neck of the femur in young adults. A prospective, randomised study comparing closed and open reduction. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86(7):1035–40.
20. Butt MF, Dhar SA, Gani N ul, Farooq M, Mir MR, Halwai MA, et al. Delayed fixation of displaced femoral neck fractures in younger adults. *Injury*. 2008;39(2):238–43.
21. Chan DS. Femoral Neck Fractures in Young Patients: State of the Art. *J Orthop Trauma*. 2019;33:S7–11.
22. Kyle RF. Fractures of the femoral neck. *Instr Course Lect*. 2009;58:61–8.
23. Haidukewych GJ, Rothwell WS, Jacofsky DJ, Torchia ME, Berry DJ. Operative treatment of femoral neck fractures in patients between the ages of fifteen and fifty years. *J Bone Jt Surg*. 2004;86(8):1711–6.
24. Gotfried Y, Kovalenko S, Fuchs D. Nonanatomical reduction of displaced subcapital femoral fractures (Gotfried reduction). *J Orthop Trauma*. 2013;27(11):e254–9.
25. Parker MJ, Raghavan R, Gurusamy K. Incidence of fracture-healing complications after femoral neck fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;458:175–9.
26. Van Embden D, Rhemrev SJ, Genelin F, Meylaerts SAG, Roukema GR. The reliability of a simplified Garden classification for intracapsular hip fractures. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012;98(4):405–8.
27. Frandsen PA, Andersen E, Madsen F, Skjodt T. Garden's classification of femoral neck fractures. An assessment of inter-observer variation. *J Bone Joint Surg Br*. 1988;70(4):588–90.
28. Duckworth AD, Bennet SJ, Aderinto J, Keating JF. Fixation of intracapsular fractures of the femoral neck in young patients: risk factors for failure. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93(6):811–6.
29. Schweitzer D, Melero P, Zylberberg A, Salabarría J, Urrutia J. Factors associated with avascular necrosis of the femoral head and nonunion in patients younger than 65 years with displaced femoral neck fractures treated with reduction and internal fixation. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013 ;23(1):61–5.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Marmara University Clinical Research Ethical Committee (Decision no:09.2021.754, Date: 02.07.2021).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: ÖB. Design: HK.Data Collection ZS. Analysis and Interpretation: MK,BE. Writing: HK.**Copyright Transfer Form:** Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Fibromiyalji Tanılı Hastalarda Denge ve Postürün Değerlendirilmesi
Evaluation of Balance and Posture in Patients with Fibromyalgia Diagnosis

¹Onur Şahin, ¹Nurettin Taştekin, ²Enis Uluçam, ³Menekşe Karahan, ⁴Necdet Süt, ¹Murat Birtane

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
²Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
³Kırklareli, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye
⁴Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Özet: Denge sorunları son zamanlarda Fibromiyalji (FMS)'li hastalarda dikkat çeken semptomlar arasında gösterilmiştir. Bu çalışmada fibromiyalji hastalarında denge ve postürün değerlendirilmesini, bu durumların varlığı ile fibromiyalji şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirme amaçlanmıştır. Çalışmaya TÜTF Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran FMS tanılı 30-55 yaş aralığındaki 45 birey ve kontrol grubu olarak 44 birey dahil edildi. Olguların sosyo-demografik özellikleri, şikâyet ve tanı süresi kaydedildi. Vizüel analog skala (VAS) ile ağrı şiddeti, Fonksiyonel durum için Fibromiyalji Etki Skalası (FEA), Fibromiyalji Semptom Şiddet Skalası, Yaygın Ağrı İndeksi sorgulanarak kaydedildi. Olguların dinamik dengeleri Berg denge testi, statik dengeleri ise tek bacak üstünde durma testi ile değerlendirildi. Zebris CMS-20P-2 cihazı ile bilgisayar ortamında üç boyutlu ultrasonik sistem ile omurga postür analizi yapıldı. FMS grubunda sağ ve sol tek ayak üzerinde durma süreleri ile toplam Berg Denge Ölçeği sonuçlarının anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Berg Denge Skoru ile Toplam FEA skoru, Semptom Şiddet Skalası skoru A, Fibromiyalji Şiddet skoru ve Total Gövde İnklinasyon Açısı arasında ters yönde ve orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu bulduk. Omurga postür analizi ile hasta ve kontrol grupları arasındaki postür analizi sonuçlarının farklı saptanmamıştır. Sonuç olarak FMS'li hastalarda denge bozukluğunun sağlıklı bireylere göre daha sık rastlandığını tespit ettik. Postür analizinde her iki grup arasında anlamlı fark saptayamadık. Özellikle postür sorunlarını ortaya koyabilmek için büyük popülasyonlu çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Denge, Fibromiyalji Sendromu, Postür.

Abstract: Balance problems recently have been indicated as one of the notable symptoms in fibromyalgia patients. In this study, it is aimed to evaluate posture and balance in fibromyalgia patients and association between presence of these conditions and fibromyalgia severity. 45 individuals diagnosed with FMS diagnose and 44 individuals of control group between the age of 30 and 55 who attended Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Physical Therapy and Rehabilitation were included in the study. Socio-demographic features of cases, complaints and time of diagnoses was recorded. Pain intensity with visual analog scale (VAS), fibromyalgia impact questionnaire (FIQ) for functional condition, fibromyalgia symptom intensity scale, extensive pain index were used for patient records. Dynamical balances of cases were assessed with Berg balance test and statical balance was assessed with one leg stand test. Vertebrate posture analysis was performed with Zebris CMS-20P-2 device by using virtual 3D ultrasonic system. Durations of right and left one leg stand and Berg balance test results were significantly lower in FMS group. We also found that there is a moderately significant and inverse correlation between Berg Balance score and total FIQ scores, symptom intensity scale scores A, fibromyalgia intensity scores and Total Body Inclination Angle. Comparison of Vertebrate posture analysis with 3D-USG system scores of patients and control group did not show a statistically significant difference. In conclusion, we found that balance disorders are more commonly encountered in FMS patients compared to healthy people. We could not detect a significant difference between two groups in posture analysis. When preparing a treatment planning for FMS patient, possibility of balance disorders should be taken into consideration and an appropriate treatment should be planned in this light.

Keywords: Balance, Fibromyalgia Syndrome, Posture.

Received 05.07.2023

Accepted 27.10.2023

Online published 02.11.2023

ORCID ID of the authors: OŞ. [0009-0004-6732-4963](https://orcid.org/0009-0004-6732-4963), NT. [0000-0002-1033-806X](https://orcid.org/0000-0002-1033-806X), EU. [0000-0002-4686-7350](https://orcid.org/0000-0002-4686-7350), MK. [0000-0002-1114-4478](https://orcid.org/0000-0002-1114-4478), NS. [0000-0001-6678-482X](https://orcid.org/0000-0001-6678-482X), MT. [0000-0003-0294-4155](https://orcid.org/0000-0003-0294-4155)

Correspondence: Enis ULUÇAM– Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye.

e-mail: eulucam@trakya.edu.tr

1. Giriş

Fibromiyalji sendromu (FMS); nedeni bilinmeyen yaygın vücut ağrısı, palpasyonla spesifik anatomik noktalarda hassasiyetin olduğu ve beraberinde uyku bozukluğu, yorgunluk, irritabl bağırsak sendromu gibi çeşitli sistemleri de içermekte olan klinik semptomların eşlik ettiği kronik bir hastalıktır (1).

Denge sorunları son zamanlarda FMS'li hastalarda dikkat çeken semptomlar arasında gösterilmiştir (2). FMS'li hastalarda dengeyi etkileyen nedenler kesin olarak saptanmamıştır. Proprioepsiyon bozukluğu, vestibuler disfonksiyon, görsel-işitsel oryantasyon bozukluğu, alt ekstremité güçsüzlüğü, konsantrasyon/bilişsel fonksiyon bozukluğu, yorgunluk, fleksibilitéde azalma, yüksek vücut kitle indeksi, ortostatik hipotansiyon şimdiye kadar araştırılan nedenler arasında sayılabilir (2-4).

Denge bozukluğu günümüzde FMS'li hastalarda ana sorunlardan biri olarak yer almaktadır (5). Denge bozuklukları ile birlikte görülebilecek düşme, riski kişilerin postüründe değişikliklere sebep olabilmektedir. Özellikle omurga çevresinde bulunan hassas noktaların oluşturduğu konforlu yeni postür oluşumu ile birlikte hastalarda denge kaybı ön plana çıkabilir. Bu nedenle ağrı, kas gücü ve semptom şiddeti ile denge arasında sorunlar ortaya konulmalıdır.

Bu çalışmada fibromiyalji tanılı hastalarda denge ve postür bozukluğunun etkilerini göstermek ve bununla birlikte denge sorunları ile postürün ilişkisini göstermeyi amaçladık.

2. Gereç ve Yöntem

Bu bölümde çalışmada Bu çalışmaya; Fibromiyalji tanılı hastalarda denge ve postür bozukluğunu saptamak ve sağlıklı bireylere göre klinik farklılıklarını ortaya koymak amacıyla Trakya Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Polikliniğimize başvuran Fibromiyalji sendromu tanısı alan 45 kadın hasta çalışma grubu ve kontrol grubu olarak da 44 sağlıklı kadın gönüllü olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada 30 yaşından küçük ve 55 yaşından büyük olgular, sistemik inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar, sosyo-kültürel açıdan iletişim kurulamayan olgular, çalışma zamanında akut ya da bilinen klinik açıdan karışıklığa yol açacak hastalığı olanlar (malignite, fraktür vs.), nörolojik hastalığı bulunanlar, doğumsal problemleri bulunanlar, görme problemi olanlar, alt ekstremitesinde amputasyonu olanlar, alt ekstremitéde ortopedik cerrahi öyküsü olanlar ve gebeliği bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesi, Trakya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından çalışmanın etik uygunluk onayı alındı. Katılımcılara çalışmanın amacı ve uygulanacak prosedür konusunda bilgi verildi ve bilgilendirilmiş olur alındı.

Demografik özellikler olguların yaş, boy, vücut ağırlığı, medeni durumu, çalışma durumları, eğitim durumları, ek hastalıkları, sigara ve alkol alışkanlıkları, hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Çalışmaya katılan olguların ayrıca dominant tarafları sorgulanmış olup sadece kontrol grubunda 2 olgunun sol tarafını kullandığı bulundu.

2.1. Denge Analizi

Hastaların ağrıları Visüel Analog skala ile, denge ve düşme riskleri Berg Denge Testleri ve Tek Ayak Üstünde Durma (TAÜDT) ile gerçekleştirildi.

Visual Analog Skala (VAS): Hastaların ağrı düzeyini belirlemek için VAS ağrı skoru ölçüldü. 0-10 cm'lik çizelgede hastaya, hiç ağrı olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı 10 olarak açıklandı ve ağrı şiddetini işaretlemesi istendi. Daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen nokta ölçülüp kaydedildi. (6).

Tek Ayak Üstünde Durma (TAÜDT): Testin uygulanacağı kişilerin topuksuz ayakkabıyla veya çıplak ayaklı olmasına özen gösterildi. Bireylerden elleri gövdeye kenetli vaziyette hiçbir yerden destek almadan, bir ayak yerdeyken diğer ayağın kaldırılması istendi. Test sonucunun 10 sn.'den kısa olması denge bozukluğuna, 5 sn.'den kısa olması ise düşme riskinin olduğuna işaret etmektedir. Test gözler açık, sağ ayak ve sol ayak üzerinde ayrı

ayrı yapıldı. Araştırmacılara göre dengenin normal kabul edilebilmesi için bireyin dengesini tüm aşamalarda minimum 30 sn korumasının gerekliliği kabul edildi (7).

Berg Denge Testi: Hastaların düşme riskini belirlemek amacıyla; hastaların 14 farklı aktivite esnasında denge durumlarını koruyup koruyamayacaklarını gösteren yüksek güvenilirliği olan Berg denge testi uygulandı. 14 aktivitenin her biri, 0 (yapamaz) – 4 (bağımsız ve güvenli yapar) aralığında puanların toplanmasıyla değerlendirildi. Maksimum toplam puan 56'dır, yüksek puanlı sonuçlar daha iyi dengeyi gösterir (8).

Fibromiyalji hastalarında hastalığın kişiye etkisi ve semptom ve ağrıların değerlendirilmesi ile ilgili olarak Fibromiyalji etki anketi (FEA), Fibromiyalji Semptom Şiddet Skalası (FSSS) , Yaygın ağrı skalası (YAS) ve Fibromiyalji şiddet sklası (FSS) kullanılarak veriler kaydedildi.

Fibromiyalji etki anketi: Fibromiyaljide fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir. 1991 yılında Burckhardt ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, 2005'te Bennett tarafından yeniden düzenlenmiştir (9,10). Anketin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2000'de Sarmer ve ark. tarafından yapılmıştır (11). FEA, toplamda 10 maddeden oluşur. Sorgulamada ilk maddede; alışveriş yapma, çamaşır yıkama, yemek yapma, yatak düzeltme, elle bulaşık yıkama, elektrik süpürgesi ile halı süpürme, birkaç blok yürüme, arkadaş/akraba ziyareti, bahçe işleri, araba kullanma ve merdiven çıkma şeklindeki 11 adet günlük yaşam aktivitesi 0-3 puan (0: her zaman 1: çoğu zaman 2: ara sıra 3: asla) üzerinden değerlendirilir. İkinci madde bir önceki hafta boyunca hastanın kendisini iyi hissettiği gün sayısını belirlerken, üçüncü madde hastanın hastalık nedeniyle önceki hafta boyunca işe gidemediği ya da ev işlerini yapamadığı gün sayısını sorgular. Diğer yedi madde ise; son bir hafta içinde hastaların ağrı şiddeti, iş yapabilme düzeyleri, yorgunluk, uyku sonrası dinlenmiş olma hali, tutukluk, anksiyete ve depresyon durumlarını vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirmeye yöneliktir. Toplam FEA skoru maksimum 100'dür. Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini gösterir. Fibromiyalji etki anketinin

birinci bölümünde sorgulanan 11 adet günlük yaşam aktivitesi 0-3 arası puanlandırılır.

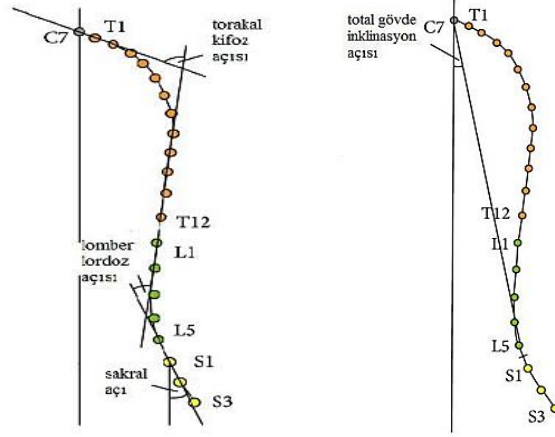
Fibromiyalji Semptom Şiddet Skalası: A ve B olmak üzere iki kısımda değerlendirilerek bu maddelerden alınan toplam skor hesaplanır. A grubunda son 1 hafta içerisindeki yorgunluk, dinlenmeden uyanma, bilişsel bulgular ve somatik semptomları içeren tüm maddeler 0-3 arasında puanlandırılmaktadır (maksimum skor: 9). B grubunda ise son 6 ay içerisindeki baş ağrısı, alt karın ağrı-kramplar değerlendirilir (maksimum skor: 3). Sonuç olarak maksimum skor 12 olabilmektedir (12).

Yaygın Ağrı Skalası: Son bir haftadan fazla süredir ağrı yakınması olan bölgelerin sayısıdır. Omuz kuşağı (sağ/sol), üst kol (sağ/sol), ön kol (sağ/sol), kalça (sağ/sol), uyluk (sağ/sol), bacak (sağ/sol), çene (sağ/sol), göğüs, abdomen, sırt, bel ve boyun olmak üzere 19 bölge ağrı açısından sorgulanmış ve hasta ağrıyan yerlerin toplamına göre 0-19 puanlık YAİ bölümünden, her ağrıyan bölge 1 puan olacak şekilde puan almıştır.

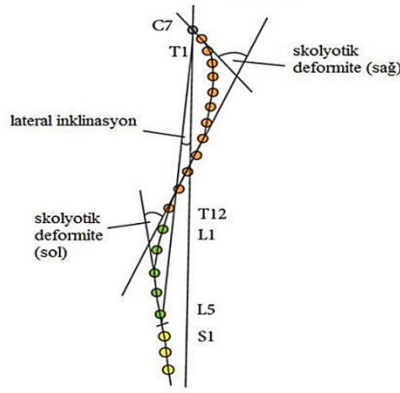
Fibromiyalji Şiddet Skalası: Yaygın Ağrı Skalası ve Semptom Şiddet Skalasının toplanması ile ortaya çıkar. Buradaki maksimum total skor $19+12=31$ 'dir. Buna göre toplam 12'nin altındaki skorlar fibromiyaljiyi düşündürmez. $YAS \geq 7$ ve $FSSS \geq 5$; ya da $YAS=4-6$ ve $SSS \geq 9$ olması fibromiyalji düşündürür. Puan artışıyla hastalık şiddeti artar. Ayrıca eşlik eden başka ağırlı rahatsızlıkların varlığı bu hastalığın varlığını dışlatmamaktadır.

2.2. Postür Analizi

Katılımcılarda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Hareket Analiz Laboratuvarında bulunan Zebris© CMS20P-2 cihazının (Zebris© MedicalGmbH, Isny, Germany) omurga postür analiz bölümü kullanıldı. Bu bölüm ile üç boyutlu ultrasonik omurganın postür analizi yapıldı. Bu sistem ile omurganın dinamik ve statik ölçümleri yapılabilmektedir. Sagittal planda yapılan statik ölçümlerde; lomber lordoz açısı, torakal kifoz açısı, sakral açı ve total gövde inklinasyon açıları ölçüldü (Şekil 1). Frontal planda yapılan ölçümlerde ise skolyoz açıları ölçüldü (13,14) (Şekil 2).



Şekil 1. Üç boyutlu ultrasonik sistem ile ölçülen sagittal plan ve total gövde inklınasyon açıları



Şekil 2. Üç boyutlu ultrasonik sistem ile frontal düzlemde ölçülen açıları

Katılımcılara Zebris CMS-20P-2 ile bilgisayar ortamında üç boyutlu ultrasonik sistem ile omurga postür analizi yapıldı ve WinSpine yazılımı ile elde edilen bilgiler Microsoft Windows 7 kurulumlu bilgisayara kaydedildi. Bu ölçüm sistemindeki bileşenler; ses dalgası yayan işaretleyici, ölçüm cihazı ve yazılımdır. Yazılımda katılımcıların bilgilerini ve yapılan statik ölçüm sonuçlarını içeren veri tabanı bulunmaktadır. Ölçüm cihazı, yükseklik ayarı yapılabilen bir kol içerir ve katılımcıya 80 cm mesafede olacak şekilde sabitlenir.

İşaretleyicide iki tane ses dalgası yayan kaynak ve bir tane düğme bulunmaktadır. Yerde katılımcının duracağı 25 cm x 25 cm'lik bir kare bulunmakta ve her ölçümden sonra kalibrasyon tekrarlanmaktadır. İşaretleyicinin ucu katılımcının referans olarak alınan anatomik noktalarına temas ettirildiğinde düğmeye basılır. Yazılım işaretlenen noktaların yerini üç boyutlu olarak belirler ve ardından statik ölçüm yapıldı. Ölçüm sonuçlarında katılımcılara ait veriler

yazılım tarafından hesaplandı ve bilgisayara kaydedildi.

İstatistiksel analiz Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 (Lisans No: 10240642) programı kullanıldı. Sonuçların analizinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, SS); niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Student t testi, tek yönlü ANOVA testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ikili ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi (Spearman korelasyon analizi değerlendirmesi: <0.1: ihmal edilebilir korelasyon, 0.1-0.39: zayıf korelasyon, 0.4-0.69: orta düzey korelasyon, 0.7-0.89: Kuvvetli korelasyon, ≥ 0.9 : çok kuvvetli korelasyon). Sonuçlar %95'lik güven aralığı ve anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Olgularımızın sorgulanan özellikleri, klinik değerlendirmeleri, tek

ayaküstünde durma, Berg Denge Testi, FEA, postür analizi arasındaki ilişkileri varyasyon analizleri ile incelendi.

3. Bulgular

Bu bölümde çalışma grubunda 45 ve kontrol grubunda 44 olgu olacak şekilde 89 olgu dahil edildi. Çalışmaya

katılan olguların demografik verileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan olguların demografik verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Yaş ortalamaları, medeni durumları, meslek grubu ve VKİ ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.005$).

Tablo 1. Çalışmaya katılan olguların demografik verileri

		Kontrol Grubu (n=44)		Hasta Grubu (n=45)		P
		n	%	n	%	
Yaş (yıl)		44.75±5.06		44.53±5.27		0.844
Medeni Durum	Evli	37	84,1	42	93,3	0.316
	Bekar	7	15,9	3	6,6	
Eğitim durumu	Okur Yazar	1	2,3	2	4,4	0.004*
	İlkokul	12	27,3	20	44,4	
	Ortaokul	2	4,5	6	13,3	
	Lise	5	11,4	10	22,2	
	Üniversite	24	54,5	7	15,6	
Meslek Grubu	Ev Hanımı	13	29,5	22	48,9	0.167
	Çalışan	29	65,9	21	46,6	
	Emekli	2	4,5	2	4,4	
VKİ (kg/m²)		26.68±4.42		28.28±5.11		0.117

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, VKİ: vücut kitle indeksi, n: sayı.

3.1. Denge değerlendirme sonuçları

Çalışmaya katılan olguların dengelerinin değerlendirilmesi için yapılan Tek Ayak Üzerinde Durma Testi ve Berg Denge Ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 2’de gösterilmiştir.

Gruplar denge bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında hem sağ hem de sol

TAÜDT sürelerinin ve toplam Berg Denge Ölçeği sonuçlarının hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 2. Tek Ayak Üzerinde Durma Testi ve Berg Denge Ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması

		Kontrol (n=44)	Hasta (n=45)	P
	Grubu	Ort±SS	Ort±SS	
Tek Ayak Üzeri	Sağ Ayak Üzerinde	27.56±5.26	16.86±9.74	<0.001*
Durma Testi (sn)	Sol Ayak Üzerinde	26.93±5.49	16.57±9.86	<0.001*
Berg Denge Ölçeği Toplam Skoru		55.72±0.73	49.51±5.54	<0.001*

Ort: ortalama, SS: standart sapma, *p<0,01 istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmaya katılan olguların hastalık varlığına göre Üç boyutlu ultrasonografik sistem ile omurga postür analizi sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırıldığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında postür analizi sonuçlarının benzer olduğu bulundu (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Üç boyutlu ultrasonografik sistem ile omurga postür analiz sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=44)	Hasta Grubu (n=45)	P
	Ort±SS	Ort±SS	
Torasik Kifoz Açısı (°)	44.20±13.59	44.27±11.93	0.982
Lomber Lordoz Açısı (°)	33.11±10.80	34.49±12.42	0.579
Total Gövde İnklinasyon Açısı (°)	4.77±2.38	4.91±3.07	0.812
Sakral Açı (°)	28.25±9.16	30.47±10.57	0.293
Skolyotik Deformite Açısı (°)	1.27±3.26	1.21±3.06	0.914
Lateral İnklinasyon Açısı (°)	0.73±0.85	0.49±0.59	0.128

Ort: ortalama, SS: standart sapma, (o): açı. T-test

Çalışmaya katılan hasta gruptaki olguların ağrılarının şiddetinin değerlendirildiği Vizual Analog Skoru (VAS) ortalamasının 6.31±1.52 olduğu bulundu. Çalışmaya katılan hasta grubundaki olguların fibromiyalji etki anketi (FEA) sonuçları değerlendirildiğinde ortalamanın 54.22±15.08 olduğu gözlemlendi.

Hasta grubundaki olguların denge, postür ve semptom parametreleri koreleasyon analizi ile karşılaştırıldığında;

TAÜDT sağ ve sol ayak ile Toplam Fibromiyalji Etki Anket Skoru, Şiddet skalası A, Şiddet skalası B ve Toplam Şiddet skalası

verileriyle anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0.05).

Berg denge skoru ile Toplam FEA skoru (r=-0.421; p=0.004), Şiddet skoru A (r=-0.359 p=0.015), Fibromiyalji Şiddet skoru (r=-0.382 p=0.015) ve Total Gövde İnklinasyon Açısı (r=-0.511 p<0.001) arasında ters yönde orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu bulundu (Tablo 5).

Total Gövde İnklinasyon Açısı ile Semptom Şiddet Skoru A (r=0.432; p=0.003) ve Fibromiyalji Şiddet Skoru (r=0.447; p=0.002) arasında doğrusal yönde orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu bulunurken, Lateral İnklinasyon

Açısı ile Semptom Şiddet Skoru B ($r=-0.321$; $p=0.032$) arasında ters yönde orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu bulundu (Tablo 4).

Berg denge skoru ile yaş, çocuk sayısı ve çalışma süresi arasında korelasyon analizi yapıldığında; Berg Denge skoru ile çocuk

sayısı arasında ters yönde düşük düzeyde ($r=-0.244$; $p=0.021$), çalışma süresi arasında ise doğru yönde düşük seviyede ($r=-0.388$; $p=0.004$) anlamlı ilişki olduğu, yaş ile anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulundu.

Tablo 4. Hasta grubundaki olguların denge, postür ve semptom parametreleri korelasyon analizi ile karşılaştırılması

		TFEAS	SŞS A	SŞS B	SŞS Toplam	YAS	FŞS
BDÖTS	r	-0.421	-0.359	-0.245	-0.228	-0.322	-0.382
	p	0.004*	0.015*	0.105	0.132	0.031*	0.010*
Torasik Kifoz	r	0.268	0.115	0.118	0.251	0.218	0.135
	p	0.075	0.450	0.439	0.096	0.151	0.376
Lumber Lordoz	r	0.136	-0.058	-0.005	-0.003	-0.026	-0.051
	p	0.373	0.705	0.973	0.986	0.864	0.739
Total Gövde İnklinasyon Açısı (o)	r	0.251	0.432	0.283	0.185	0.332	0.457
	p	0.096	0.003*	0.059	0.224	0.026	0.002*
Sakral Açı (o)	r	0.204	0.129	0.204	0.083	0.134	0.173
	p	0.178	0.400	0.179	0.589	0.382	0.256
Skolyotik Deformite	r	0.262	0.207	0.192	0.088	0.167	0.236
	p	0.082	0.173	0.207	0.565	0.272	0.118
Lateral İnklinasyon	r	-0.115	-0.039	-0.321	-0.084	-0.115	-0.133
	p	0.452	0.801	0.032*	0.584	0.453	0.385

4. Tartışma ve Sonuç

Fibromiyalji Sendromu; yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve anksiyete ile seyreden nedeni bilinmeyen kronik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (15). Genetik, nörolojik, psikolojik, uykuyla ilişkili ve immünolojik faktörler olası nedenler arasında gösterilmektedir (16). Muhtemelen fiziksel yetenek, işlev, iş ve sosyal faaliyetlerle etkileşimi nedeniyle yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi vardır (17).

Çalışmamızda; FMS grubunda 45 kadın hasta, kontrol grubu olarak ise 44 gönüllü kadının (cinsiyet, yaş ve VKİ eşleştirilmiş olarak) VAS ile ağrı skorunu, TADT ve Berg denge testleri ile denge ve düşme risklerini, FEA ile fibromiyaljide fiziksel fonksiyonu, Fibromiyalji Semptom Şiddet Skalası ile sağlık durumunu ve 3D-USG sistem ile grupların omurga-postür analizleri değerlendirildi.

Fibromiyalji Sendromunun objektif belirtileri olmamasından dolayı, FMS hastalarının

şikayetleri her zaman ciddiye alınmaz. Enflamatuar eklem hasarı olmamasına rağmen, FMS'li hastaların düşme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (18). Jones ve ark, 34 FMS hastası ve 32 kontrol hastasını incelediği çalışmalarında, kontrol grubunda sadece 6 olmasına karşılık, altı ay içinde FMS grubunda 37 düşüş buldular (19). Propriyosepsiyonun bir bileşeni olan gövde pozisyon duyusu, gövdeyi sagittal ve frontal düzlemde belirlenen referans noktaları arasına getirme ve sabitleme (yani statik ve dinamik olarak denge duyusu) yeteneğine sahiptir. Postürün kontrolü, denge ve düşmeden kaçınma refleksleri için gövde pozisyonu duyusu çok önemlidir (20). FMS'li hastalarda postür ve denge bozuklukları, sağlıklı bireylerden daha fazla görülmektedir (3). Fibromiyalji Sendromu hastalığı olan 2.596 kişiyle yapılan bir anket çalışmasında; denge bozukluğunun %45 prevalansı ile en sık görülen semptomlardan biri olduğu bildirilmiştir (5). Denge bozukluğunda, ağrı, uyku problemleri, yorgunluk, depresyon-anksiyete ve kas güçsüzlüğü gibi klinik semptomların yanı sıra, sensoryal ve kognitif defisitlerin de etken olabileceği tahmin edilmektedir (3, 21-22).

Meireles ve ark. (18) 60 FMS, 60 romatoid artrit (RA) ve 60 kontrol grubunu oluşturan bireylerde yaptıkları çalışmada FMS'li hastalarda (6. ay: 1,75 düşüş/birey), RA ve kontrol grubundan daha fazla düşme verileri gözlemlemişlerdir. Grupların Berg denge skorları incelendiğinde; FMS grubunda iki hastanın 21-40 ve 58 hastanın 41-56 arasında olduğu; kontrol grubunun tamamını ise 41-56 arasında bulmuşlardır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.36$).

Toprak Celenay ve ark. 15 FMS hastası kadın ve yaş ve cinsiyeti eşleştirilmiş 15 sağlıklı gönüllünün katılımıyla yaptıkları çalışmada; FMS'li kadınların gövde pozisyonu duyusunu daha zayıf ve torasik eğrilik derecesini daha yüksek olarak bulmuşlardır. Ayrıca, FMS'li kadınlarda, bipedal (iki ayak yerde) ve monopodal (tek ayak yerde) duruş sırasındaki genel postürel stabilite, bipedal duruş sırasında ön-arka sallanma ve monopodal duruş sırasında ise mediyal-lateral sallanma azalmıştı. Biraz daha detaylı anlatımla çalışmalarında; yüksek skorların gövde

pozisyonu duyusunun daha zayıf olduğunu gösteren gövde konumlandırma hataları (trunk reposition errors, TRE) testini FMS grubunda daha yüksek olarak bulmuşlardır. Ek olarak postürel stabilite parametrelerinden; “gözler kapalı pozisyonunda elips alanı ve bipedal duruş sırasında gözler açık ve kapalı pozisyonlarında anterior postürel sallanma (sway)”, ayrıca “monopodal duruş sırasında dominant ve non-dominant ayaklar için elips alanı ve mediyal-lateral sallanma” test sonuçlarının FMS grubunda arttığını belirlemişlerdir. Buna karşılık; “gözler açık pozisyonunda elips alanı, bipedal duruş sırasında gözler açık ve kapalı pozisyonlarında mediyal-lateral sallanma” ve “monopodal duruş sırasında dominant ve non-dominant bacaklar için anterior-posterior salınım ve stabilite sınırları (limits of stability, LOS)” testlerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlemişlerdir. FMS grubunda torasik eğrilik derecesi daha yüksek görülürken, lomber lordoz derecesi gruplar arasında anlamlı olarak farklı edilmedi (20).

Fibromiyalji Sendromlu bireylerde; başın anormal şekilde öne doğru konumlandırılması gibi postürel bozukluklar görülür. Bu ve benzeri postürel anormallikler, FMS'de mevcut olan omurganın kas ve eklem sertliği ile artar, böylece ağrı artar ve günlük ve çalışma hayatının normal aktivitelerini önler. Bu FMS'de ki kısır döngülerden biridir (23). Ayrıca, FMS'de depresyon ve anksiyete gibi (24) özellikle kadınlarda sıklıkla görülen bazı duygusal durumlar, yaşam kalitesini etkileyerek postürel düzensizliği tetikleyebilir (25). Depresyonu olan bireylerde gözlenen artmış fleksiyon torasik kifoz pozisyon gibi, gerçekten de depresyon postürü önemli ölçüde etkileyen bir problemdir (26).

Biz çalışmamızda tek ayak üzerinde durma (hem sağ hem de sol ayak) süreleri ile toplam Berg denge ölçeği sonuçları FMS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulduk. Bununla birlikte çalışmamızda; 3D-USG sistem ile grupların omurga-postür analizi sonuçlarının karşılaştırılmasında, FMS grubu ile kontrol grubu arasında postür analizi sonuçlarının benzer olduğu bulundu. Bu bulgumuz, FMS'li hastaların değişmiş bir postürel stabiliteye sahip olduklarını gösteren literatür bilgisi ile uyumlu değildi. Burada

çık an sonucun tek taraflı de ğerlendirilmemesi önemlidir.

FMS'li hasta denge ve postür bozuklu ğunun merkezi veya periferik sinir sistemi veya kaslardaki a ğrıdan mı kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada FMS'li hastalarının kas güçleri ve MRG ile kasın enine kesit alanını de ğerlendirilmiş ve FMS'li hastaların kas gücünde %30 azalma oldu ğunu tespit edilmiştir (27). Nørregaard ve ark.'na (27) göre FMS hastalarının birim alandaki kas gücü yaklaşık %35 oranında azalmıştır. Yazarlar bu bulguların hareketsizlik veya nöroendokrin nedenler gibi faktörlerden kaynaklanabilece ğini belirtmişlerdir.

FMS'deki postür ve denge duyusu bozukluklarının daha çok boyun ve gövdede olmasının temel nedenlerinden biri, ana semptomlarından biri olan kronik a ğrının ve muskuler katılı ğın a ğırlıklı olarak aksiyal iskeleti tutması olabilir. Vücut kütle merkezini güvenli sınırlar içinde tutmak için postürel stratejilerin adaptasyonu bir strateji olarak muskuler katılık ve postürel de ğişiklikleri meydana getirebilir. Buna ek olarak, kötü postür ve zayıf postürel kontrol, özellikle FMS a ğrısının yoğun bir şekilde odaklandığı bildirilen sırt ve boyun bölgesinde a ğrı ve tetikleyici noktalara neden olmaktadır (20,28).

Çalışmamızda FMS grubundaki hastaların denge, postür ve semptom parametreleri arasındaki korelasyon analizinde; Berg denge skoru ile Toplam FEA skoru (*orta düzey korelasyon*), semptom-şiddet skoru A (*zayıf korelasyon*), yaygın a ğrı skalası (*zayıf ters korelasyon*), fibromiyalji şiddet skalası (*zayıf korelasyon*) ve total gövde inklinasyon açısı (*orta düzey korelasyon*) arasında ters yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki oldu ğu bulundu. Ek olarak; total gövde inklinasyon açısı ile semptom-şiddet skoru A (*orta düzey korelasyon*) ve fibromiyalji şiddet skoru (*orta düzey korelasyon*) arasında do ğrusal yönde ve orta düzeyde anlamlı ilişki oldu ğu bulunurken; lateral inklinasyon açısı ile semptom şiddet skoru B (*zayıf ters korelasyon*) arasında ters yönde orta düzeyde anlamlı ilişki oldu ğu bulundu. Çalışmamızda bulunan bu sonuçlar yukarıda bahsedilen, FMS'de gözlenen kronik a ğrı ve muskuler

katılı ğın, aksiyal iskelet postür ve denge duyusu bozukluklarına yol açtığı hipotezini desteklemektedir.

Gövde duruşunu anatomik pozisyonda sürdürme yetene ğinde azalma yani postür bozulması, bireyin yaşam kalitesinde bir düşüş olaca ğının bir yordayıcısı olabilir. Sonuç olarak, postürel kontrol bozuklu ğu dengeyi ve günlük yaşam aktivitelerinin performansını etkileyebilir ve sonuçta düşmelere neden olabilir, böylece di ğer çalışmalarda bildirildi ği gibi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca, stres ve kaygı postürel kontrolü etkileyebilir (29,30).

Başka a ğrı popülasyonlarında gösterildi ği gibi, gövde ve boyun duruşu kontrol egzersizleriyle egzersiz yaparak nöromusküler kontrol yönetimini sağlamak önemli bir noktadır. Ayrıca, torasik kifozun iyileştirilmesi ve dik durma pozisyonunun benimsenmesinin, FMS'li hastalarda iyileştirilmesi gereken iki temel faktör olan yorgunlu ğu ve stresi azalttığı gösterilmiştir (31). FMS tedavisinde; önerilen egzersize denge egzersizlerinin de eklenmesi a ğrı problemi ile birlikte muhtemel olan denge problemlerinin de düzelmesine fayda sağlayabilir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada FMS hastalarında denge egzersizlerinin etkinli ği araştırılmış ve denge egzersizlerinin statik denge ve işlevsel düzeyler açısından yararlı oldu ğu gösterilmiştir (32). Postural stabilite ile ilgili tüm bu sonuçlara göre, fonksiyonel durumu iyileştirmek ve yaralanmaları azaltmak için FMS'li hastaların tedavi programlarına postural stabilite eğitimi eklenmesinin faydalı olaca ğını düşünüyöruz.

Meireles ve ark. a ğrı için VAS skoru ortalamasını FMS'li hastalarda $7,80 \pm 2,10$ olarak bulmuşlardır (18). Biz de çalışmamızda FMS grubundaki hastaların VAS a ğrı skoru, fibromiyalji etki anketi skoru, semptom şiddet skalası toplam, yaygın a ğrı skalası ve fibromiyalji şiddet skalası de ğerlerini sırasıyla $6,31 \pm 1,52$ - $54,22 \pm 15,08$ - $9,73 \pm 2,36$ - $12,07 \pm 2,98$ ve $21,33 \pm 5,02$ olarak bulduk. VAS a ğrı skoru de ğeri ortalaması bulgumuz, literatür bilgisi ile kısmen uyumlu idi.

Yaşla birlikte denge ve postür bozukluklarının ortaya çıkması ve prevelansının artması geriatrik ve beklenen bir sonuçtur (33). Bizim

çalışmamızda da hem kontrol hem de FMS grubunda, yaş ile Berg denge skorları arasında ters yönde ve orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu. Bu bulgunun kontrol grubunda da gözlenmesi bu tezi desteklemektedir.

Bizim çalışmamızın da bazı sınırlamaları vardır. Öncelikli olarak, çalışmamız kesitsel bir çalışma olması nedeniyle, nedensel yönü öngörmek için regresyon analizleri kullanılmasına rağmen, sonuçların dikkatli bir şekilde (hata payı düşünülerek) alınması ve tek başına bu verilerin genelleştirilmemesi gerekir. Ek olarak, çalışmamız, sadece bir bölgedeki FMS'li bireyleri kapsamaktadır. Yorumların ulusal ve global geçerliliği açısından, daha geniş hasta örnekleri avantajlı olacaktır. FMS'nin kadınlarda erkeklerden daha yaygın olduğunu düşünerek, biz çalışmamızda hasta ve kontrol grupları için sadece kadınları seçtik. Bununla birlikte, FMS her iki cinsiyeti de etkileyebilmektedir. Bu nedenle, bulgularımız FMS'li erkekler için genelleştirilmeyebilir. Biz çalışmamızda; düşme sıklığı gibi ileri denge ve diğer propriyosepsiyon testleri yapmadık. Bu testlerin çalışmaya eklenmesinin bulguların doğrulanmasına destek olacağı bilinmektedir. Ancak daha sonraki çalışmalarda, FMS'de fonksiyonel aktivitelere odaklanmak ve gövde

pozisyonu duyusu, duruş stabilitesi ve duruş arasında ilişkiyi belirlemeye yönelik bir planlama yapılmıştır. Son olarak, çalışmamızda FMS grubu hastaların eğitim durumu ve çalışma süresi anlamlı olarak daha düşük, çocuk sayısı ve ilaç kullanım miktarı ise anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu. Kontrol grubundaki katılımcıların %70,9'unun çalıştığı, FMS grubu hastaların ise %51,1'inin çalıştığı (kontrol grubunun %45,5'i sağlık çalışanı ve %29,5'i ev hanımı; FMS grubunun ise %48,9'u ev hanımı) gözlemlendi. Bu açıdan gruplar arasında tam bir homojenlik yoktu. Bu parametrelerin çalışmanın sonuçlarına etki edebilme ihtimali vardır. Bu nedenle ileriki çalışmalarda bu hususa da dikkat edilmelidir.

Sonuç olarak; fibromyalji sendromu olan hastalarda belirgin bir denge bozukluğunun mevcudiyeti tespit ettik. Bizim bulgularımızda yaş artışı ile dengenin daha da bozulduğunu ve VKİ artışının da dengeyi olumsuz etkilediğini gözlemledik. FMS tanılı hastalarda tüm tedavi süreçlerinde denge eğitiminin olumlu etkilerinin olacağı kanaatindeyiz. Postür değerlendirmesi için daha büyük hasta popülasyonundaki çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERENCES

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
2. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North. Am* 2009;35(2):215-32.
3. Jones KD, King LA, Mist SD, Bennett RM, Horak FB. Postural control deficits in people with fibromyalgia: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4): R127.
4. Muto LH, Sauer JF, Yuan SL, Sausa A, Mango PC, Mrques AP. Postural control and balance self-efficacy in women with Muto fibromyalgia: are there differences? *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015;51(2):149-54.
5. Bennett, RM, Jones J, Turk DC, Rusell IJ, Matalana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8(1): 27.
6. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med.* 2001;38:633-8.
7. Vellas BJ, Wayne SJ, Romero L, Baumgartner RN, Rubenstein LZ, Gary PJ. One-Leg balance is an important predictor of injurious falls in older persons. *JAGS.* 1997; 45: 735-8.
8. Sahin F, Yılmaz F, Özmaden A, Kotevoglul N, Sahin T, Kuran B. Reliability and validity of Turkish version of the Berg Balance Scale. *J Geriatr Phys Ther.* 2008;31:32-7.
9. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991; 18: 728-33.
10. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23: S154-62.

11. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*. 2000; 20: 9-12.
12. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:319-29.
13. Glista J, Pop T, Weres A, Czenczek-Lewandowska E, Podgórska-Bednarz J, Rykała J, et al. Change in anthropometric parameters of the posture of students of physiotherapy after three years of professional training. *Biomed Res Int*. 2014;719837.
14. Kowalski IM, Protasiewicz-Fałdowska H, Dwornik M, Pjerożyński B, Raistenskis J, Kiezbak W. Objective parallel-forms reliability assessment of 3 dimension real time body posture screening tests. *BMC Pediatr*. 2014;14:221.
15. Kia S, Choy EJB. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicine* 2017;5(2):20.
16. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Atzeni F, Batticciotto A, Di Franco M, et al. One year in review: Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(2):S145-9.
17. Sempere-Rubio N, Aguilar-Rodríguez M, Espí-López GV, Cortés-Amador S, Pascual E, Serra-Añó P. Impaired trunk posture in women with fibromyalgia. *Spine* 2018; 43(22):1536-42.
18. Meireles SA, Antero DC, Kulczycki MM, Skare TL. Prevalence of falls in fibromyalgia patients. *Acta Ortop Bras* 2014;22(3):163-6.
19. Jones KD, Horak FB, Winters-Stone K, Irvine JM, Bennett RM. Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls. *J Clin Rheumatol* 2009;15(1):16.
20. Toprak Celenay S, Mete O, Coban O, Oskay D, Erten S. Trunk position sense, postural stability, and spine posture in fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2019;39(12):2087-94.
21. Trevisan DC, Driusso P, Avila MA, Gramani-Say K, Moreira FMA, Parizotto NA. Static postural sway of women with and without fibromyalgia syndrome: a cross-sectional study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2017; 44:83-9.
22. Toprak CS, Anaforoglu KB, Kucuksahin O. Evaluation of balance, endurance and flexibility in women with fibromyalgia syndrome. *Turk J Physiother Rehabil* 2017; 28(3):125-31.
23. Kim D, Cho M, Park Y, Yang Y. Effect of an exercise program for posture correction on musculoskeletal pain. *J Phys Ther Sci* 2015;27:1791-94.
24. Sener U, Ucok K, Ulasli AM, Genc A, Karabacak H, Coban NF et al. Evaluation of health-related physical fitness parameters and association analysis with depression, anxiety, and quality of life in patients with fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2016;16:763-72.
25. Canales JZ, Fiquer JT, Campos RN, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA. Investigation of associations between recurrence of major depressive disorder and spinal posture alignment: A quantitative cross-sectional study. *Gait Posture* 2017; 52:258-64.
26. Rosario JL, Bezerra Diógenes MS, Mattei R, Leite JR. Differences and similarities in postural alterations caused by sadness and depression. *J Bodyw Mov Ther* 2014;18:540-4.
27. Nørregaard J, Bülow PM, Vestergaard-Poulsen P, Thomsen C, Danneskiold-Samøe B. Muscle strength, voluntary activation and cross-sectional muscle area in patients with fibromyalgia. *BR J Rheumatol* 1995;34(10):925-31.
28. Schweiger V, Del Balzo G, Raniero D, De Leo D, Martini A, Sarzi-Puttini P, Polati E. Current trends in disability claims due to fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(3):119-26.
29. Sempere-Rubio N, Inglés M, Izquierdo-Alventosa R, Serra-Añó P. Physical Condition Factors that Predict a Better Quality of Life in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(17):3173.
30. Wilkes C, Kydd R, Sagar M, Broadbent E. Upright posture improves affect and fatigue in people with depressive symptoms. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2017; 54, 143-9.
31. Lelard T, Ahmadi S. Effects of physical training on age-related balance and postural control. *Neurophysiol Clin* 2015;45(4-5):357-69.
32. Kibar S, Yıldız HE, Ay S, Evcik D, Ergin ES. New approach in fibromyalgia exercise program: a preliminary study regarding the effectiveness of balance training. 2015;96(9):1576-82.
33. Osoba MY, Rao AK, Agrawal SK, Lalwani AK. Balance and gait in the elderly: A contemporary review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2019;4(1):143-53.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Trakya University Clinical Research Ethical Committee (Decision no:10/07, Date: 27.05.2019).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the

patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: "Concept: OŞ, NT, MB. Design: OŞ, NT, MB, EU, MK. Data Collection or Processing: OŞ, NT, EU, MK, NS, MB Analysis or Interpretation: NT, EU, NS. Literature Search: OŞ, NT, EU, MB. Writing: OŞ, NT"

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Bir Üniversite Hastanesindeki Sağlık Çalışanlarının Aşılama Durumları ve Aşılarla Karşı Tutumlarının Değerlendirilmesi
Evaluation of Vaccination Status and Attitudes towards Vaccinations of Healthcare Workers in a University Hospital

Mehmet Yasin Küçük, Nazan Karaoğlu, Hatice Küçükceran

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet: Enfeksiyon hastalıkları açısından çok fazla riske maruz kalan sağlık çalışanlarının etkin bir şekilde aşılanmasının önemi bilinmesine rağmen hala aşılanma oranlarının düşük seyretmesi dikkat çekicidir. Bu çalışmanın amacı da geniş bir bölgede pek çok hastaya hizmet veren bir üniversite hastanesinin çalışanlarının aşılanma durumlarını ve aşıya karşı tutumlarını belirleyerek uygun yol haritasının çizilmesine veri sağlamaktır. Kesitsel, tanımlayıcı araştırmada gönüllü sağlık çalışanları tabakalı örneklem yöntemi ile belirlenerek sosyodemografik özellikleri, aşılarla karşı tutumları, aşılanma durumları kendi bildirimleri ile değerlendirildi. Örneklem grubundaki 436 sağlık çalışanının %58,7'si kadın, %53,7'si evli, %24,5'i hekimdi. Aşılanma hakkında 152'si (%34,9) eğitim almıştı. Hepatit B ve hepatit A'ya karşı bağışık olduğunu bilenler sırasıyla 292 (%67) ve 185 (%42,4) idi ve 210'u (%48,1) son on yılda tetanoz aşısı yaptırmıştı. Her yıl düzenli olarak influenza aşısı yaptıranların oranı %7,8 (n=34) iken, COVID-19 aşısı yaptıran oranı %70,0 (n=305) idi. Sağlık çalışanlarının aşılanmaya karşı ortalama tutum puanı 95,80±13,79 ile olumlu yöndeydi. Üniversite seviyesinde alanlarda (96,52±13,21), almayanlarda (92,87±15,69) göre (p=0,028), hekimlerde (98,95±9,78) diğer meslek (94,77±14,73) gruplarına göre aşıya yönelik olumlu tutum artmaktadır (p=0,006). Hekimler arasında ise dahili bölümlerde çalışanlarda (100,52±8,05), cerrahi bölümlerde çalışanlarda (92,52±13,50) göre tutum puanının yüksek olması dikkat çekiciydi (p=0,003). Bu çalışma influenza, tetanoz ve tam aşılamaya hedeflenen COVID-19 aşıları açısından sağlık çalışanlarının etkin şekilde aşılanmadığını göstermektedir. Aşılarla karşı tutum puanlarının oldukça yüksek olmasına karşı aşılanma oranlarının düşük seyretmesi risklerin bilinmesine karşı korunma davranışının yeterince içselleştirilmediğini göstermektedir. Bu nedenle çalışmanın sonuçları daha etkin ve davranışa yönelik eğitim ve bilgilendirilmelerin kurumlarda sürekli, zorunlu ve takipli olması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aşılamaya, Bağışıklama, Sağlık çalışanları, Tutum

Abstract: The importance of effectively vaccinating healthcare workers who are at a high risk of infection diseases is known; however, it is still remarkable that vaccination rates remain low. The purpose of this study is to provide data for charting an appropriate roadmap by determining the vaccination status and attitudes towards vaccination among the employees of a university hospital that serves many patients in a large region. In this cross-sectional, descriptive study, voluntary healthcare workers were selected using a stratified sampling method. Their socio-demographic characteristics, attitudes towards vaccines, and vaccination statuses were assessed based on their self-reports. In the sample group of 436 healthcare workers, 58.7% were female, 53.7% were married, and 24.5% were physicians. Regarding vaccination, 152 of them (34.9%) had received education about vaccination. The 67 percent (n=292) and 42.4% (n=185) were aware of their immunity to Hepatitis B and Hepatitis A, respectively. Additionally, 210 individuals (48.1%) had received a tetanus vaccine in the last ten years. The annual influenza vaccination rate was 7.8% (n=34), while the COVID-19 vaccination rate was 70.0% (n=305). The average attitude score of healthcare workers towards vaccination was 95.80±13.79, indicating a positive attitude. Those with a university education or higher (96.52±13.21) had a more positive attitude compared to those without (92.87±15.69) (p=0.028). Additionally, physicians (98.95±9.78) had a more positive attitude towards vaccination compared to other professional groups (94.77±14.73) (p=0.006). Among physicians, it was noteworthy that the attitude score was higher in internal medicine departments (100.52±8.05) compared to surgical departments (92.52±13.50) (p=0.003). This study demonstrates that healthcare workers are not effectively vaccinated for influenza, tetanus, and the COVID-19 vaccines that are targeted for full vaccination. Despite the significantly high attitude scores towards vaccines, the low vaccination rates suggest that the awareness of risks does not translate into sufficiently internalized preventive behavior. Therefore, the results of the study imply the need for more effective and behavior-oriented education and information campaigns in institutions that should be continuous, mandatory, and closely monitored.

Keywords: Vaccination, Immunization, Healthcare workers, Attitude

ORCID ID of the authors: MYK. [0000-0002-4861-9641](https://orcid.org/0000-0002-4861-9641), NK. [0000-0002-3057-2988](https://orcid.org/0000-0002-3057-2988) HK. [0000-0002-0581-9934](https://orcid.org/0000-0002-0581-9934)

Received 15.09.2023

Accepted 06.11.2023

Online published 07.11.2023

Correspondence: Hatice KÜÇÜKCERAN – Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
e-mail : drhaticeran@gmail.com

1. Giriş

Dünyada bilinen bulaşıcı hastalıklar açısından en etkin, en ucuz koruma yöntemi aşılama değildir. Erişkin aşılama kategorisinde yer alan sağlık çalışanlarında bulaşıcı hastalıklara mesleki maruziyet riski son derece yüksektir (1,2). Bu nedenle sağlık çalışanlarının aşılama yoluyla korunması, hasta güvenliği ve enfeksiyon önleme ve kontrol programlarının önemli bir parçası, iş sağlığı ve güvenliğinin mihenk taşıdır (3). Toprak ve arkadaşları 'Ülkemizde erişkin aşılama oranları risk grubu dahil olmak üzere istenen düzeylerde değildir' şeklinde rapor etmişlerdir (4). Ayrıca literatürde sağlık çalışanlarının aşılama oranlarının düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (2,5). Nitekim Pamukkale Üniversitesi'nde 2017'de yapılan çalışmada da sağlık çalışanlarının kendilerine gerekli aşılarla karşı tutumları ve aşı yaptırma davranışları olumlu olmakla birlikte aşılama oranlarının istenen düzeyde olmadığı raporlanmıştır (6). Avrupa ülkelerinde sağlık çalışanlarının aşılama durumlarını araştıran raporda ülkelerin koşullarına göre farklı aşılama programının olduğu, aşılamanın bazı ülkelerde zorunlu bazılarında gönüllülük temelinde yürütüldüğü, aşılama ile ilgili ulusal aşılama programlarının yaygınlaşmasına rağmen halen sağlık çalışanlarının aşılama oranlarında eksiklikler olduğu bildirilmektedir (7).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlık çalışanlarına BCG, hepatit B, polio, difteri, kızamık, kızamıkçık, meningokok, influenza, suçiçeği ve boğmaca aşılarını önermektedir (3). T.C. Sağlık Bakanlığı da tetanoz, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK), influenza, meningokok, su çiçeği, hepatit A, hepatit B aşılarını önermiş ve uygulama şemalarını belirlemiştir (8). Ayrıca COVID-19 pandemisi nedeniyle Ocak 2021 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunca COVID-19 aşısı için acil kullanım onayı verilerek öncelikle sağlık çalışanları tüm Dünya ile birlikte aşılama başlanmıştır (9,10).

Özellikle yaşanan salgınlarda aşılama daha da önem kazanmıştır. Sağlık çalışanlarında aşılama oranlarını yükseltmek için aşılama oranlarının tespiti ve aşılama programındaki

eksiklerin belirlenmesi önemlidir. Bu sebeple ulusal düzeyde kurumlar tarafından yapılan aşılama oranları ve aşılama tutumları ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı geniş bir bölgede pek çok hastaya hizmet veren bir üniversite hastanesinin çalışanlarının aşılama durumlarını ve aşıya karşı tutumlarını belirleyerek uygun aşılama programının oluşturulmasına veri sağlamaktır.

2. Gereç ve Yöntem

Kesitsel ve tanımlayıcı tipteki bu çalışmada sağlık çalışanları genel iş tanımları itibariyle yardımcı sağlık personeli, hekim, temizlik personeli ve idari personel olarak dört gruba ayrıldı. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1 Nisan-30 Haziran 2021 tarihleri arasında çalışmakta olan 1864 yardımcı sağlık personeli, 920 hekim, 369 temizlik personeli ve 281 idari personel olmak üzere 3434 sağlık çalışanı mevcuttu. Örneklem büyüklüğü, 3434 sağlık çalışanına göre %5 hata payı, %95 güven aralığında hesaplanarak minimum 346 kişiden veri toplanması planlandı. Yazılı onamları alınan sağlık çalışanları belirtilen çalışma grupları temsiliyet oranları göz önüne alınarak çalışmaya dahil edildi. Eksik doldurulmuş anketler olabileceği ön görüşü ile hesaplanan minimum sayıdan daha fazla veri toplandı. Nitekim anketleri eksiksiz dolduran 436 sağlık çalışanının verisi değerlendirildi.

Araştırmada üç bölümden oluşan bir anket formu veri toplamak için kullanıldı. Katılımcıların sosyo-demografik bilgilerinin sorgulandığı anketin ilk bölümünde yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum, çocuk sahibi olma durumu, çocuk sahibiyse sayısı, mesleği, çalıştığı bölüm, görev yaptığı süre, kronik bir hastalık varlığı ve sigara kullanımı sorgulandı. Anketin ikinci kısmında sağlık çalışanlarının kendi ifadeleri ile aşılama durumları ve aşıya karşı tutumlarını ölçmeye yönelik ifadeler yer aldı. Sağlık çalışanlarının COVID-19 aşısı olmama nedenleri açık uçlu olarak soruldu. Açık uçlu sorulara verilen cevapların birbirinden bağımsız olarak çalışmadaki üç araştırmacı tarafından kategorize edilmesi ve sonrasında yüz yüze görüşülerek ortak kategorilerde uzlaşa sağlanması planlandı.

Aşıya karşı tutumlarını belirlemek için literatürde benzer bir çalışmanın sorularından esinlenerek oluşturulan yanıtları beşli Likert şeklinde dizayn edilen bir ölçme aracı araştırma ekibi tarafından tasarlandı (6). Yirmi üç ifadeden oluşan ikinci bölüm kesinlikle katılıyorum '1', kesinlikle katılmıyorum '5' şeklinde puanlanmaktaydı. Bu anket formundaki 15. ve 22. ifadeler olumsuz olduğundan bu ifadeler verilen yanıtlar ters puanlandı. Makalenin bundan sonraki bölümlerinde aşıya karşı tutum formu olarak geçecek bu bölümden alınabilecek minimum puan 23, maksimum puan 115'dir. Çalışma için hazırlanan bu anket formu küçük bir grupta sınıandı ve işlerliği kontrol edildi. Ana veride bu küçük grubun verileri yer almadı. Anket formu araştırmacılarından biri tarafından yüz yüze olarak uygulandı ve yanıtlanmasının yaklaşık 15 dakika sürdüğü belirlendi.

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulu tarafından incelenip 19.03.2021 tarihinde ve 2021/3165 karar numarası ile etik kurul onayı aldı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package For Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlere

ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma, kategorik verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (Chi-Square) testi kullanıldı. Nicel verilerin normallik analizi için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Hepsi normal dağılım varsayımını karşıladığından ikili gruplarda Student t Testi (Independent Samples-T Test) ve çoklu gruplarda Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde belirlendi.

3. Bulgular

Çalışmada 1864 yardımcı sağlık personelinden 232'si (%12,4), 920 hekimden 107'si (%11,6), 369 temizlik personelinden 50'si (%13,5), 281 idari personelden 47'si (%16,7) gönüllülük temelinde ve eksiksiz olarak doldurduğu anket verileri değerlendirildi.

Sağlık çalışanlarının ortalama yaşı $31,1 \pm 7,762$ (min:19 maks:57) yıl, %58,7'si (n=256) kadın, %80,3'ü (n=350) üniversite mezunu ve %53,7'si (n=234) evliydi. Sağlık çalışanlarının sosyo-demografik verileri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sağlık çalışanlarının sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	180	41,3
Kadın	256	58,7
Yaş		
19-29 yaş	242	55,5
30 yaş ve üzeri	194	44,5
Medeni durum		
Evli	234	53,7
Bekar	202	46,3
Öğrenim durumu		
Lise ve altı	86	19,7
Üniversite ve üstü	350	80,3
Çocuk sahibi olma durumu		
Çocuk sahibi	188	43,1
Çocuk sahibi değil	248	56,9
Çocuk sayısı		
1 çocuk	80	41,5
2 çocuk	87	45,1
3 çocuk ve üzeri	26	13,4
Sigara içme durumu		
Halen içiyorum	117	26,8
Hiç içmedim	270	61,9
İçtim ama bıraktım	49	11,3
Kronik hastalık varlığı		
Var	84	19,3
Yok	352	80,7

Meslek		
Yardımcı sağlık personeli	232	53,2
Hekim	107	24,5
Temizlik personeli	50	11,5
İdari personel	47	10,8
Çalışılan bölüm		
Dahili	277	63,5
Cerrahi	128	29,4
Temel	31	7,1
Çalışma süresi		
10 yıl ve altı	322	73,8
11 yıl ve üzeri	114	26,2
TOPLAM	436	100

Sağlık çalışanlarının %79,8'i (n=348) 18 yaşından sonra aşı olmuştu. Erişkinlikte aşı olma sebepleri arasında en sık gebelik (n=84; %32,2), ikinci sırada kesici delici alet yaralanması (n=77; %17,7) belirtilmişti. Tablo

2'de sağlık çalışanlarının 18 yaşından sonra aşı olma durumları, aşı yaptırma nedenleri, hizmet içi eğitim alma durumları ve mesleki yaralanmaya maruziyetleri yer almaktadır.

Tablo 2. Sağlık çalışanlarının 18 yaşından sonra aşılama durumları, aşı yaptırma nedenleri aşılarla ilgili hizmet içi eğitim alma durumları ve mesleki yaralanmaya maruziyetleri

	n (%)
18 yaşından sonra aşı olma durumu	
Evet	348 (79,8)
Hayır	49 (11,2)
Hatırlamıyorum	39 (9,0)
18 yaşından sonra aşı olma nedeni nedir?*	
Gebelik	84 (19,3)
Delici/kesici alet yaralanması	77 (15,4)
Askerlik	67 (17,7)
Hayvan ısırığı	15 (3,4)
Yurt dışı seyahati/hac/umre	14 (3,2)
Trafik kazası	4 (0,9)
Aşılamaya yönelik hizmet içi eğitim alma durumu	
Evet	152 (34,9)
Hayır	284 (65,1)
Mesleki yaralanmaya maruz kalma durumu	
Evet	145 (33,3)
Hayır	257 (58,9)
Hatırlamıyorum	34 (7,8)
Mesleki yaralanmaya maruz kalanlarda maruziyet şekli*	
İğne batması	142 (32,7)
Ter dışında diğer vücut sıvıları ile temas	44 (9,6)
Kesici alet yaralanması	42 (10,1)
Toplam	436 (100)

* Hiç yanıtlanmayanlar ve birden çok seçenek işaretleyenler mevcuttur.

Bazı bulaşıcı hastalıklara karşı bağışıklık durumunu bildiğini söyleyen sağlık çalışanlarının %67'si (n=292) hepatit-B'ye, %42,4'ü (n=185) ise hepatit A hastalığına

karşı bağışıklığının olduğunu belirtti. Sağlık çalışanlarının beyan ettiği bulaşıcı hastalıklarla ilgili bağışıklık durumları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Bulaşıcı hastalıklarla ilgili bağışıklık durumunun dağılımı

	Bağışıklığı var n (%)	Bilmiyor n (%)	Bağışıklığı yok n (%)	Toplam n (%)
Hepatit B	292 (67,0)	15 (3,4)	129 (29,6)	436 (100)
Hepatit A	185 (42,4)	49 (11,2)	202 (46,4)	436 (100)
Suçiçeği	232 (53,2)	11 (2,5)	193 (44,3)	436 (100)
Kızamık	207 (47,4)	12 (2,8)	217 (49,8)	436 (100)
Kızamıkçık	185 (42,5)	11 (2,5)	240 (55)	436 (100)
Kabakulak	219 (50,2)	9 (2,1)	208 (47,7)	436 (100)

Son 10 yılda sağlık çalışanlarının %40,1'i (n=175) hepatit-B aşısı, %48,1'i (n=210) tetanoz aşısı yaptırmıştı. Son 10 yılda influenza aşısını düzenli yaptıranların oranı %7,8 (n=34), son bir yılda influenza aşısı yaptıranların oranı ise %19,5 (n=85) idi. Sağlık çalışanlarının %70'i (n=305) COVID-19 aşısı olmuştu.

Açık uçlu olarak sorulan COVID-19 aşısı olmama nedenlerinde verilen cevaplarda

toplam beş kategoride uzlaşa sağlandı. Açık uçlu sorulara yanıt veren 104 kişiden %36,5'i (n=38) aşılarla güvenmediğini belirterek en sık yanıtı oluşturdu. Tablo 4'te son 10 yıl içinde hepatit B, tetanoz, influenza ve son 1 yıl için influenza aşısı olma durumları ile COVID-19 aşılama durumları ve COVID-19 aşısı hakkındaki görüşleri gösterilmiştir.

Tablo 4. Sağlık çalışanlarının son 10 yıl içinde hepatit B, tetanoz ve influenza ve son 1 yıl için influenza aşısı olma, COVID-19 hastalığı geçirme, COVID-19 aşılama durumları ile COVID-19 aşısı hakkındaki görüşleri

	n (%)
Son 10 sene içerisinde hepatit B aşısı olma durumu	
Evet	175 (40,1)
Hayır	167 (38,3)
Hatırlamıyorum	94 (21,6)
Son 10 sene içerisinde tetanoz aşısı olma durumu	
Evet	210 (48,1)
Hayır	156 (35,8)
Hatırlamıyorum	70,0 (16,1)
Son 10 sene içerisinde influenza aşısı olma durumu	
Düzenli yaptırım	34 (7,8)
Ara sıra yaptırım	134 (30,7)
Hiç yaptırmadım	268 (61,5)
Son 1 sene içerisinde influenza aşısı olma durumu	
Evet	85 (19,5)
Hayır	315 (72,2)
Hatırlamıyorum	36 (8,3)
COVID-19 aşısı olma durumu	
Evet	305 (70,0)
Hayır	131 (30,0)
COVID-19 aşısı olmadıysanız neden olmadınız?*	
Güvenmediğim için	38 (36,5)
İstemediğim için	24 (23,3)
Yeni geçirdiğim için	22 (21,1)
Emzirme ve gebelik nedeniyle	11 (10,5)
Yararına inanmadığım için	9 (8,6)
TOPLAM	436 (100)

*104 kişi cevaplamıştır.

Aşılınmaya karşı tutumu anlamak amacıyla oluşturulan 23 ifade beşli Likert şeklinde

cevaplandı. İstatistiksel değerlendirmede “tamamen katılıyorum” ve “katılıyorum”

cevapları “katılıyorum” olarak, “tamamen katılmıyorum” ve “katılmıyorum” cevapları “katılmıyorum” olarak birleştirildi. Üçüncü kategori olan “kararsızım” cevabı ise aynı

kaldı. Yeni kategoriye ifadelere verilen cevapların sayısı ve oranları Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Sağlık çalışanlarının aşılama ve aşıya karşı tutumlarını ölçmeye yönelik ifadelerine verdikleri cevapların dağılımı

İFADELER	Katılıyorum		Kararsızım		Katılmıyorum	
	n	%	n	%	n	%
1) Kendimi korumam için aşı olmam gerekir	364	83,5	43	9,8	29	6,7
2) Hastalarımı korumam için aşı olmam gerekir	356	81,7	46	10,6	34	7,7
3) Ailemi korumam için aşı olmam gerekir	369	84,6	40	9,2	27	6,2
4) Bulaş zincirini kırmak için sağlık çalışanlarının aşı olması gerekir.	370	84,9	32	7,3	34	7,8
5) Salgın olması durumunda aşı yaptırmayı düşünürüm	345	79,2	52	11,9	39	8,9
6) Sağlık çalışanlarına yönelik aşılama risk gruplarına göre belirlenmelidir.	353	81,0	46	10,5	37	8,5
7) Aşılama kararımı verirken o hastalığın şiddeti hakkında yeterli bilgiye sahip olmalıyım	399	91,5	21	4,8	16	3,7
8) Aşılama kararımı verirken aşının koruyuculuk düzeyi belirleyici bir etkidir.	389	89,2	26	6,0	21	4,8
9) Aşılama kararımı verirken aşının yan etkileri belirleyici bir etkidir.	380	87,2	33	7,5	23	5,3
10) Aşılama kararımı verirken Dünya Sağlık Örgütünün önerilerini dikkate alırım	326	74,8	59	13,5	51	11,7
11) Aşılama kararımı verirken sağlık bakanlığının önerilerini dikkate alırım	343	78,7	66	15,1	27	6,2
12) Aşılama kararımı alırken Enfeksiyon kontrol Komitesi/bulaşıcı hastalıklar şubesi önerilerini dikkate alırım	341	78,2	61	14,0	34	7,8
13) Hastalığı geçirmiş olmak aşılama konusundaki kararımı etkiler.	297	68,1	79	18,1	60	13,8
14) Aşıyla ilgili önceki deneyimlerim tekrar aşılama konusundaki kararımı etkiler.	325	74,6	69	15,8	42	9,6
15) İğne korkusu aşılama konusundaki kararımı etkiler	92	21,1	27	6,2	317	72,7
16) Biyolojik tehlikeler, bulaşıcı hastalıklar ve aşılama ile ilgili kurum içi eğitimin yapılması aşılama kararımı etkiler.	296	67,9	72	16,5	68	15,6
17) Aşıların çalıştığım kurumda ücretsiz yapılması aşı yaptırmamı kolaylaştırır	361	82,8	34	7,8	41	9,4
18) Aşıların çalıştığım kurumda düzenli yapılması aşı yaptırmamı kolaylaştırır.	385	88,3	24	5,5	27	6,2
19) Sağlık çalışanlarına yönelik aşılarla rahatça erişebilme aşı yaptırmamı kolaylaştırır.	389	89,2	24	5,5	23	5,3
20) Üst düzey yöneticilerin aşılama konusundaki tutum ve davranışları kararımı etkiler.	265	60,8	61	14,0	110	25,2
21)Aşı yaptırmam gerektiğinin hatırlatılması aşı yaptırmamı kolaylaştırır.	301	69,0	60	13,8	75	17,2
22) Felsefi ya da dini görüşlerim aşılama hakkındaki kararımı etkiler.	175	39,9	69	15,8	193	44,3
23) Sağlık çalışanlarının aşılama konusunda yeterince bilgiye sahibim.	324	74,4	63	14,4	49	11,2

Ölçme aracının Cronbach alfa değeri 0,881 olarak hesaplandı. Ölçme aracından alınabilecek aşya karşı tutum puanı 23-115 arasındaydı. Çalışmadaki sağlık çalışanlarının aldıkları puan ortalaması ise 95,80±13,79 olarak bulundu. Sadece hekimler değerlendirildiğinde dahili bölümlerde olan hekimlerin (100,52±8,05), cerrahi bölümde olan hekimlere (92,52±13,50) göre aşılama tutum puanı anlamlı şekilde yüksekti

(p=0,003). Tüm katılımcılar arasında üniversite ve üstü eğitim (96,52±13,21) alanlarda, almayanlara (92,87±15,69) göre (p=0,028), hekimler (98,95±9,78) diğer meslek (94,77±14,73) gruplarına göre (p=0,006) daha yüksek tutum puanına sahipti. Tablo 6'da hekimler ve diğer sağlık çalışanlarının sosyodemografik verilere ve anketteki diğer değişkenlere göre aşılama tutum puanları gösterilmiştir.

Tablo 6. Hekimler ve diğer sağlık çalışanlarının sosyo-demografik verilere ve anketteki diğer değişkenlere göre aşılama tutum puanları

		Hekimler n (Ort±S.S)	Diğer sağlık çalışanları n (Ort±S.S)	Toplam n (Ort±S.S)
Yaş	19-29	87 (99,21±9,96)	155 (94,74±14,78)	242 (96,35±13,40)
	30 ve üstü	20 (97,80±9,10)	174 (94,79±14,73)	194 (95,10±14,26)
	p*	0,561	0,975	0,349
Cinsiyet	Erkek	49 (98,36±9,00)	131 (93,60±15,81)	180 (94,90±14,41)
	Kadın	58 (99,44±10,44)	198 (95,55±13,96)	256 (96,43±13,33)
	p*	0,572	0,241	0,254
Medeni durum	Evli	47 (98,74±8,43)	187 (94,85±15,24)	234 (95,63±14,21)
	Bekar	60 (99,11±10,79)	142 (94,76±14,09)	202 (95,99±13,33)
	p*	0,846	0,910	0,790
Çocuğu olma durumu	Var	24 (98,45±9,73)	164 (95,99±13,36)	188 (96,30±12,95)
	Yok	83 (99,09±9,85)	165 (93,56±15,93)	248 (95,41±14,41)
	p*	0,780	0,135	0,504
Sigara kullanma durumu	İçen	11 (95,3±8,83)	106 (93,63±16,96)	117 (93,79±16,35)
	İçmeyen	96 (99,36±9,84)	223 (95,31±13,55)	319 (96,53±12,67)
	p*	0,200	0,333	0,066
Bölüm	Dahili(a)	86 (100,52±8,05)	191 (93,90±16,53)	277 (95,96±14,74)
	Cerrahi(b)	19 (92,52 ±13,50)	109 (96,30±10,91)	128 (95,74±11,35)
	Temel(c)	2 (92,5±16,26)	29 (94,75±14,70)	31 (94,61±14,52)
	P**	0,003(ab)	0,401	0,875
Kronik hastalık varlığı	Var	16 (98,00±6,01)	68 (95,51±13,61)	84 (95,98±12,53)
	Yok	91 (99,12±10,32)	261 (94,58±15,03)	352 (95,75±15,09)
	p*	0,675	0,643	0,890
Çalışma süresi	10 yıl ve az	104 (99,27±9,52)	218 (93,89±15,83)	322 (95,63±14,31)
	11 yıl ve üzeri	3(87,66±14,22)	111 (96,49±12,18)	114 (96,26±12,25)
	p*	0,042	0,131	0,677
Aşılama ile ilgili hizmet içi eğitim alma durumu	Eğitim alan	34(98,82±6,57)	118 (95,66±14,01)	152 (96,36±12,78)
	Eğitim almayan	73 (99,01±11,00)	211 (94,27±15,13)	284 (95,49±14,32)
	p*	0,926	0,416	0,530
Mesleki yaralanmaya maruziyet durumu	Evet	40 (97,27±12,27)	105 (97,05 ±12,35)	145 (97,11±12,28)
	Hayır	67 (99,95±7,87)	224 (93,70±15,64)	291 (95,14±14,46)
	p*	0,172	0,054	0,160
Toplam		107 (98,95±9,78)	329 (94,77±14,73)	436 (95,80±13,79)

Ort: Ortalama, S.S. : Standart sapma, p*: Student t testi anlamlılık değeri, p**: One way Anova testi anlamlılık değeri

4. Tartışma

Sağlık çalışanlarının yüksek mesleki maruziyet riski altında olduğu ve bu nedenle risk grubundakilere yönelik korunma önlemlerine dahil edildikleri bilinmektedir. Ancak aldıkları eğitim nedeniyle kendilerinin alabilecekleri koruyucu önlemleri (el yıkama, aşı olma gibi) daha büyük bir özen ve hassasiyetle yerine getirmeleri beklenirken literatür çoğu yayında aksini iddia etmektedir (1-5,7,11). Nitekim sunulan çalışmada da sağlık çalışanları aşılamaya karşı oldukça olumlu tutum belirtmelerine rağmen aşılama oranlarının düşük seyretmesi risklerin bilindiği halde korunma davranışının yeterince içselleştirilmediğini göstermektedir. Bilindiği halde kurallara yeterince uyulmaması için öne sürülen yanlış bilgilendirme, öneminin farkına varmama, zaman yokluğu gibi nedenlerin önüne geçmek için tüm Dünyada sağlık çalışanları için özel koruyucu önlemler açıklanmakta ve uygulanmaktadır. Özellikle aşılama olmak üzere koruyucu önlemlere ne kadar uyulduğu ve durumu bilmek için her sağlık hizmeti veren kuruluşun sağlık çalışanlarının verilerini oluşturması ve eksiklikleri tamamlaması gerekir. İşte bu çalışma böyle bir bilinçle çalışmanın yapıldığı kurumun sağlık çalışanlarının aşılama durumu ve aşılarla karşı tutumlarının ve kuruma düşen görevin belirlenmesi açısından önemli bir çalışmadır. Çok merkezli çalışmaların yapılması ve yürütülmesi oldukça maliyetli ve zor olduğundan kurumsal bazda oluşturulan bu tür verilerden yola çıkarak ulusal bir veri tabanı oluşturulması ülkemiz sağlık çalışanlarının korunma önlemleri hakkında gelecekte yapılacak sağlık planlamaları için son derece önemli olacaktır kanaatindeyiz.

Sağlık çalışanları açısından en önemli risklerden birisi hepatit B bulaşıcıdır. DSÖ, tüm yeni doğanlara, 18 yaşına kadar çocuklara ve enfeksiyon riski yüksek olan tüm yetişkinlere hepatit B aşısını önermektedir (12). Ülkemizde ise hepatit B aşısı 1998 yılında aşı şemasına eklenmiştir ve 0-1 yaş aralığındaki bebekler ücretsiz aşılanmaktadır (13). Apaydın ve arkadaşları sağlık çalışanlarında Anti-HBs düzeylerine göre hepatit B'ye karşı koruyuculuğunu %84, Boşnak ve arkadaşları %88 olarak tespit etmiştir (14,15). Sunulan

çalışmada son 10 yıl içerisinde hepatit B aşısı olduğunu beyan edenlerin oranı yaklaşık %40 idi. Bu da çocukluk çağında rutin hepatit-B aşısı olmayan veya aşılamaya rağmen antikor seviyesi düşüklüğüne bağlı tekrar aşılanan sağlık personelinin oranını yansıtmaktadır. Sunulan çalışmada Hepatit B'ye karşı bağışıklık olduğunu bilme oranı yaklaşık %70'lere ulaşmaktaydı. Bağışıklık oranının düşük olması kişi beyanına göre alınan verilerin analizinden kaynaklanmış olabilir. Ancak burada gözden kaçırılmaması gereken bulgu çalışmadaki yaklaşık her üç sağlık çalışanından birinin hepatit B'ye karşı bağışıklık durumunu bilmemesidir. Oysa kurumda işe alma sırasında ve çalışma sürecinde çalışanlar muayene ve kontrollerden geçirilerek bilgilendirme yapılmaktadır. Yapılan bilgilendirme ve sağlık muayenelerinin sağlık çalışanlarınca içselleştirilmemiş olması, sadece bir zorunluluğu savma olarak düşünülmesi buna sebep olmuş olabilir.

Ülkelerin gelişmişlik düzeyi ve hijyen koşulları hepatit A seroprevalansını etkilemektedir. Özgüler ve arkadaşlarının çalışmasında hepatit A'ya karşı bağışıklık sağlık çalışanlarında %92,4 olarak tespit edilmiştir (16). Hepatit A aşısı Sağlık Bakanlığı tarafından sağlık çalışanlarına önerilen ancak zorunlu olmayan aşılar arasındadır. Çalışmadaki sağlık çalışanlarının yarısından fazlası hepatit A'ya karşı bağışıklığının olmadığını belirtmiştir ve bu çalışanların taranarak aşılama gerekir.

Tam doz tamamlandıktan sonra ömür boyu koruyucu olan KKK aşısı, ülkemizde 1980 yılında aşı takvimine eklenmiştir. Doğum yılı 1980'den sonra olan ve KKK aşısı olduğuna dair kayıtlı bilgisi veya hastalığı geçirdiğine dair kaydı olmayan yetişkinlere kontraendikasyon yoksa KKK aşısı önerilir (4). Nitekim son yıllarda aşısız çocukların ülkemize göç etmesinden dolayı kızamık salgını riski artırmaktadır (4). Sunulan çalışma bölgedeki pek çok yerden hasta kabul eden en önemli sağlık kurumlarından birisinde yapılmıştır. Buna rağmen katılımcıların yaklaşık yarısının KKK'ya bağışıklığının olmadığını belirtmiş olması, kurumda vakalar

nedeniyle değil genel bir aşılama gerekliliğini gösteriyor olabilir.

Avrupa'daki 30 ülkenin sağlık personeli için ulusal aşılama politikalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada tetanoz aşısı Portekiz, Slovenya, Ukrayna ve Fransa'da zorunlu olup diğer ülkelerde sadece önerilen aşılar içerisindedir (7). Ülkemizde de tetanoz aşısı zorunlu olmayıp önerilmektedir (8). Erişkinlik döneminde ülkemizdeki tüm erkeklere askerlik döneminde, kadınlara ise gebelik döneminde tetanoz aşısı yapılmaktadır. Bu nedenle aşı yaptırma nedenleri sorulduğunda en sık bu yanıtlar verilmiştir ancak iki sağlık çalışanından birinin son on yılda tetanoz aşısı yaptırmış olması ve sadece kesici delici alet yaralanmalarına bağlı aşı yaptırılması koruma yöntemlerine uyulmadığını göstermektedir.

Sağlık çalışanlarında influenza aşılama oranları ülkelere göre farklılık göstermektedir. Amerikan Birleşik Devletlerinde (ABD) aşılama politikaları nedeniyle daha yüksek, Avrupa'da daha düşüktür (17). Ülkemizde 2002 yılından itibaren sağlık çalışanlarına, her yıl ücretsiz influenza aşısı temin edilmektedir. Buna rağmen aşılama oranları düşük seyretmektedir (18-20). Sunulan çalışmada yaklaşık her üç sağlık çalışanından biri son 10 yıl içerisinde en az bir defa, yaklaşık her on sağlık çalışanından biri de her yıl düzenli influenza aşısı yaptırmıştı. COVID-19 pandemisi döneminde de on katılımcıdan sadece ikisinin influenza aşısı yaptırmaması, aşının önemini vurgulandığı bu dönemde bile influenza aşılama oranının düşük olduğunu göstermektedir. Aşı yaptırmanın hatırlatılması, aşıyla ilgili eğitim verilmesi veya zorunlu yapılması şeklinde aşı yaptırma oranları artırılabilir.

DSÖ'ye göre sağlık çalışanları COVID-19'a karşı aşılama programında öncelikli gruplar arasında yer almaktadır (3). ABD'deki 20 acil serviste 1398 sağlık çalışanını kapsayan çok merkezli bir çalışmada, %94'üne aşı önerildiğini ve %86'sının da aşı yaptırdığını bildirilmiştir (21). Benzer şekilde, yine sağlık çalışanlarıyla yapılan araştırmalarda, Kanada'da %80,9'unun, Fransa'da %76,9'unun aşıları olduğu belirlenmiştir (22). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 14 Ocak 2021 tarihinde sağlık çalışanlarını aşılamada birinci

öncelik olarak belirlemiştir (10). Sunulan çalışma bu tarihten yaklaşık dört ay sonra yapılmış olup, aşı yaptırma imkânı olmasına rağmen katılımcıların %30'unun COVID-19 aşısı yaptırmamış olması dikkat çekicidir. Ayrıca, aşı yaptırmayanların yaklaşık üçte birinin aşıya güvenmediğini belirtmiştir. COVID-19 aşılara karşı tereddüt ve güvenmeme nedenlerini araştıran çalışmalarla benzer şekilde acil bir durumda hızla geliştirilen COVID-19 aşılara güvensizlik ilk sırayı almaktadır (22-24). Bu durum toplumun büyük bir kesiminin özellikle son pandemide sağlık çalışanlarına sorarak, gözleyerek aşı kararı vermesi nedeniyle çözülmesi gereken önemli bir sorun gibi gözükmektedir.

Aşılar ve aşılana karşı gösterilen tutumun eğitim düzeyi ile ilgili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (20,25). Nitekim rapor edilen çalışmada da üniversite ve üstü eğitim alanların ve en yüksek eğitimi grup olarak doktorların aşılama oranları diğer sağlık çalışanlarına göre çok daha fazla olumlu tutum göstermesi literatürü destekler niteliktedir. Bu da hem toplumun eğitim düzeyini artırmanın hem de aşılama hakkında bilgilendirmenin bir kez daha önemine vurgu yapmaktadır denilebilir. Ancak dahili bölümlerde çalışan hekimler ile cerrahi bölümlerde çalışan hekimlerin aşıya karşı oldukça farklı tutumları bu çalışmanın sunduğu diğer bir önemli bulgudur. Mesleki risk açısından daha riskli grup olarak kabul edilen cerrahi branş hekimlerinin aşılar karşısındaki tutumları yine ancak eğitimin ve aşılama zorunlu hale getirilmesi düşüncesinin tartışılmasını gerektirir.

Sunulan çalışmada çalışma süresi 10 yıl ve altı olan hekimler, daha uzun çalışan hekimlere göre aşıya karşı olumlu tutum sergilemekle birlikte diğer sağlık çalışanlarında çalışma süresi aşıya karşı tutumu anlamlı bir şekilde etkilemedi. Erken ve arkadaşlarının çalışmasında yaşı 35-44 yaş arasında olanlar, 10 yıl ve üzerinde çalışanlar, kronik hastalığı olanlar ve kurumundaki çalışan sağlığı birimine başvuranlar aşılar daha olumlu bir tutum içindedir (6). Benzer şekilde Karacaer ve ark. aşılar karşısındaki tutumun yaşla artmakta olduğunu ancak çok

kuvvetli bir ilişki sergilemediklerini belirtmektedir (20).

Toplumda etkili liderlerin (dini kanaat önderleri, sanatçılar, politikacılar gibi) aşılama kararıyla ilgili tutum ve davranışları aşılama kararını etkileyebilen önemli faktörlerden biridir (26). Sunulan çalışmada sağlık çalışanlarının yaklaşık %60'ı yöneticilerin aşısıyla ilgili tutum ve davranışlarının aşılama kararını etkilediğini belirtmiştir. Dikkat edilirse bu oran sağlık çalışanları arasındaki orandır ve muhtemelen toplum içinde daha yüksek olacaktır.

Sağlık çalışanlarının büyük çoğunluğunun aşı olma kararının, aşısı yapılacak hastalığın şiddeti, aşının koruyuculuğu ve yan etkileri hakkında yeterli bilgilerinin olmasından etkilenmesi bilgilendirmenin önemine önemli bir vurgudur (20).

Aşıya ulaşım ve aşı maliyetinin özellikle pek çok ülke için önemli bir sorun olduğu bilinmektedir (27). Bu nedenle de aşı kampanyaları genelde toplumun içinde gerçekleştirilir ve en uzak noktaya bile ulaşılmaya çalışılır. Aşının paralı veya bedava olması da verilen kararı etkiler. Nitekim sonuçları sunulan bu çalışmada sağlık çalışanlarının yaklaşık %90'ı aşının çalıştıkları kurumda ücretsiz ve düzenli yapılmasının, aşıya rahatça erişebilmelerini sağlayarak aşı yaptırmalarını kolaylaştırdığını belirtmiştir. Ancak bu ifadelerine rağmen aşı yaptırma oranlarının oldukça düşük olması düşüncelerinin davranışlarına yansımadığını yani içselleştirilmemiş düşüncelerle basmakalıp hareket ettiklerini düşündürmektedir.

Dini ve felsefi inanç insanların hayata bakışını, kararlarını etkilemektedir (20). Nitekim sunulan çalışmada sağlık çalışanlarının yaklaşık üçte birinden fazlası dini ya da felsefi görüşlerinin aşı yaptırma durumunu etkilediğini ifade etmiştir. Bu da toplum önderleri arasında olan din öğreticilerini bilimle, din ve ahlak ilişkisinin anlatılabilmesi ile mümkündür.

4.1. Çalışmanın güçlü yanları ve kısıtlılıkları

Bu çalışma da tüm çalışmalar gibi güçlü yanlarının yanı sıra kısıtlılıklara sahiptir. Önemli ve büyük bir kurumda yapılan bir çalışma olmasına karşın tek bir merkezde yapılmış olması ilk kısıtlılığı olabilir. Ancak araştırmanın yapıldığı kurumun bölgesindeki en eski tıp eğitimi veren merkez olması nedeniyle akademik etkisi, hizmet verdiği geniş popülasyon yarattığı en azından bölgeyi temsil için yeterliliği kısıtlılığın aşılmasını sağladığı kanaatindeyiz. Ayrıca çalışmadaki anket formunun yüz yüze bir araştırmacı tarafından doldurulmuş olması verilen yanıtların istenilen yönde olmasına sebep olmuş olabilir. Üçüncü kısıtlılık aşılama durumlarının katılımcıların kendi verdikleri bilgilere göre değerlendirilmesi olabilir. Dördüncü olarak aşı tutumunu araştırmaya yönelik hazırlanan ölçme aracının ölçek olmaması bir diğer kısıtlılıktır. Ölçek olmamasına rağmen ölçme aracının Cronbach alfa değerinin 0,881 olması bu durumu bir kısıtlılık olmaktan çıkarabilir.

5. Sonuç

Bu çalışma her kurumun sağlık çalışanlarının aşılara karşı tutumlarının ve aşılama durumlarının araştırılmasını gerektiren ancak uygulamada çok da üstünde durulmayan bir değerlendirme sunmaktadır. Oysa toplumun kararları sağlık çalışanlarından etkilendiği gibi kendi mesleki gelecekleri, hem sağlıkları da kendi tutumlarından etkilenmektedir. Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının hepsinin yaptırması gereken COVID-19, influenza, tetanoz aşılarının eksik olması bu durumu yansıtmaktadır. Sürekli mesleki eğitimin ısrarla sürdürülmesi, işe alımlarda iş yeri hekimliği uygulamalarının dikkatle yapılması, özellikle aşı kayıtlarının iyi tutulması, kurumlarda ve ulusal düzeyde veri tabanlarının oluşturulması son derece önemlidir. Bundan sonraki süreçte bu çalışmanın verilerinin kurumdaki sağlık çalışanlarının eksik olan aşılarının tamamlanması, bağışık olması istenen bulaşıcı hastalıkların risk ve korunma yöntemlerinin anlatılması, sağlık çalışanları için önerilen aşılama ve aşılama hakkında güncel eğitimlerin

verilmesi için kuruma bir veri tabanı oluşturacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Erişkin Bağışıklama Rehberi. Türkiye; 2019. <https://www.ekmud.org.tr/rehberler/1-ekmud-rehberleri> (erişim tarihi: 15.09.2023)
2. Özgüler M, Saltık-Güngör L, Kaygusuz T, Papila Ç. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi sağlık çalışanlarında hepatit A, hepatit B, kızamık ve kızamıkçık seroprevalansı. *Klinik Dergisi* 2016; 29(1): 10-4.
3. World Health Organization. Vaccination of Healthcare Workers. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/essential-programme-on-immunization/integration/health-worker-vaccination> (erişim tarihi: 20.10.2023)
4. Toprak D, Köksal İ, Sargın M, Akan H. Erişkin aşılama, uygulamadaki sorunlar ve çözüm önerileri, aile hekimlerinin erişkin aşılamaındaki rolü. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2018; 22(3): 166-74.
5. Haviari S, Bénét T, Saadatian-Elahi M, André P, Loulergue P, Vanhems P. Vaccination of healthcare workers: A review. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11(11): 2522-37.
6. Erken RR, Ergin A Sağlık çalışanlarının kendilerine yönelik uygulanması gerekli aşılar karşı tutum ve davranışları *Klinik Derg* 2019; 32(3): 259-64.
7. Maltezou HC, Botelho-Nevers E, Brantsæter AB et al. Vaccination Policies for HCP in Europe Study Group. Vaccination of healthcare personnel in Europe: Update to current policies. *Vaccine* 2019; 37(52): 7576-84.
8. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Çalışanlarına Yönelik Uygulanması Gerekli Aşılar ve Uygulama Şemaları. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/saglik-calisanlari-asilama.html> adresinden 14.09.2023 tarihinde erişilmiştir.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Kamuoyunun dikkatine, duyuru. <https://www.titck.gov.tr/haber/kamuoyunun-dikkatine-13012021185623> adresinden 14.09.2023 tarihinde erişilmiştir.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. COVID-19 aşısı ulusal uygulama stratejisi. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77706/covid-19-asisi-ulusal-uygulama-stratejisi.html> adresinden 14.09.2023 tarihinde erişilmiştir.
11. Karaoğlu MK, Akın S. Hemşirelerin el yıkama alışkanlıklarına ilişkin görüşleri ve el hijyeni uyum oranlarının değerlendirilmesi. *Hemşirelikte Eğitim Ve Araştırma Dergisi* 2019; 16(1): 33-40.
12. World Health Organization. Vaccine for Hepatitis B. <https://www.hepb.org/prevention-and-diagnosis/vaccination/#:~:text=Hepatitis%20B%20Vaccine%20Recommendations,see%20below%20for%20risk%20factors>. (erişim tarihi: 20.10.2023)
13. Tosun SY. Ülkemizde Hepatit B Aşılması. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2002; 11(4): 140-2.
14. Apaydın H, Demir Ş, Karadeniz A. Bir tıp fakültesi hastanesi sağlık çalışanlarında hepatit A, hepatit B, hepatit C seroprevalansı ve aşılama durumu. *Sakarya Tıp Dergisi* 2021;11(2): 360-5.
15. Boşnak VK, Karaoğlan İ, Namıduru M, Şahin A. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi sağlık çalışanlarında hepatit B, hepatit C ve HIV seroprevalansı. *Viral Hepatitis Journal* 2013; 19(1): 11-4.
16. Özgüler M, Saltık-Güngör L, Kaygusuz T, Papila Ç. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi sağlık çalışanlarında hepatit A, hepatit B, kızamık ve kızamıkçık seroprevalansı. *Klinik Dergisi* 2016; 29(1): 10-4.
17. Haviari S, Bénét T, Saadatian-Elahi M, André P, Loulergue P, Vanhems P. Vaccination of healthcare workers: A review. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11(11): 2522-37.
18. Kul G, Korkmaz N. Sağlık çalışanlarının influenza aşısına yaklaşımı. *J Contemp Med* 2020; 10(3): 421-4.
19. Öztürk R, Ilgar T, Cesur S, Şahan S, Şanal L, Sağlık çalışanlarının grip aşısı hakkındaki bilgi düzeyleri ve aşıya karşı yaklaşımlarının değerlendirilmesi. *Anadolu Güncel Tıp Derg* 2020; 2(1): 13-8.
20. Karacaer Z, Öztürk İİ, Çiçek H, Şimşek S, Duran G, Görenek L. Sağlık çalışanlarının bağışıklanma ile ilgili bilgi düzeyleri, tutum ve davranışları. *TAF Prev Med Bull* 2015; 14(5): 353-63.
21. Schradling WA, Trent SA, Paxton JH, Rodriguez RM, Swanson MB, Mohr NM et al. Vaccination rates and acceptance of SARS-CoV-2 vaccination among U.S. emergency department health care personnel. *Acad Emerg Med* 2021; 28(4): 455-8.
22. Dzieciolowska S, Hamel D, Gadio S, Gadio S, Dionne M, Gagnon D et al. COVID-19 vaccine acceptance, hesitancy, and refusal among Canadian healthcare workers: A

- multicenter survey. Am J Infect Control 2021; 49(9): 1152-7.
23. Verger P, Scronias D, Dauby N, Adedzi KA, Gobert C, Bergeat M et al. Attitudes of healthcare workers towards COVID-19 vaccination: a survey in France and French-speaking parts of Belgium and Canada, 2020. Euro Surveill 2021; 26: 2002047.
 24. Biswas N, Mustapha T, Khubchandani J, Price JH. The nature and extent of COVID-19 vaccination hesitancy in healthcare workers. J Community Health 2021; 46(6): 1244-51.
 25. Sarı T, Temoçin F, Köse H. Sağlık Çalışanlarının İnfluenza Aşısına Yaklaşımları. Klimik Dergisi 2017; 30(2): 59-63.
 26. Etesaminia S, Derinpınar KB. Aşı tereddütlerinde sosyal medyanın rolü. Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi 2021; 7(2): 377-90.
 27. Mousavi T, Nikfar S, Abdollahi M. Achieving equitable access to medicines and health services: A COVID-19-time recalled matter. Iran J Pharm Res 2021; 20(4): 450-66.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 10/7, Tarih: 27.05.2019).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: MYK, NK, HK Tasarım: NK, HK Veri Toplama: MYK Veri İşleme: MYK, HK Analiz/Yorum: MYK, NK, HK Literatür taraması: MYK, NK, HK Yazma: MYK, NK, HK

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmamızda anketleri doldurarak bilimsel araştırmamıza katkı sağlayan sevgili Necmettin Erbakan Tıp Fakültesi Hastanesi çalışanlarına şükranlarımızı sunarız.

Bir Üniversite Hastanesindeki Sağlık Çalışanlarının Aşılama Durumları ve Aşılarla Karşı Tutumlarının Değerlendirilmesi

Sayın Katılımcı,

Aşağıda size yönlendirilen sorular etik kurul onaylı bir tez çalışması kapsamında sağlık çalışanı olarak aşılama durumunuz hakkında bilgi toplamak amacı ile sorulmaktadır. Tüm bilgileriniz saklı tutulacaktır. Size uygun yanıtları doldurarak ve kutucukları çarpı (x) işareti koyarak yanıtlatabilirsiniz. Yardımınız için teşekkür ederiz.

1-Yaşınız:.....

2-Cinsiyetiniz: Erkek Kadın

3-Medeni durumunuz : Evli Bekar

4-Öğrenim durumu:

İlkokul mezunu Ortaokul mezunu Lise Yüksekokul/Üniversite ve üzeri

5-Çocuğunuz var mı? Evet (Lütfen sayısını belirtiniz.....) Hayır

6-Sigara kullanma durumunuzu tanımlayınız.

Halen sigara içiyorum Hiç sigara içmedim Sigara içtim ama bıraktım

7-Mesleğiniz nedir?

8-Hangi bölümde (cerrahi-dahili-temel) çalışıyorsunuz?.....

9-Kaç yıldır sağlık çalışanı olarak görev yapıyorsunuz?.....

10-Tanı konmuş/ilaç kullanmanızı gerektiren bir hastalığınız var mı? Evet Hayır

11-Cevabınız evet ise hastalığınızı belirtiniz.....

12-Aşağıda belirtilen hastalıklardan geçirdiklerinizi işaretleyiniz.

Kızamık Kızamıkçık Kabakulak Suçiçeği

Hepatit-B Hepatit A Diğer.....

13- 18 yaşından sonra aşı oldunuz mu?

Evet Hayır Hatırlamıyorum

14- 18 yaşından sonra aşı oldu iseniz, aşı yaptırma nedeninizi işaretleyiniz.

Gebelik Askerlik Delici/kesici alet yaralanması Hayvan ısırığı

Yurt dışı seyahati/hac/umre Trafik kazası Diğer Lütfen belirtiniz.....

15-18 yaşından sonra aşı oldu iseniz, hangi aşıları olduğunuzu işaretleyiniz (Birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz).

Mevsimsel grip aşısı Hepatit B KKK (Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak)

Su Çiçeği Tetanoz Meningokok (Meningit aşısı) Hepatit A

Polio (çocuk felci aşısı) Pnömonokok (Zatürre aşısı) Covid-19 aşısı

HPV (İnsan papilloma virüsü) aşısı

16- Sağlık çalışanlarının aşılama ile ilgili hizmet içi eğitim aldınız mı? Evet Hayır

17- Mesleki yaralanmaya maruz kaldınız mı? Evet Hayır Hatırlamıyorum

18- Mesleki yaralanmaya maruz kaldıysanız nasıl bir maruziyet olduğunu işaretleyiniz.

İğne batması Kesici alet yaralanması Ter dışında diğer vücut sıvıları/salgıları ile temas

Diğer Lütfen açıklayınız.....

19- Kendinizi risk altında hissettiğiniz bulaşıcı hastalıkları işaretleyiniz (Birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz).

Hepatit A Hepatit B Hepatit C HIV Su çiçeği

Influenza Kızamık Kızamıkçık Kabakulak Tetanoz

20-Bir sağlık çalışanı olarak size önerilen aşıları işaretleyiniz.(Birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz).

Mevsimsel grip aşısı Hepatit A Hepatit B

Tetanoz Meningokok(Meningit aşısı) Covid-19 aşısı

Polio (çocuk felci aşısı) Pnömonokok(Zatürre aşısı) Su Çiçeği

HPV (İnsan papilloma virüsü) aşısı KKK(Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak)

21- Yukarıdaki aşıardan yaptırdıysanız lütfen yaptırma nedeninizi/nedenlerinizi belirtiniz.....

22- Aşağıda sıralanan bulaşıcı hastahklarla ilgili durumunuzu işaretleyiniz. (Birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz).

	Bağışıklığım var	Bağışıklığım yok	Bilmiyorum
Hepatit A			
Hepatit B			
Su çiçeği			
Kızamık			
Kızamıkçık			
Kabakulak			

23-Son 10 sene içerisinde Hepatit B aşısı oldunuz mu?

Evet Hayır Hatırlamıyorum

24-Son 10 sene içerisinde Tetanoz aşısı oldunuz mu?

Evet Hayır Hatırlamıyorum

25-Son 10 sene içerisinde İnfluenza aşısı (Grip aşısı) oldunuz mu?

Düzenli yaptırım Ara sıra yaptım Hiç yaptırmadım

26-Son bir yıl İnfluenza aşısı (Grip aşısı) oldunuz mu?

Evet Hayır Hatırlamıyorum

27-Son bir yıl içinde daha önce yaptırmadığınız (zatürre/menenjit v.b) herhangi bir aşı yaptırdıysanız lütfen belirtiniz.....

28-COVID-19 geçirdiniz mi? Evet Hayır

29- COVID -19 geçirdiyseniz lütfen zamanını belirtiniz.....

30- COVID -19 aşısı oldunuz mu? Evet Hayır

31- COVID -19 aşısı olmadıysanız lütfen nedenini belirtiniz.....

32- COVID -19 aşısı yaptırmayı düşünüyor musunuz?

Evet Hayır Emin değilim

Lütfen bir sonraki sayfaya geçiniz...

33- Aşilar hakkındaki aşağıdaki ifadelerden size uygun gelen seçeneği işaretleyiniz.

(1)Kesinlikle katılıyorum, (2)Kısmen katılıyorum, (3)Kararsızım (4)Kısmen katılmıyorum, (5)Kesinlikle katılmıyorum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
1) Kendimi korumam için aşı olmam gerekir					
2) Hastalarımı korumam için aşı olmam gerekir					
3) Ailemi korumam için aşı olmam gerekir					
4) Bulaş zincirini kırmak için sağlık çalışanlarının aşlanması gerekir					
5) Salgın olması durumunda aşı yaptırmayı düşünürüm					
6) Sağlık çalışanlarına yönelik aşilar risk gruplarına göre belirlenmelidir					
7) Aşılama kararı verirken o hastalığın şiddeti hakkında yeterli bilgiye sahip olmalıyım					
8) Aşılama kararı verirken aşının koruyuculuk düzeyi belirleyici bir etkidir					
9) Aşılama kararı verirken aşının yan etkileri belirleyici bir etkidir					
10) Aşılama kararı verirken Dünya Sağlık Örgütü'nün önerilerini dikkate alırım					
11) Aşılama kararı verirken Sağlık Bakanlığı'nın önerilerini dikkate alırım					
12) Aşılama kararı verirken Enfeksiyon Kontrol Komitesinin/ Bulaşıcı Hastalıklar Şubesinin önerilerini dikkate alırım					
13) Hastalığı geçirmiş olmak aşılama konusundaki kararımı etkiler					
14) Aşıyla ilgili önceki deneyimlerim tekrar aşılama konusundaki kararımı etkiler					
15) İğne korkusu aşılama konusundaki kararımı etkiler					
16) Biyolojik tehlikeler, bulaşıcı hastalıklar ve aşilar ile ilgili kurum içi eğitim yapılması aşılama kararımı etkiler					
17) Aşiların çalıştığım kurumda ücretsiz yapılması aşı yaptırmamı kolaylaştırır					
18) Aşiların çalıştığım kurumda düzenli yapılması aşı yaptırmamı kolaylaştırır					
19) Sağlık çalışanlarına yönelik aşılarla rahatça erişilemem aşı yaptırmamı kolaylaştırır					
20) Üst düzey kamu yöneticilerinin aşıyla ilgili tutum ve davranışları aşılama konusundaki kararımı etkiler					
21) Aşı yaptırmam gerektiğinin hatırlatılması aşı yaptırmamı kolaylaştırır					
22) Felsefi ya da dini görüşlerim aşılama hakkındaki kararımı etkiler					
23) Sağlık çalışanlarının aşlanması konusunda yeterince bilgiye sahip olduğumu düşünüyorum					

Yardımanız için teşekkür ederiz.

Research Article / Araştırma Makalesi

Yeniden Yapılandırılan Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Enfeksiyon Oranlarındaki Değişimlerin İncelenmesi

Investigation of Changes in Infection Rates in the Reconstructed Anesthesia Intensive Care Unit

¹Ferda Yaman, ²Gizem Kurada, ¹Serdar Ekemen, ¹Birgül Yelken

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
²Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Kastamonu, Türkiye

❖ Çalışma 20. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Özet: Enfeksiyon, yoğun bakım ünitelerinde önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Yoğun bakım ünitesinde dirençli organizmaların üremesini ve bulaşmasını azaltmak için önerilen stratejilerden biri, organizmaların komşu yataklardan bulaşma olasılığını azaltmak ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumu artırmak için hastaları tek yataklı odalara yerleştirmektir. Açık koğuş sistemi ile yönetilen yoğun bakım ünitesi yeniden yapılandırılarak kapalı koğuş sistemi ile yönetilmeye başlandı. Açık koğuş sisteminde takip edilen 6 aylık süreç ve izole oda sistemine geçtikten sonraki 6 aylık süreçte yatan hastalardaki enfeksiyon oranlarını retrospektif olarak incelemeyi amaçladık. Yeni yoğun bakım ünitesinde 6 aylık periyotta 274 hasta (grup A) takibi yapılmış ancak çalışma kriterlerine uygun 35 hasta, eski yoğun bakım ünitesinde 6 aylık periyotta yatan (grup B) 203 hastadan 23 hasta çalışmaya dahil edildi. Açık koğuş sisteminde takip edilen 6 aylık süreç ve izole oda sistemine geçtikten sonraki 6 aylık süreçte en az 1 hafta yatışı olan mekanik ventilatör desteği alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dış merkezlerden kabul edilen hastalar ile entübe halde kabul edilen hastane içi hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bilgisayar data sistemi kullanılarak hastaların APACHE II, GKS, yaş, cinsiyet, yatış nedeni ve kültür sonuçları ile kaçınıcı gün üreme olduğu kayıt edildi. Bu kayıtlara göre hastalardaki enfeksiyonların görülme yerleri, sıklıkları, etkenler ve dirençli mikroorganizmaların üreme oranları karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz sonucunda kolistin dirençli üreme sonuçları yönünden anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Grup B hastalarında kolistin direnci gelişme oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Trakeal aspirat kültür sonuçları incelendiğinde Grup B'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) üreme oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak; yoğun bakım ünitelerinde çoklu ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkmasını ve yayılmasını önlemeye yönelik stratejiler antimikrobiyal tedavinin etkinliğini ve kullanımını artırmaya çalışan stratejilerin yanısıra enfeksiyon kontrol önlemleri arasında hasta izolasyonu önem arz etmektedir. Çalışmamızın sonucunda izole oda yoğun bakım ünitesinde daha az dirençli mikroorganizma üreme oranı olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun Bakım Ünitesi, Hastane Enfeksiyonu, Çoklu İlaç Dirençli Organizmalar, Enfeksiyon Kontrolü

Abstract: Infection is an important cause of mortality and morbidity in intensive care units. One recommended strategy to reduce the growth and transmission of resistant organisms in the intensive care unit is to place patients in single-bed rooms to reduce the likelihood of transmission of organisms from neighboring beds and to increase compliance with infection control measures. The intensive care unit, which was managed with an open ward system, was restructured and started to be managed with a closed ward system. We aimed to retrospectively examine the infection rates in hospitalized patients during the 6-month period followed in the open ward system and the 6-month period after the transition to the isolated room system. In the new intensive care unit, 274 patients (group A) were followed up for a period of 6 months, but 35 patients who met the study criteria, and 23 patients out of 203 patients who were hospitalized in the old intensive care unit for a 6-month period (group B) were included in the study. Patients admitted from external centers and intubated in-hospital patients were excluded from the study with the computer data system, the patients' APACHE II, GCS, age, gender, reason for hospitalization, culture results and the number of days of positivity were recorded. According to these records, the places of infection in the patients, their frequency, factors and the growth rates of resistant microorganisms were compared. As a result of the statistical analysis, a significant difference in terms of colistin resistant reproduction results ($p<0.05$) was found and the rate of development of colistin resistance was higher in Group B patients. When tracheal aspirate culture results were examined, statistically significant difference in Group B ($p<0.05$), with higher reproductive rates was found. In conclusion; strategies to prevent the emergence and spread of multidrug-resistant bacteria in intensive care units (ICUs) includes strategies to increase the effectiveness of antimicrobial therapy, as well as patient isolation is important strategy for infection control. As a result of our study, it has been shown that there is a less resistant microorganism growth rate in the isolated room intensive care unit.

Keywords: Intensive Care Unit, Nosocomial Infection, Multidrug-Resistant Organisms, Infection Control

ORCID ID of the authors: FY0000-0001-6847-1720, GK. 0000-0002-0008-1811, SE. 0000-0002-9145-2891
BY. 0000-0001-9677-9028

Received 29.08.2023

Accepted 06.11.2023

Online published 13.11.2023

Correspondence: Ferda YAMAN – Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
e-mail : ferdayaman@gmail.com

1. Giriş

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen hastalar yaşamlarını tehdit eden primer hastalıklarının yanı sıra bir veya birden fazla organ yetersizliği bulunan, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıldığı, her türlü tıbbi cerrahi girişim ve monitörizasyonun uygulanabildiği hasta grubunu oluşturur. Enfeksiyon, yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) yatırılan hastalarda sık görülen komplikasyonlardan olup yoğun bakım ünitelerinde önemli mortalite ve morbidite nedenidir (1,2). Çevresel düzenlemenin, izlemenin ve çevre temizliğine yönelik süreçlerin geliştirilmesi, yoğun bakım ünitesinde çoklu ilaca dirençli organizmaların yayılmasını kontrol altına almak için belirlenmiş önlemlerdendir. Uygun koşullarda yapılandırılmamış YBÜ'nde enfeksiyon sıklığı ve dirençli mikroorganizmaların yayılımı daha büyük oranda görülmektedir (2,3). Yoğun bakım ünitelerinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonların en önemli risk faktörleri; santral venöz kateter, pulmoner arter kateteri, idrar kateteri ve mekanik ventilatör kullanımıdır. Diğer risk faktörleri arasında altta yatan hastalıklar (özellikle travma ve koma), trakeostomi, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)) skorunun yüksek olması, nazogastrik sonda, birden çok hastalığın varlığı ve yatış süresinin uzunluğu yer alır (4,5). Enfeksiyon tanısı kültür üreme sonuçları, inflamatuvar belirteçler olan prokalsitonin ile C reaktif protein, lökosit sayısı ve klinik bulgular ile koyulmaktadır, enfeksiyon komitesi tarafından antibiyoterapileri düzenlenmektedir. İnvaziv enfeksiyonlarla ilişkili en yaygın hastane kaynaklı enfeksiyonlar, santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonları ve ventilatörle ilişkili pnömonidir. Bu enfeksiyonların çoğuna çoklu ilaca dirençli organizmalar neden olmaktadır.

Bu çalışmada, açık koğuş sisteminden izole oda sistemine geçilen yoğun bakım ünitesinde 1 haftadan uzun yatışı olan, mekanik ventilatör desteği alan, yoğun bakım enfeksiyon tanısı almış hastalarda enfeksiyon

oranlarındaki değişikliğin belirlenmesi amaçlandı.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak Girişimsel Olmayan Klinik araştırmalar Etik kurul (karar no:2019-468, 17.01.2020) onay alındıktan sonra başlandı. Açık koğuş sisteminde takip edilen 6 aylık süreç ve izole oda sistemine geçtikten sonraki 6 aylık süreçte yatan hastalardaki enfeksiyon oranları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 17 ocak 2019 tarihinden 17 temmuz 2019 tarihleri arasındaki hastalar ve 17 temmuz 2019 taşınma tarihinden 17 ocak 2020 tarihine kadar 3. Basamak yoğun bakım ünitesi olan Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ünitesinde yatan hastalar dahil edildi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ünitesi 17.07.2019 tarihinde yeniden yapılandırılmasının enfeksiyon oranlarına etkisinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon tanısı alan hastalar için her hafta rutin olarak gönderilen kültür alınmakta olup (kan, endotrakeal aspirat, yumuşak doku, idrar), enfeksiyon hastalıkları kliniği ve enfeksiyon kontrol komitesi hemşireleri tarafından rutin yapılan kontrollere bağlı istenen kültür ve laboratuvar sonuçları klinik tarafından hasta muayenesi ve görüntüleme sonuçlarıyla beraber değerlendirilerek enfeksiyon tanıları konulmaktadır. İlk yatış günü hastaların bazal değerleri, yatış tanıları, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme sonuçları kayıt edilmektedir. Yoğun bakım hastalarının takibinde günlük muayane bulguları, klinik gözlemlerdeki değişiklikler ve hastalara yapılan invaziv tüm girişimler kayıt edilerek yeni üreyen kültür sonuçları enfeksiyon kontrol komitesi tarafından uyarı niteliğinde bildirilmekte olup kayıt altına alınmaktadır. Ventilatör ilişkili Pnömoni, görüntüleme yeni veya ilerleyici bir akciğer infiltrasyonunun, infeksiyöz kökenli olduğuna dair klinik kanıtlarla (örn. ateş, pürülan balgam, lökositöz ve oksijenizasyonda

azalma) birlikte, trakeal aspirat kültüründe tanımlanan pozitif bir patojenle birlikte tanımlanmasına dayanan bir klinik tanıdır (6). Santral kateter enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonunun geliştiği tarihte en az 48 saat boyunca santral yol kullanan ve bilinen başka bir enfeksiyon kaynağı olmayan bir hastada laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (7). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzları kateterle ilişkili bakteriyüriyi tanımlamaktadır. Kalıcı üretral, kalıcı suprapubik veya aralıklı kateterizasyonu olan bir hastalarda $\geq 10^3$ koloni oluşturan birim (cfu)/mL üropatojenik bakterinin kültürde üremesi idrar yolu enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (8). Gram negatif mikroorganizmalar (*A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve bazı *Enterobacterales*) arasında geniş spektrumlu direncin ortaya çıkması, tedavi seçeneklerinin az olması ve bazen hiçbir etkili antimikrobiyal ajanın mevcut olmaması nedeniyle endişe vericidir (9).

Bu çalışmaya dahil edilen hastalar, yeni yoğun bakım ünitesinde 6 aylık periyotta 274 hasta (grup A) ve eski yoğun bakım ünitesinde 6 aylık periyotta yatan (grup B) 203 hasta yatışının olduğu belirlendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yoğun bakımda yattığı süre, mekanik ventilasyona bağlı kaldığı süre, entübe kaldığı süre, trakeostomize kaldığı süre, giriş Glasgow Koma Skalası (GKS), APACHE II skorları, geçirdiği operasyonlar, yatış tanısı, ek hastalıkları, enfeksiyonun görülme yeri ve ortaya çıkış gününü gösteren takip formu hazırlanarak bilgiler kayıt edildi.

Açık koğu sisteminde takip edilen 6 aylık süreç ve izole oda sistemine geçtikten sonraki 6 aylık süreçte en az 1 hafta yatışı olan mekanik ventilatör desteği alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dış merkezlerden kabul edilen hastalar, entübe halde kabul edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Açık koğu sistemi ve izole oda sisteminde de yoğun bakımda hasta başına düşen hemşire sayısında ve çalışma saatlerinde değişiklik

olmadığı belirlenmiştir. Bilgisayar data sistemi kullanılarak hastaların APACHE II, GKS, yaş, cinsiyet, yatış nedeni ve kültür sonuçları ile kaçınıcı gün üreme olduğu kayıt edildi. Bu kayıtlara göre hastalardaki enfeksiyonların görülme yerleri ve sıklıkları ve etkenler karşılaştırıldı. Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 istatistik paket programları kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, min-max) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Independent Samples t Test (bağımsız gruplarda t testi), normal dağılım göstermeyen verilerin değerlendirmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İhtimali (P) $\alpha=0,05$ 'ten küçük olan değerler önemli ve gruplar arasında fark vardır, büyük olan değerler önemsiz ve gruplar arasında fark yoktur, şeklinde kabul edildi.

3. Bulgular

Yeni yoğun bakım ünitesinde 6 aylık periyotta 274 hasta (grup A) takibi yapılmış ancak çalışma kriterlerine uygun 35 hasta, eski yoğun bakım ünitesinde 6 aylık periyotta yatan (grup B) 203 hastadan 23 hasta çalışmaya dahil edildi. Güç (Power) analizi G*Power 3.1.9.4 istatistik paket programı ile yapılmış olup; $n_1=35$, $n_2=23$, $\alpha=0,05$, Etki Büyüklüğü (Effect size) $d=0,8$ olmak üzere; güç (power $(1-\beta)$)=0,83 olarak bulundu.

Gruplar arasında; cinsiyet, yaş, tanı, APACHE II skorlaması, GKS, entübasyon süresi ve yatış süresi değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur (Tablo 1). Ayrıca yeni yoğun bakım ünitesinde hasta başına düşen hemşire sayısında bir değişiklik olmamıştır.

Tablo 1. Hasta Özelliklerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

		Grup A (n=35)	Grup B (n=23)	P
Cinsiyet	Kadın	15 (%42,9)	8 (%34,8)	0,733 ^a
	Erkek	20 (%57,1)	15 (%65,2)	
Yaş*		65,6 ± 18,9	68,4 ± 14,7	0,546 ^b
Tanı	Intrakraniyal kanama	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,125 ^a
	Pnömoni	1 (%2,9)	4 (%17,4)	
	Postresusitasyon Sendromu	3 (%8,6)	4 (%17,4)	
	Sepsis	7 (%20,0)	3 (%13,0)	
	SolunumYetmezliği	18 (%51,4)	12 (%52,2)	
	Travma	5 (%14,3)	0 (%0,0)	
APACHE II *		20,8 ± 9,2	24,9 ± 6,1	0,068 ^b
GKS*		6,8 ± 2,4	6,3 ± 1,3	0,355 ^b
Entübasyon Süresi*		19,6 ± 13,5	15,5 ± 5,9	0,120 ^b
Yatış Süresi*		23,1 ± 13,1	23,7 ± 11,7	0,880 ^b

a: Chi Square Test, b: Independent Samples t Test, *: Mean ± SD (APACHE II Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, GKS: Glasgow Koma Skalası)

Tablo 2. Kültür ve Üreme Sürelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

		Grup A (n=35)	Grup B (n=23)	P
Kültür TA	Yok	7 (%20,0)	--	0,035^a
	Var	28 (%80,0)	23 (%100,0)	
	Üreme Süresi (Gün)*	8,5 (1,0-23,0)	5,0 (1,0-16,0)	0,119 ^b
	A	13 (%37,1)	14 (%60,9)	
	A+K	2 (%5,7)	6 (%26,1)	
	BC	1 (%2,9)	--	
	CG	1 (%2,9)	--	
	K	7 (%20,0)	2 (%8,7)	
	P	3 (%8,6)	1 (%4,3)	
	P+K	1 (%2,9)	--	
Kültür Kan	Yok	28 (%80,0)	18 (%78,3)	1,000 ^a
	Var	7 (%20,0)	5 (%21,7)	
	Üreme Süresi (Gün)*	16,0 (1,0-20,0)	13,0 (1,0-19,0)	0,623 ^b
	A	4 (%11,4)	2 (%8,7)	
	C	--	1 (%4,3)	

	<i>E.Coli</i>	--	1 (%4,3)	
	<i>K</i>	1 (%2,9)	1 (%4,3)	
	<i>KP</i>	1 (%2,9)	--	
	<i>SH</i>	1 (%2,9)	--	
Kültür İdrar	Yok	18 (%51,4)	8 (%34,8)	1,000 ^a
	Var	17 (%48,6)	15 (%65,2)	
	Üreme Süresi (Gün)*	10,0 (4,0-30,0)	10,0 (4,0-29,0)	0,849 ^b
	<i>A</i>	2 (%5,7)	4 (%17,4)	
	<i>CA</i>	2 (%5,7)	4 (%17,4)	
	<i>CA+CG</i>	1 (%2,9)	--	
	<i>CB</i>	1 (%2,9)	--	
	<i>CG</i>	5 (%14,3)	3 (%13,0)	
	<i>CP</i>	--	3 (%13,0)	
	<i>CT</i>	2 (%5,7)	--	
	<i>EC</i>	1 (%2,9)	--	
	<i>ED</i>	1 (%2,9)	--	
	<i>EF</i>	1 (%2,9)	1 (%4,3)	
	<i>P</i>	1 (%2,9)	--	
	Kültür YD	Yok	31 (%88,6)	21 (%91,3)
Var		4 (%11,4)	2 (%8,7)	
Üreme Süresi (Gün)*		6,0 (3,0-26,0)	9,5 (5,0-14,0)	0,814 ^b
<i>A</i>		--	1 (%4,3)	
<i>EC</i>		2 (%5,7)	--	
<i>P</i>		1 (%2,9)	--	
<i>S Haemolyticus</i>		1 (%2,9)	1 (%4,3)	

a: Chi Square Test, b: Mann-Whitney U Test, *: Medyan (Min-Max), * üreme süresi (Gün): yatışının kaçınıcı gününde üreme pozitifliği

(TA: trakeal aspirat, YD: yumuşak doku, P: *Pseudomonas aeruginosa*, A: *Acinetobacter baumani*, K: *Klebsiella pneumoniae*, CT: *Candida tropicalis*, EF: *Enterococcus faecalis*, CG: *Candida glabrata*, SH: *Stafilococcus haemolyticus*, ED: *Enterococcus durans*, EC: *Escherichia coli*, BC: *Burkholderia cepacia*, VRE: Vankomisin rezistan *Enterococcus*)

Trakeal aspirat kültür sonuçları incelendiğinde Grup B'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p < 0,05$) üreme oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Üreme süreleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0,05$) saptanmıştır. Kan kültür sonuçları, idrar kültür sonuçları ve yumuşak doku kültür sonuçları incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0,05$) ve üreme süreleri yönünden de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0,05$) bulunmuştur. (Tablo 2).

Tablo 3. Antibiyotik direnç gelişimi açısından Gruplar Arası Karşılaştırılması

		Grup A (n=35)	Grup B (n=23)	P*
VRE	Yok	29 (%82,9)	22 (%95,7)	0,226
	Var	6 (%17,1)	1 (%4,3)	
Kolistin	Yok	31 (%88,6)	8 (%34,8)	0,000
	Var	4 (%11,4)	15 (%65,2)	
	R	1 (%2,9)	5 (%21,7)	
	S	3 (%8,6)	10 (%43,5)	
Pan Rezistan	Yok	32 (%91,4)	21 (%91,3)	1,000
	Var	3 (%8,6)	2 (%8,7)	
Yatış sonucu	Servis	10 (%28,6)	3 (%13,0)	0,287
	Ex	25 (%71,4)	20 (%87,0)	

*: Chi-Square Test (VRE: Vankomisin dirençli enterococcus)

Gruplar arasında; Vankomisin dirençli *enterococcus*, Pan Rezistan üreme sonuçları ve yatış sonuçları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunurken, Kolistin dirençli üreme sonuçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Grup B hastalarında kolistin direnci gelişme oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 3).

4. Tartışma

Yoğun bakımda izlenen hastalar, bir veya birden fazla organ yetmezliği ve yaşamı tehdit eden primer hastalığı olan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, invaziv monitorizasyon uygulanmakta olan bağışıklık sistemi baskılanmış, yetersiz beslenme, kontrolsüz hiperglisemi ve sepsis nedeniyle nozokomiyal enfeksiyonlara karşı oldukça savunmasızdırlar. Bu nedenle yoğun bakım ünitesindeki hastalar, yoğun bakım ünitelerinde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olabilen nozokomiyal enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır. Yoğun bakım ünitesinde yaygın görülen ve klinik açıdan önemli enfeksiyonlar, yoğun bakım ünitesindeki hastaların sıklıkla ihtiyaç duyduğu destekleyici cihazlar ve kateterler ile ilişkili enfeksiyonlardır (10). Orta-Güney Amerika, Hindistan, Fas ve Türkiye'deki 46 hastaneyi kapsayan çok merkezli prospektif bir kohort sürveyans çalışmasında, yoğun bakım ünitesi ile ilişkili enfeksiyon oranları, kaynakları kısıtlı

ülkelerde daha da yüksek olabileceği vurgulanmış olup enfeksiyon oranları incelendiğinde; genel olarak yüzde 14,7'lik bir oran (veya 1000 YBÜ günü başına 22,5 enfeksiyon) gözlemlendiği belirtilmiştir. Kateter ve mekanik ventilatör ilişkili enfeksiyon oranları incelendiğinde; kateter-ilişkili kan da enfeksiyon: 1000 kateter günü başına 12,5 vaka (aralık 7,8 -18,5 vaka), VAP ventilatör ilişkili pnömoni: 1000 ventilatör gününde 24,1 vaka (10,0 - 52,7 vaka aralığında), kateter-ilişkili üriner enfeksiyon: 1000 kateter günü başına 8,9 vaka (1,7 -12,8 vaka) olarak belirlenmiştir (11).

Bizim çalışmamızda kan kültürü, idrar kültürü, trakeal aspirat kültürü, yumuşak doku kültür yüzde oranları incelendiğinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kültür üreme yüzdesi en fazla trakeal aspirat olmak üzere sırasıyla yumuşak doku, idrar ve kan olarak belirlenmiştir.

Bulaşmayı önlemek için enfekte hastaları enfekte olmayan hastalardan ayırmak, dünya çapında ayaktan tedavi ve yatan hasta ortamlarında kullanılan enfeksiyon önlemede temel bir kavram olup önem arz etmektedir. İzole oda yoğun bakım hasta servislerinin kolonizasyon ve hastane kaynaklı organizmalarla oluşan enfeksiyon oranını azalttığı gösterilmiştir (12).

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) çoklu ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkmasını ve

yayılmasını önlemeye yönelik stratejiler antimikrobiyal tedavinin etkinliğini ve kullanımını artırmaya çalışan stratejiler ve enfeksiyon kontrol önlemleri olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. En etkili yöntem iki stratejinin birlikte uygulanmasıdır (12). Çoklu ilaca dirençli bakterilerin önlenmesini inceleyen meta-analizde 2 ana kategoride alınan enfeksiyon kontrol önlemleri incelendiğinde antibiyotik yönetimi, dekolonizasyon, standart bakım, çevre temizliği, kaynak kontrolü olarak ele alınmıştır. Çalışmamızda izole oda sistemine geçilen yoğun bakım ünitesinde kolistin dirençli bakteri üreme oranlarında azalma olduğu tespit edilmiştir. Kolistin (polimiksin E olarak da bilinir), polimiksinler olarak da bilinen katyonik polipeptitler ailesinin bir üyesidir. Bu antibiyotik grubu, lipofilik yağlı asil yan zincirinin varlığıyla karakterizedir. Son yıllarda, başka seçenek mevcut olmadığında, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için kolistin giderek artan bir şekilde "son basamak" tedavi olarak kullanılmaktadır (13). Artan ve uygunsuz kullanıma bağlı olarak kolistin direncinde artış rapor edilmektedir. Kore'de ve farklı ülkelere gelen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının alt gruplarında kolistin ve polimiksin B'ye karşı yüksek direnç oranları olduğu rapor edilmiştir (14). Kliniğimizde *Acinetobacter baumannii* nedeniyle 34 ağır sepsis hastasından izole bakteriyel DNA analizi yapılmış olup hastaların 11'inde farklı genotipe bağlı bakteriyel DNA olduğu tespit edilmiştir (15). Son yıllarda kolistin dirençli *Acinetobacter baumannii* gen çalışmaları giderek artan sayıda yapılmaktadır (16). Çalışmamızda kolistin dirençli *Acinetobacter baumannii* üreme oranının izole yoğun bakım ünitesinde azalmış olduğu tespit edilmiştir, izole oda sistemi uygulanan yoğun bakım ünitesinde hastalar arası kontaminasyon riskinin azalması, her odada el yıkama için ayrı özel bölmelerin olması ile açıklanmaktadır. Benzer şekilde bu çalışmada trakeal aspirat kültürlerinde üreme oranında azalma olduğu tespit edilmiştir. Daha önce yoğun bakım ünitemizde yapılan başka bir çalışmada *Acinetobacter baumannii* üreme yerlerinin ve antibiyotik direnç gelişme oranlarının incelendiği başka bir çalışmada en çok ürettiği yerin trakeal aspirat olduğu belirlenmiştir (17). Çalışmamızda, yatak sayısının yüksek olduğu koğuşlarda bulaşma

riskinin artması muhtemeldir, izole oda sistemine geçildiğinde artan temizlik seviyelerinden sonra hastadan hastaya kontaminasyon riski azalmış olup trakeal aspirat kültür üremelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle kapalı yoğun bakım modelinin ideal yoğun bakım model olacağı ileri sürülmektedir. Ancak kaynakların kısıtlı olduğu ülkelerde her zaman mümkün olmayabilir (18).

Yoğun bakım ünitelerinde, hastadan hastaya kontaminasyonu önlemede izole oda sistemi ve her odada ayrı hepa filtre kullanımının olduğu ayrıca her hasta için özel banyo bulunan, hemşire sayısının ve çalışma saatlerinin yeniden düzenlendiği yeniden yapılandırılmış yoğun bakım ünitesinde çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiş olup enfeksiyon oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (19)

Sonuç olarak; enfeksiyon, yoğun bakım ünitelerine uzun süreli kalışların önemli bir nedenidir. Farklı coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar göstererek hastaların yaklaşık %30'unu etkilemektedir ve yoğun bakım ünitelerinde hala çok yüksek mortalite oranları ile ilişkili olmakla beraber maliyeti de arttırmaktadır (20). Çalışmamızda kapalı koğuş sistemine geçildikten sonra mortalite üzerine bir etki olmamakla beraber kolistin dirençli *Acinetobacter* üreme oranları ve trakeal aspirat üreme oranlarında anlamlı azalma olduğu tespit edildi. Ayrıca, standardizasyonu sağlamak için yoğun bakım ünitesinde en az 1 hafta yatışı olan entübe hastalar dahil edildi ve diğer yoğun bakım ünitelerinden kabul edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı, limitasyon olarak belirtmeliyiz ki çalışmanın retrospektif olması ayrıca konağa bağlı faktörlerin değişken olması kültür üreme sonuçlarını etkileyebileceği için yoğun bakım ünitesinde multifaktöriyel nedenleri ekarte etme güçlüğüne olmalıdır. Belirli hasta grupları belirlenerek hastaya bağlı faktörlerin de optimum düzeyde standardize edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Blot S, Ruppé E, Harbarth S, Asehnoune K, Poulakou G, Luyt CE, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new

- technologies. *Intensive Crit Care Nurs.* 2022;1:70.
2. Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. Vol. 31, *Infectious Disease Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2017. p. 535–50.
 3. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Room decontamination with UV radiation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(10):1025–1029.
 4. Kollef MH, Torres A, Shorr AF, Martin-Loeches I, Micek ST. Nosocomial Infection. Vol. 49, *Critical care medicine.* NLM (Medline); 2021. p. 169–87.
 5. Smith RL. Prevention of infection in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(4):323-6.
 6. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I, Paiva JA, Read RC, Rigau D, Timsit JF, Welte T, Wunderink R. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700582.
 7. Patel PK, Gupta A, Vaughn VM, Mann JD, Ameling JM, Meddings J. Review of Strategies to Reduce Central Line-Associated Bloodstream Infection (CLABSI) and Catheter-Associated Urinary Tract Infection (CAUTI) in Adult ICUs. *J Hosp Med.* 2018;13(2):105-116.
 8. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P, Nicolle LE; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625-63.
 9. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1-12.
 10. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Mehta Y, Higuera F, Cuellar LE, et al. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Units of 8 Developing Countries [Internet]. 2006. Available from: www.inicc.org
 11. McDonald EG, Dendukuri N, Frenette C, Lee TC. Time-Series Analysis of Health Care-Associated Infections in a New Hospital with All Private Rooms. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1501–6.
 12. Teerawattanapong N, Kengkla K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Apisanthanarak A, Chaiyakunapruk N. Prevention and control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in adult intensive care units: A systematic review and network meta-analysis. Vol. 64, *Clinical Infectious Diseases.* Oxford University Press; 2017. p. S51–60.
 13. Al-Kadmy IMS, Ibrahim SA, Al-Saryi N, Aziz SN, Besinis A, Hetta HF. Prevalence of Genes Involved in Colistin Resistance in *Acinetobacter baumannii*: First Report from Iraq. *Microbial Drug Resistance.* 2020;26(6):616–22.
 14. Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung SI, Park KH, Kang CI, et al. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2007;60(5):1163–7.
 15. Yelken B, Erkasap N, Bayram B, Us T, Ceylan I, Aslan G. Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* isolates from patients with severe sepsis in anesthesia intensive care unit. Vol. 36, *J. Pharm. Sci.* 2011.
 16. Hussein NH, AL-Kadmy IMS, Taha BM, Hussein JD. Mobilized colistin resistance (mcr) genes from 1 to 10: a comprehensive review. Vol. 48, *Molecular Biology Reports.* Springer Science and Business Media B.V.; 2021. p. 2897–907.
 17. Karakoç, Ebru; Ayyıldız, Ayşe; Yelken, Birgül. Antibiotic resistance of acinetobacter strains in our intensive care unit: a retrospective study. *Acta Medica Nicomedia,* 2023, 6.1: 60-64
 18. Chowdhury D, Duggal AK. Intensive care unit models: Do you want them to be open or closed? A critical review. *Neurol India.* 2017;65(1):39-45.
 19. Deniz A, Erhan ÖL, Bayar MK, Karatepe Ü, Demirel İ. Examination of Changes in Infection Rates in a Restructured Anaesthesia Intensive Care Unit: A Retrospective Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2017;45(6):353-360.
 20. Montrucchio G, Sales G, Catozzi G, et al. Effectiveness of an Active and Continuous Surveillance Program for Intensive Care Units Infections Based on the EPIC III (Extended Prevalence of Infection in Intensive Care) Approach. *J Clin Med.* 2022;11(9):2482.

Kısaltmalar

SY: solunum yetmezliği

İKK: intrakraniyal kanama

PRS: post resusitasyon sendromu

APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Hastalıkları Sınıflandırma Sistemi II

GKS: Glasgow Koma skalası

Üreme sonuçları

P: *Pseudomonas aeruginosa*
A: *Acinetobakter baumani*
K: *Klebsiella pnemonia*
CT: *Candida tropicalis*
EF: *Enterococcus faecalis*
CG: *Candida glabrata*
SH: *Stafilococcus haemolyticus*
ED: *Enterococcus durans*
EC: *Eschericia coli*
BC: *Burcholderia cepacia*
VRE: *Vankomisin rezistan enterococ*

Kültür TA: Kültür trakeal aspirat
Kültür idrar:
Kültür YD: yumuşak doku
Kolistin R dirençli, S duyarlı,
Panrezistan: herşeye dirençli

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 10, Tarih: 14.01.2020).
Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.
Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.
Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: BY, SE, GK. Konsept: BY. Tasarım: BY, FY. Veri Toplama veya İşleme: FY, GK. Analiz veya Yorum: BY, FY, SE. Literatür Taraması: FY, GK. Yazma: FY.
Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.
Destek ve Teşekkür Beyanı:

Research Article / Araştırma Makalesi

Comorbidities in Patients with Gout
Gut Hastalarında Eşlik Eden Komorbiditeler

Erdal Bodakçı

Eskişehir State Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Eskişehir, Türkiye

Abstract: Patients with gout frequently have multiple comorbidities, including hypertension(HT), cardiovascular disease (CVD), renal impairment, diabetes mellitus(DM), obesity, hyperlipidemia(HL) or metabolic syndrome. These comorbidities and their treatment may have an effect on the choice of therapeutic agent. This study was to identify the comorbidities of gout. The study retrospectively investigated the demographic, clinical, and biochemical variables and comorbid factors of patients diagnosed with gout who applied to the rheumatology department between December 2019 and April 2023. 384 gout patients were included (mean age 63.4 years; men 71.6%). 299 (77.9%) of the patients received a diagnosis for the first time. The number of patients with comorbidities was 319 (83.0%). Hypertension was the most common comorbidity, observed in 255 patients (58.5%). Other comorbid diseases were HL in 140 patients (36.4%), kidney disease in 132 patients (34.3%), coronary artery disease(CAD) in 120 patients (31.2%), DM in 100 patients (26.0%), heart failure in 65 patients (16.9%), osteoporosis in 45 patients (11.7%), liver disease in 26 patients (6.7%), stroke in 25 patients (6.5%), other diseases in 20 patients (5.2%), malignancy in 18 patients (4.6%) and the number of patients without any comorbidities was 65 (16.9%). Comorbidities in gout are very common and add further to the disease's morbidity and make its management challenging. Patients with gout should therefore screened for comorbidities and risk factors, which should be addressed as an important part of gout management.

Keywords: Gout, Comorbidity, Uric acid

Özet: Gut hastalarında sıklıkla hipertansiyon(HT), kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, diyabet mellitus(DM), obezite, hiperlipidemi(HL) veya metabolik sendrom dahil olmak üzere birden fazla komorbidite bulunur. Bu komorbiditeler ve tedavileri gut' un seyrini ve tedavi edici ajan seçimini etkileyebilir. Bu çalışma gut' a eşlik eden hastalıkları belirlemek amacıyla yapıldı. Çalışmamızda Aralık 2019- Nisan 2023 tarihleri arasında romatoloji polikliniğine başvuran gut tanısı alan hastaların demografik, klinik, biyokimyasal değişkenleri ile komorbid faktörleri geriye dönük araştırıldı. Çalışmaya 384 gut hastası dahil edildi (ortalama yaş 63,4 yıl olup erkeklerin oranı %71,6). Hastaların 299' una (%77,9) ilk kez tanı konulmuştu. Komorbid hastalığı olan hasta sayısı 319 (%83,0) idi. Komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde en sık görülen hipertansiyondu(255 hasta, %58,5). Eşlik eden diğer hastalıklar sırasıyla 140 hastada (%36,4) HL, 132 hastada (%34,3) böbrek hastalığı, 120 hastada (%31,2) koroner arter hastalığı, 100 hastada (%26,0) DM, 65 hastada kalp yetmezliği (%16,9), 45 hastada (%11,7) osteoporoz, 26 hastada (%6,7) karaciğer hastalığı, 25 hastada (%6,5) inme, 20 hastada (%5,2) diğer hastalıklar, 18 hastada (%4,6) malignite ve herhangi bir komorbiditesi olmayan hasta sayısı ise 65 (%16,9) idi. Gutta komorbiditeler çok yaygındır ve hastalığın morbiditesini daha da artırır ve tedavisini zorlaştırır. Bu nedenle gut hastaları, gut tedavisinin önemli bir parçası olarak ele alınması gereken komorbiditeler ve risk faktörleri açısından taranmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gut, komorbidite, Ürik asit

ORCID ID of the authors: EB. [0000-0002-0402-1525](https://orcid.org/0000-0002-0402-1525)

Received 04.10.2023

Accepted 06.11.2023

Online published 13.11.2023

Correspondence: Erdal BODAKÇI- Eskişehir State Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Eskişehir, Türkiye
e-mail : drebodakci@gmail.com

1. Introduction

Gout is the most common inflammatory arthritis and occurs when, sustained elevation of serum urate levels resulting in supersaturation of body tissues with urate, leads to the formation and deposition of monosodium urate crystals in and around the joints. The risk of gout increases with age, and it is thus more common in aging populations. Gout is more prevalent in men than in women. It is recognized as the most common form of inflammatory arthritis, with a prevalence of 0.9% to 2.5% in Europe, 3.9% in the USA 5% and over 6% in some Oceanic-Pacific ethnic groups(1-6). One acute attack may be the only manifestation, or acute inflammatory arthritis episodes (flares), often monoarticular, may recur. Acute gout attacks are painful and potentially disabling, needing immediate treatment. Gout is also associated with comorbidities that may impair well-being and reduce longevity(7). Many gout risk factors exist, including obesity, dietary factors and comorbid conditions(8). As well as a firmly established increased risk of cardiovascular disease, diabetes, hyperlipidemia, hypertension and chronic kidney disease in those with gout, novel associations of gout with other comorbidities have been reported, including atrial fibrillation, obstructive sleep apnoea, osteoporosis, hepatic disorders and malignancy(9-13). Increasing prevalence and incidence of obesity and comorbidities are likely to contribute substantially to the rising burden of gout.

The aim of the present study was to investigate the comorbidities of gout in a tertiary center rheumatology clinic.

2. Materials and Methods

2.1. Study design

This study includes patients who applied to the rheumatology outpatient clinic in Eskişehir City Hospital with a diagnosis of gout between December 2019 and April 2023. The study included 384 patients aged between 18 and 89 years and diagnosed as gout according to the 2018 EULAR/ACR classification criteria(14). Patients who were diagnosed with gout attacks and treated by

rheumatologists were included, while patients with other non-gout rheumatic diseases (connective tissue diseases, rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, calcium pyrophosphate disease, etc.) were excluded. Demographic data, comorbidities, laboratory data, and treatments of patients diagnosed with gout were recorded retrospectively. Demographic data; age, gender, body mass index, smoking and comorbidities were recorded. Laboratory indicators were examined including blood urea nitrogen (BUN), serum creatine (Cr), uric acid(UA), glucose, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total protein (TP), albumin (ALB), total bilirubin (TB), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C); inflammatory indicators, involving erythrocyte sedimentation rate (ESR, normal range: 0–20 mm/H) and C- reactive protein (CRP, normal range: 0–5 mg/L). The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated according to the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation(15). eGFR levels lower than 60 mL/min/1.73 m² were defined as decreased renal function. We defined hyperuricemia as a uric acid level ≥ 7 mg/dl for men and ≥ 6 mg/dl for women(16). Body mass index (BMI) was calculated using the standing height and weight recorded in the medical record at the time of gout diagnosis. BMI was categorized based on the World Health Organization classification: normal (18.5–24.9 kg/m²), overweight (pre-obese; 25–29.9 kg/m²), class I obesity (30–34.9 kg/m²), class II obesity (35–39.9 kg/m²), class III obesity (≥ 40 kg/m²)(17). Those with a BMI ≥ 30 kg/m² were considered obese. This study was approved by the local ethics committee (approval date: 09/06/2023, decisionno: ESH/GOEK2023/32). All procedures were carried out in accordance with the ethical rules and the principles of the Declaration of Helsinki.

2.2. Statistical analysis

When evaluating the study data, quantitative variables were determined by mean, standard

deviation, median, minimum and maximum values; qualitative variables were indicated by descriptive statistical methods such as frequency and percentage. The Independent Sample T test was used for two-group comparisons of normally distributed parameters, and the Mann-Whitney U test was used for two-group comparisons of non-normally distributed parameters. Statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21. If $P < 0.05$, the difference between the means was considered significant

3. Results

Characteristics of study group are listed in table 1. Patients were mostly male (n: 271, 71.6 %). The mean age was 63.4 ± 12 years, and women were older than men (67.4 ± 11 vs 60.1 ± 10 years, $p < 0.001$). Of the gout patients, 346 (90.1%) were over 50 years old, while 38 (9.9%) were under 50 years old. Among the patients who applied, 85 (22.1%) had previously been diagnosed, while 299 (77.9%) were newly diagnosed. The number of patients who had their first attack was 110 (28.6%), the number of patients who had their second attack was 86 (22.3%), and the number of patients who had ≥ 3 attacks was 188 (48.9%).

Table 1. Patient characteristics and associated comorbidities

Variables	Overall, n(%)	Men, n(%)	Women, n(%)	Uric acid level, mg/dl, mean
Sex	384	275 (71.6)	109 (28.4)	8.2
Age, mean, years	63.4	60.1	67.4	
18-49	38 (9.8)	26 (9.4)	12 (11.0)	7.6
50-59	105 (27.3)	76 (27.6)	29 (26.6)	8.3
60-69	118 (30.7)	82 (29.8)	36 (33.0)	8.6
70-79	78 (20.3)	50 (18.1)	28 (25.6)	9.3
80-89	45 (11.7)	41 (14.9)	4 (3.6)	8.4
BMI, kg/m²				
Underweight (<18.5)	6 (1.8)	6 (2.1)	0	6.8
Normal (18.5-24.9)	25 (6.5)	16 (5.8)	9 (8.2)	7.4
Overweight (25.0-29.9)	128 (33.3)	104 (37.8)	24 (22.0)	7.6
Class I Obesity (30.0 -34.9)	124 (32.2)	98 (35.6)	26 (23.8)	8.2
Class II obesity(35.0-39.9)	45 (11.7)	23 (8.3)	22 (20.1)	8.8
Class III obesity (≥ 40)	38 (9.8)	20 (7.2)	18 (16.5)	9.2
Unknown	18 (4.6)	8 (2.9)	10 (9.1)	7.8
Smoking				
Never	185 (48.1)	99 (36.0)	86 (78.8)	8.2
Current	100 (26.0)	88 (32.0)	12 (11.0)	8.5
Former	96 (25.0)	87 (31.6)	9 (8.2)	7.7
unknown	3 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.8)	8.4
Major associated comorbidities				
Hypertension				
Coronary artery disease	225 (58.5)	175 (63.6)	50 (45.8)	8.8
Heart failure	120 (31.2)	80 (29.0)	40 (36.6)	8.4
Stroke	65 (16.9)	38 (13.8)	27 (24.7)	9.6
Diabetes mellitus	25 (6.5)	15 (5.4)	10 (0.9)	7.9
Hyperlipidemia	100 (26.0)	65 (23.6)	35 (32.1)	8.6
Renal disease	140 (36.4)	88 (32.0)	52 (47.7)	8.2
Hepatic disorders	132 (34.3)	94 (34.1)	38 (34.8)	8.8
Malignancy	26 (6.7)	15 (5.4)	11 (10.0)	7.9
Osteoporosis	18 (4.6)	10 (3.6)	8 (0.9)	7.2
Any comorbidity	45 (11.7)	15 (5.4)	30 (27.5)	7.6
Other	65 (16.9)	46 (20.3)	19 (34.8)	7.3
	20 (5.2)	16 (5.8)	4 (3.6)	7.4
Chronic kidney disease	132 (34.2)	94 (34.1)	38 (34.8)	8.8

GFR categories (ml/min/ 1.73 m2)				
G1≥90				
G2 60-89	225 (58.5)	175 (63.6)	77 (70.6)	7.5
G3a 45-59	17 (4.4)	12 (4.3)	5 (9.8)	8.0
G3b 30-44	25 (6.5)	17 (6.1)	8 (7.3)	8.6
G4 15-29	30 (7.8)	20 (7.2)	10 (9.1)	9.2
G5 <15	28 (7.2)	23 (8.3)	5 (4.5)	9.8
	32 (8.3)	28 (10.1)	4 (3.6)	9.7
Medication use				
Diuretic use	158 (41.8)	125 (45.4)	33 (30.2)	9.6
Aspirin	205 (53.3)	145 (52.7)	60 (55.0)	8.3
Statin	80 (20.8)	62 (22.5)	18 (16.5)	8.6
Gout-related medication				
Colchicine	32 (8.3)	25 (9.0)	7 (6.4)	6.8
Allopurinol	25 (6.5)	15 (5.4)	10 (9.1)	6.2
Febuxostat	3 (0.7)	3 (1.0)	0	5.8

GFR, glomerular filtration rate. Body mass index (BMI)

Prevalence of Comorbidities in the study population

The frequency of the comorbidities in the study group were as follows; obesity (n: 207, 53.9%), diabetes (n:100, 26 %), hyperlipidemia (n: 140, 36.4%), hypertension (n: 225, 58.5%), heart failure (n: 65, 16.9%), coronary heart disease (n: 120, 31.2%) and chronic renal failure (n: 132, 34.3%), stroke (n: 25, 6.5%), hepatic disorders (n: 26, 6.7%), malignancy (n: 18, 4.6%), osteoporosis (n: 45, 11.7%), other diseases (n: 20, 5.2%) and any comorbidity (65, 16.9).

Gout and Hypertension

The most common comorbidity among gout patients is hypertension. The mean age of patients with hypertension was 62.4 years. Of the patients with hypertension, 143 (63.5%) were using diuretic antihypertensive drugs. The mean uric acid level was 9.6 mg/dl in patients using diuretics and 7.3 mg/dl in those not using diuretics (p=0.04).

Gout and Obesity

The frequency of gout in patients with BMI ≥30 kg/m² was 53.9%. As shown in Table 1, an increase in BMI was associated with an increase in uric acid levels (p:0,03). The most common comorbidities associated with obesity were HT, DM, CAD, HL and renal diseases, respectively.

Gout and Cardiovascular Diseases

Heart failure and coronary artery disease are more common in women, while hypertension is more common in men. When we look at the long-term follow-ups of our patients, the follow-up rates were 78.4% in the first 6 months after diagnosis, 61.8% between 6 and 12 months, 38.6% between 12 and 24 months, 25.8% between 24 and 36 months, and 18.6% for ≥36 months. As time went on, the follow-up rates decreased. Therefore, an analysis of long-term mortalities could not be performed. Six patients with heart failure and seven patients with chronic kidney disease were lost during the follow-up period. Four of the deaths had both congestive heart failure and chronic renal failure. Heart failure had the highest mean uric acid level among comorbid diseases (UA: 9.6 mg/dl). All heart failure patients were using diuretics.

Gout and Coronary Artery Disease

After the diagnosis of gout, 18 patients (4.6%) experienced myocardial infarction, and 8 patients (2.0%) developed arrhythmia. Among the patients with CAD, 82.4% had HT, 32.5% had DM, 56.8% had HL, and 20.3% had chronic kidney disease. Among the 120 patients with CAD, the number of patients using diuretic antihypertensive drugs was 86, and the number of patients not using diuretic antihypertensive drugs was 34. The uric acid level was 8.4 mg/dl, which was higher than

the general patient average (ua: 8.2 mg/dl) (p: 0.62). The number of patients with CAD who smoked was 32. The number of patients with CAD and a BMI ≥ 30 kg/m² was 38 (31.6%).

Gout and Renal Disease

In 132 (34.1%) of the patients, GFR was < 90 ml/min/1.73 m², and it was the most common comorbidity after HT and HL. As GFR decreased, uric acid levels increased. All patients were started on uric acid-lowering therapy after being diagnosed with gout. Allopurinol was given at higher doses for optimal uric acid levels compared to other comorbidities. During the follow-up period, 6 patients became routine dialysis patients. The number of patients with coronary artery disease who used diuretics was 56 (42.4%), and the number of patients with hypertension was 115 (87.1%). After diagnosis, 28 patients switched from diuretic antihypertensive drugs to losartan treatment.

Gout and Diabetes

Diabetes was present in 26.0% of the patients. The number of patients with a BMI ≥ 30 kg/m² was 55 (55.0%). The mean uric acid level was 8.6 mg/dl, and the number of patients using diuretic antihypertensive drugs was 48 (48.0%). The number of patients with accompanying chronic renal disease (CKD) was 32 (32.0%), the number of patients with HT was 68 (68.0%), and the number of patients with HL was 82 (82.0%). Metabolic syndrome component could not be evaluated as waist circumference measurement was not performed.

Gout and Other Comorbidities

Alzheimer's (n: 3, 0.7 %) and Parkinson's diseases (n: 1, 0.2 %), myelodysplastic syndrome (n: 2, 0.5 %), asthma (n: 5, 1.3 %), chronic obstructive pulmonary disease (n: 4, 1.0 %), obstructive sleep apnea syndrome (n: 2, 0.5 %), Crohn's disease (n: 2, 0.5 %), and pemphigus disease (n: 1, 0.2 %) are other comorbidities that are less common.

4. Discussion

With this study, we aimed to determine the comorbidities present at the time of diagnosis in patients with gout and to compare uric acid

levels according to these comorbidities. In previous studies, the prevalence of HT, cardiac arrhythmias, heart valve disease, urolithiasis, HL, hypothyroidism, chronic lung disease, osteoarthritis, depression, anemia, and psoriasis has been found to be significantly higher in patients with gout compared to controls (18). In addition, in the years following the diagnosis, the likelihood of developing cancer, cardiovascular diseases, urolithiasis, kidney diseases, DM, HL, hypothyroidism, peptic ulcer disease, mild liver disease, osteoarthritis, rheumatic disease, depression, anemia and psoriasis were found to be higher in gout patients without a history of comorbidity compared to controls (18). In general, the burden of comorbidity is very high in the diagnosis of gout and the risk of developing new comorbidity is higher in gout patients than in the general population. In recent years, increasing risk factors for gout include obesity, age, DM, chronic kidney disease and aspirin usage.

The relationships between gout and various comorbidity categories are well known. For example, the relationship between gout and the components of metabolic syndrome is consistently reported. However, due to the retrospective nature of our study and the lack of waist circumference measurement, we could not evaluate metabolic syndrome among comorbid factors. As BMI increased, uric acid levels also increased (P=0.03). Therefore, gout should be considered in cases of sudden-onset arthritis of the toes and ankles in obese patients.

In general, the prevalence of comorbidities in our sample is similar to other previously published cohorts, but there are differences. For example, in the 2007-2008 NHANES prevalence study, HT was 74%, chronic renal disease was 71%, obesity was 53%, DM was 26%, and heart failure was 11% (19). In our study, the prevalence of HT was 58.5%, chronic renal disease was 34.2%, obesity was 53.9%, DM was 26%, and heart failure was 16.9%. We believe that geographic differences and dietary content contribute to these differences.

Gout is a known risk factor for cardiovascular diseases such as cerebrovascular disease,

congestive heart failure, and myocardial infarction, and collectively increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in gout patients(20, 21). This relationship may be mediated by endothelial dysfunction caused by high uric acid and low-grade crystal-induced inflammation(22). The follow-up periods of our patients were short, and mortality data could not be analyzed. However, during the follow-up period, six patients with heart failure and seven patients with chronic kidney disease were died. Four of the deceased patients had both heart failure and chronic kidney failure. Additionally, six patients became routine dialysis patients. Four patients with malignancy died.

When we look at the relationship between comorbidity and uric acid levels, the highest uric acid level was observed in heart failure and chronic kidney patients using diuretics. Especially, as GFR decreased, uric acid levels increased. Uric acid-lowering therapy was started in all patients with chronic kidney

disease diagnosed with gout. Patients with CKD had a high incidence of HT, HL, DM and CAD. Other comorbidities and medications should be questioned when gout is diagnosed in these patients.

The study has some limitations due to its retrospective design. The absence of a control group and insufficient information about alcohol consumption are among these limitations. Additionally, gout patients can receive treatment and follow-up from different specialists, which can lead to patients being lost to follow-up, resulting in insufficient mortality data.

The existence of comorbidity greatly complicates the management of gout and requires special attention in managing patients with gout. A comprehensive, multispecialty approach is needed to reduce the morbidity and mortality of gout and its associated health conditions in these patients.

REFERENCES

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W and Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature reviews rheumatology*. 2015 ;11(11), 649-662.
2. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015; 74(4), 661-667.
3. Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo RM, Richette P. et al. Prevalence of gout in the adult population of France. *Arthritis care & research*.2016; 68(2), 261-266.
4. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63: 3136-3141.
5. Kuo CF, Grainge MJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Doherty M. et al. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study. *Arthritis research & therapy*. 2015; 17(1), 1-10.
6. Winnard D, Wright C, Taylor WJ, Jackson G, Te Karu L, Dalbeth N. National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand. *Rheumatology*. 2012; 51(5), 901-909.
7. Song P, Wang H, Xia W, Chang X, Wang M, An L. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China. *Scientific reports*. 2018; 8(1), 4314.
8. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020; 16(7), 380-390.
9. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007; 116: 894–900.
10. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *Journal of clinical epidemiology*. 1988; 41(3), 237-242.
11. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(8): 2688-2696.
12. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, Kopec JA, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6): 1162-1164.
13. Kuo CF, Yu KH, See LC, Chou IJ, Ko YS, Luo SF. et al.. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology*. 2013; 52(1), 111-117.

14. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Bardin T. et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the rheumatic disease*. 2020; 79(1), 31-38.
15. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Premaratne E, Lu ZX, Seah JM, Jerums G. et al. The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. *BMC nephrology*. 2015; (3) 16, 1-13.
16. Maiuolo, J, Oppedisano F, Mollace, V. et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int. J. Cardiol* 2016; 213: 8–14.
17. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894-899.
18. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; 75(1), 210-217.
19. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012; 125:679–687.
20. Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52:2251–2259.
21. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012; 2:e000282.
22. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M. et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:654–61.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir State Hospital Non-Clinical Ethics Committee (Decision no:ESH/GOEK2023/32, Date: 09.06.2023).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept EB. Design: EB. Data Collection or Processing: EB. Literature Search: EB. Writing: EB.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Efficacy and Safety of Local Psoralen-UVA Treatment in Palmoplantar Dermatoses: A Single-Center Retrospective Study

Palmoplantar Dermatozlarda Lokal Psoralen-UVA Tedavisinin Etkinliği ve Güvenliği: Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma

¹Hilal Kaya Erdogan, ²Nihan Yüksel Çanakçı, ¹Ersoy Acer, ¹Esra Ağaoglu, ³Muzaffer Bilgin, ¹Zeynep Nurhan Saracoglu

¹Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Eskisehir, Türkiye

²Eskisehir Acıbadem Hospital, Department of Dermatology, Eskisehir, Türkiye

³Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Eskisehir, Türkiye

Özet: Lokal PUVA palmoplantar dermatozlarda dirençli vakalarda kullanılan tedavilerden biridir. Bu çalışmada palmoplantar dermatozların tedavisinde lokal PUVA'nın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. Palmoplantar dermatoz (palmoplantar psoriasis, kontakt dermatit, palmoplantar keratoderma, dishidrotik ekzema) tanısıyla lokal PUVA ile tedavi edilen toplam 115 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama maksimum doz 4.83 ± 2.55 ve ortalama kümülatif UVA dozu 171.30 ± 176.77 idi. Tedavi yanıtı değerlendirildiğinde 58 (%74.35) hastada tam yanıt, 15 (%19.23) hastada kısmi yanıt alınırken, 5 (%6.41) hastada yanıt alınmadı. Gruplar arasında cinsiyet, yaş dağılımı, hastalık süresi, ortalama tedavi süresi, seans sayısı ve tedaviye yanıt açısından hastalıklar arasında anlamlı fark yoktu. En sık görülen yan etki eritemdi ve hastaların 16'sında (%13.9) görüldü. Sonuç olarak lokal PUVA tedavisi palmoplantar dermatozlarda topikal steroid ve sistemik tedavi ihtiyacını azaltan etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Fototerapi, PUVA, psoriasis, ekzema

Abstract: Local PUVA is one of the treatments used for resistant cases in palmoplantar dermatoses. In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of local PUVA in the treatment of palmoplantar dermatoses. A total of 115 patients who were treated with local PUVA with the diagnosis of palmoplantar dermatosis (palmoplantar psoriasis, contact dermatitis, palmoplantar keratoderma, dyshidrotic eczema) were included in the study. The mean maximum single dose was 4.83 ± 2.55 and the mean cumulative UVA dose was 171.30 ± 176.77 . Treatment response was evaluated in 78 (67.8%) of the patients; 37 (32.2%) patients were lost to follow up. When the treatment response was evaluated, 58 (74.35%) patients achieved a complete response; 15 (19.23%) patients achieved a partial response, and 5 (6.41%) patients had no response to the treatment. There was no significant difference between diseases in terms of gender and age distribution, disease duration, mean duration of treatment, number of sessions and response to treatment between groups. Erythema was the most common adverse effect and was observed in 16 (13.9%) of the patients. In conclusion, local PUVA treatment is an effective and safe treatment option in palmoplantar dermatoses that reduces the need for topical steroids and other systemic treatments.

Keywords: Phototherapy, PUVA, psoriasis, eczema

Received 15.09.2023

Accepted 31.10.2023

Online published 15.11.2023

ORCID ID of the authors: HKE. [0000-0002-8172-1920](https://orcid.org/0000-0002-8172-1920), NYÇ. [0000-0002-3299-0876](https://orcid.org/0000-0002-3299-0876), EA. [0000-0002-6041-6636](https://orcid.org/0000-0002-6041-6636), EA. [0000-0001-8985-6224](https://orcid.org/0000-0001-8985-6224), MB. [0000-0002-6072-6466](https://orcid.org/0000-0002-6072-6466), ZNS. [0000-0002-9116-2288](https://orcid.org/0000-0002-9116-2288)

Correspondence: Hilal KAYA ERDOĞAN- Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Eskisehir, Türkiye.
e-mail: hilalkayaerdogan@yahoo.com

1. Introduction

Some dermatoses are located specifically on the palmoplantar region and negatively affect the quality of life of patients. Some of these dermatoses are warts, eczema, keratoderma, psoriasis, hand-foot-mouth disease, piezogenic pedal papule, pityriasis rubra pilaris, and idiopathic palmoplantar hidradenitis. Palmoplantar psoriasis, eczema, and keratoderma are more common among them (1,2).

In the first-line treatment of palmoplantar dermatoses moisturizers, topical corticosteroids, calcipotriol, and salicylic acid are generally used. However, in many cases topical treatments can fail or side effects may develop. In these resistant cases, phototherapy or systemic treatments such as retinoids, methotrexate, cyclosporine, biological agents are needed (3). Phototherapy is one of the oldest treatment methods in dermatology practice. It is used in the treatment of a large number of dermatoses, such as psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo, and mycosis fungoides. It has anti-proliferative, anti-inflammatory, immunosuppressive, and immunomodulatory effects. It can be applied in various ways such as ultraviolet (UV) A1, psoralen plus UVA (PUVA), narrow-band UVB, and targeted phototherapy (4, 5).

Local PUVA is one of the treatments used for resistant cases in palmoplantar dermatoses. It is considered as an effective safe treatment option; it does not have the side effects that may occur with oral psoralen intake (3,6). There are limited number of studies in the literature evaluating the efficacy and safety of local PUVA in palmoplantar dermatoses (2,3,7-9). In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of local PUVA in the treatment of palmoplantar dermatoses.

2. Materials and Methods:

One hundred and fifteen patients who were treated with local PUVA with the diagnosis of palmoplantar dermatosis between 2008-2018 were evaluated retrospectively. Sociodemographic characteristics, diagnoses, duration of the disease, number of phototherapy sessions, concomitant

treatments, response to treatment, and side effects were recorded. The study protocol was approved by Eskişehir Osmangazi University Ethics Committee.

Phototherapy protocol

The UVA irradiation was administered using a local UVA system (Daavlin Spectra, M series, 311/350 model UV device), three times weekly on alternate days. In all cases, an oil-in-water emulsion of 8-MOP 0.1% was applied to the affected areas 15 minutes before the application of UVA radiation. The initial dose was 0.25 or 0.50 J/cm² and then increased by 0.25 to 0.50 J/cm² for each successive treatment, as tolerated until the skin was clear or a maximum of 10 J/cm² was reached. All patients used topical emollients and 21 patients were treated with oral acitretin additionally. Patients were also warned to avoid using topical photosensitizing agents.

Evaluation of clinical response

The clinical response to therapy was determined by the decrease in the erythema, edema, infiltration, desquamation, hyperkeratinization, dyshidrosis, fissures, and pustules. The regression of all findings and complaints of more than 75% was evaluated as a "complete response". An improvement between 25% and 75% in the clinical findings was considered a "partial response", and less than 25% was considered an "no response". The time at which the frequency of topical PUVA administration was reduced from three times weekly to twice weekly was designated as the point of maximal response.

Statistical analysis

Continuous data are defined as mean \pm standard deviation (SD), and median (Q1-Q3). Categorical data are given as frequency and percentage (%). Compatibility with normal distribution was tested with the Shapiro-Wilk test. In analyzing categorical data, the Pearson exact (Exact) Chi-Square test was used. SPSS 21.0 package program was used in the application of the analysis. The statistical significance level was accepted as a $p < 0.05$ criterion value.

3. Results

A total of 115 patients who were treated with local PUVA between 2008-2018 with the diagnosis of palmoplantar dermatosis were included in this study. Sixty-nine (60%) of the patients were female and 46 (40%) were male. The mean age of the patients was 47.66 ± 14.20 (10-74) years. The mean disease duration was 5.76 ± 9.17 (3 months-50 years) years. When patients are evaluated clinically and histopathologically; 65 (56.5%) of the patients were palmoplantar psoriasis (PPP), 39 (33.9%) of contact dermatitis (CD), 7 (6%) of palmoplantar keratoderma (PPK), 3 (2.6%) of dyshidrotic eczema (DE), 1 (0.9%) of pityriasis rubra pilaris (PRP). Of the patients who had phototherapy, 54 (47%) patients had palmoplantar involvement, 42 (36.5%) patients had only palmar involvement, and 19 (16.5%) patients had only plantar involvement. When the previous treatments of the patients were evaluated; all patients (100%) had received topical treatments including emollients, corticosteroids, and calcineurin inhibitors; 3 (2.61%) patients had received phototherapy, 28 (24.35%) patients had received systemic treatments including corticosteroid, acitretin, methotrexate, cyclosporine, and adalimumab. During local PUVA treatment, all patients were given topical moisturizers and intermittently topical corticosteroids. Oral acitretin treatment was added to 21 (18.26%) of the patients to increase the effectiveness of the treatment (Table 1).

The mean maximum single dose was 4.83 ± 2.55 J/cm² and the mean cumulative UVA dose was 171.30 ± 176.77 J/cm². Treatment response was evaluated in 78 (67.8%) of the patients. Four patients discontinued the treatment on their requests, and 23 patients were lost to follow-up of the treatment. The treatment was discontinued due to adverse effects in 13 patients, although a partial response was obtained from 3 of them. When the treatment response was evaluated, 58

(74.35%) patients received a complete response; 15 (19.23%) patients received a partial response and, 5 (6.41%) patients received no response to the treatment (Table 2).

When the response to treatment was compared among the diseases, there was no significant difference between diseases in terms of gender and age distribution, disease duration, mean duration of treatment, and number of sessions. Best response was obtained from CD patients; 66.7% of them had complete response. This was followed by PPP with 63.1%, PPK with 57.2% and DE with 33.3%. PRP was not included in this assessment since there was only one patient. However, there was no statistically significant difference between the diseases in terms of response to treatment (complete and partial response). There was a significant difference between diseases in terms of maximum single dose and cumulative doses. Maximum single dose and cumulative UVA doses were highest in PPK patients (Table 3).

Of the 21 patients whose acitretin was added to the treatment, 16 were PPP, 4 were CD and 1 was PPK. It was observed that the response to the treatment increased and a complete response was obtained in 11 of the patients. Treatment was discontinued in 4 of them due to side effects, 5 of them lost to follow-up of the treatment and 1 of them discontinued the treatment on his request.

Adverse effects were observed in 16 (13.9%) of the patients. Erythema was the most common adverse effect and was seen in 16 (13.9%) of the patients. In addition, bullae, localized edema, and hyperpigmentation were detected in 2 patients for each (1.7%). In 13 of the 16 patients, treatment was discontinued due to side effects. While 3 of the patients whose treatment was discontinued due to side effects responded to the treatment; in the remaining 10 patients, the treatment had to be discontinued before the response to the treatment could be evaluated.

Table 1. Demographic and clinical features of patients

		n (%)
Sex	Female	69 (60%)
	Male	46 (40%)
		Mean ± SD (min-max)
Age (year)		47.66 ± 14.20 (10-74)
Disease duration (year)		5.76 ± 9.17 (0.25-50)
		n (%)
Diagnosis	Palmoplantar psoriasis	65 (56.5%)
	Contact dermatitis	39 (33.9%)
	Palmoplantar keratoderma	7 (6.1%)
	Dyshidrotic eczema	3 (2.6%)
	Pityriasis rubra pilaris	1 (0.9%)
Involvement	Palmar	42 (36.5%)
	Plantar	19 (16.5%)
	Palmoplantar	54 (47%)
Previous treatments	Topical	100 (100%)
	Phototherapy	3 (2.61%)
	Systemic treatment	28 (24.35%)
Current treatments	Topical	100 (100%)
	Systemic treatment	21 (18.26%)

Table 2. Treatment features and response rates of the patients

		Mean ± SD (min-max)
Treatment duration (month)		5.02 ± 5.07 (0.25-25)
Number of treatments		41.93 ± 38.43 (1-197)
Maximum single dose (J/cm²)		4.83 ± 2.55 (0.25-10)
Cumulative UVA dose (J/cm²)		171.30 ± 176.77 (0.25-844)
		n (%)
Treatment response	No response	5 (6.41%)
	Partial response	15 (19.23%)
	Complete response	58 (74.35%)

Table 3. Comparison of demographics, treatment characteristics and response rates according to diseases

	PPP	CD	PPK	DE	PRP	p*	Multiple comparison p**
Sex, n (%)							
Female	44 (%67.69)	18 (%46.15)	4 (%57.14)	2 (%66.66)	1 (%100)	0.243	
Male	21 (%32.30)	21 (%53.84)	3 (%42.85)	1 (%33.33)	0		
Age (mean ± SD)	48.72 ± 13.49	46.30 ± 13.23	47.00 ± 23.87	51.33 ± 16.92	25	0.823	

Disease duration (year) (mean ± SD)	6.17 ± 10.22	4.58 ± 7.29	6.50 ± 8.02	10.37 ± 13.61	-	0.673	
Treatment duration (month) (mean ± SD)	5.18 ± 5.95	4.74 ± 3.59	5.57 ± 3.74	4.66 ± 5.92	2.5	0.965	
Number of sessions (mean ± SD)	40.63 ± 40.33	42.56 ± 37.16	53.28 ± 33.64	39.33 ± 43.92	31	0.876	
Maximum single dose (median, interquartile range) (mean ± SD)	3.50 (3.50-7.00) 5.03 ± 2.55 (1)	3.50 (3.50-3.50) 4.03 ± 2.31 (2)	7.50 (5.75-9.00) 7.07 ± 2.26 (3)	3.50 (3.25-4.75) 4.17 ± 1.61 (4)	10.0 (10.0-10.0) 10.0 ± -	0.016	2-3:0.003 1-3:0.037 1-2:0.045
Cumulative UVA dose (median, interquartile range) (mean ± SD)	101 (22.5-7.00) 164 ± 172 (1)	99.8 (38.5-221) 147 ± 141 (2)	298 (161-491) 353 ± 284 (3)	33.3 (26.4-287) 198 ± 297 (4)	215 (215-215) 215 ± -	0.039	2-3:0.004 1-3:0.007
Treatment response							
Complete	28 (%43,1)	26 (%66,7)	3 (%42,9)	1 (%33,3)	1 (%100)	0.072	
Partial	13 (%20)	-	1 (%14,3)	-	-		
None	1 (%1,5)	3 (%7,7)	1 (%14,3)	-	0		

*One-way analysis of variance **Tukey multiple comparison test

PPP:palmoplantar psoriasis

PPK:palmoplantar keratoderma

CD:contact dermatitis

DE:dyshidrotic eczema

PRP:pityriasis rubra pilaris

4. Discussion

Some dermatoses specifically affect the palmoplantar region. Although topical treatments such as emollients, corticosteroids, and calcipotriol are used in the treatment of palmoplantar dermatoses; these treatments sometimes may not be sufficient and resistance can develop. Systemic treatments such as retinoids, methotrexate, cyclosporine, and phototherapy can be needed (1-3).

Local PUVA is one of the treatments used for resistant cases in palmoplantar dermatoses. It is generally used to treat patients whose disease cannot be controlled with topical steroids. It is also an alternative or additional treatment method for patients who are not suitable or resistant to systemic therapy. It is a treatment method that is well tolerated, reliable, and inexpensive (3,10,11).

PUVA photochemotherapy can be applied after administration of systemic (8-MOP or 5-MOP) or topical (8-MOP) psoralen. It shows its effects by inducing a delayed erythematous reaction peaking 96 hours after irradiation of psoralen-sensitized skin. In palmoplantar local PUVA, treatment is started with 40% of MFD or 0.5-1 J/cm² UVA, 15 minutes after the photo-stabilizer 8-MOP is applied to the area to be treated. Treatment is continued with an increase in the dose of 0.5-2 J / cm². Topical PUVA is safer than systemic PUVA since it avoids short and long-term side effects of oral psoralen (2,4,11).

In our study, we found that the 74.35% of the patients received a complete response; 19.23% of the patients received a partial response and, 6.41% of the patients received

no response to the treatment. There are several studies in the literature evaluating the efficacy of local PUVA in palmoplantar dermatoses; the response rates of these studies appear to be similar to our study (2,3,7-9). Davis et al. evaluated the efficacy of local PUVA on palmoplantar dermatoses in 35 patients. Ten of the patients were diagnosed with psoriasis vulgaris, 8 with pustular psoriasis, 5 with dyshidrotic eczema, and 12 with other types of eczema. They observed that 40% of the patients had complete remission, 40% had clinically significant improvement and 6% had no response (7). Riad et al. retrospectively evaluated 125 patients who were treated with local PUVA with the diagnosis of palmoplantar dermatosis. They divided the patients into three groups (hyperkeratotic, pustular, and exudative dermatitis) according to their dominant clinical appearance. It was seen that 69% of the patients received a good response (complete or partial response) (3). Carrascosa et al. also reported 48 palmoplantar psoriasis patients treated with local PUVA treatment. They reported that the treatment was effective in 63% of patients (9).

In a retrospective study conducted in Austria, Bretterklierer et al. investigated the bath PUVA treatment results of 79 chronic palmoplantar dermatosis patients (palmoplantar psoriasis, dyshidrotic eczema, hyperkeratotic-ragadiform eczema). They reported that 14 patients (18%) completely recovered and 37 patients (47%) clinically improved. They also evaluated the long-term effects of the treatment with a questionnaire after an average of 4.3 years. Among the responders, 36% of the patients reported that their lesions improved, the frequency and severity of itching and redness decreased, 29% continued complete remission, 79% decreased topical steroid use and 67% increased their quality of life. They showed that bath PUVA positively affects the course of the disease in resistant and chronic palmoplantar dermatoses both in the short and long term (8). Although there are similarities between this study and our study in terms of getting significant response rates, we do not have any data that can be evaluated in terms of the long-term results of treatment.

We also evaluated the response to treatment among the diseases. Although, there was no statistically significant difference between the diseases in terms of response to treatment; the best response was obtained from CD patients. Maximum single dose and cumulative UVA doses were highest in PPK patients. The higher maximum single dose and cumulative UVA doses detected in PPK patients may be related to the thicker lesions compared to other dermatoses. In literature exudative dermatitis and hyperkeratotic ragadiform eczema patients had been found to have the highest treatment responses in two different studies (3,8).

The combination of PUVA and acitretin shows a synergistic effect and is used as an effective treatment option in patients who are resistant to phototherapy (12). In the study conducted by Carrascosa et al, acitretin was added to the treatment of patients who did not respond to the local PUVA treatment and it was found that the response to the treatment increased in these patients (9). In our study, similarly, the response to the treatment increased in 11 of 21 patients who had added acitretin to their treatment.

PUVA treatment has several acute and chronic side effects. PUVA erythema can be seen in 10-32 % of the patients. The most common side effect of topical PUVA is phototoxicity, hence, photoprotection is important after sessions. Topical psoralen can also cause pigmentation (4). In our study, adverse effects were observed in 13.9% of the patients. Erythema was the most common adverse effect and was seen in 13.9% of patients. Bullae, localized edema, and hyperpigmentation were detected in 1.7% of the patients. In a retrospective study conducted in Israel, the most common adverse effect was found to be transient superficial skin burns in 8 % of the patients (3). Davis et al. reported that mild localized erythema was seen in 16 (46%) patients; among these patients, 1 patient developed blisters and 1 had solar urticaria (7). Similarly, Carrascosa et al. reported adverse effects in 25% of the patients; mild erythema was present in 18% of cases as the most common adverse effect (9). In a study evaluating the response of chronic palmoplantar dermatoses to bath PUVA

therapy, in 5.06% of the patients, severe phototoxic reactions were reported as adverse effects (8).

Adverse effects sometimes can cause cessation of the phototherapy. In our study, treatment was discontinued due to side effects in 13 of the 16 patients. Riad et al. reported that the most common adverse effect was transient superficial skin burns in 8% of the patients and treatment was discontinued due to a second-degree burn in 1 patient, acute paronychia in 1 patient, and palmar hyperpigmentation in 2 patients (3). In the study conducted by Carrasco et al., although the adverse effects were reported in 25% of the patients; treatment was discontinued in only one patient (9).

Our study has several limitations. We evaluated patient data retrospectively. Response to treatment was evaluated on a monthly examination by different dermatologists. Although examinations were performed by experienced physicians, examination findings and records can vary according to the dermatologist. Another limitation is there is no data on the follow-up of patients and relapse rates.

In conclusion, local PUVA treatment is an effective and safe treatment option in palmoplantar dermatoses that reduces the need for topical steroids. Further prospective and large-scale studies are warranted to elucidate our result.

REFERENCES

- Hongal AA, Rajashekhar N, Gejje S. Palmoplantar dermatoses-A clinical study of 300 cases. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(8):WC04.
- Engin B, Oguz O. Evaluation of time-dependent response to psoralen plus UVA (PUVA) treatment with topical 8-methoxypsoralen (8-MOP) gel in palmoplantar dermatoses. *Int J Dermatol* 2005;44:337-9.
- Riad K, Felix P, Dorit S, Gregory K, Nadim K, Henri T. The use of topical PUVA for palmoplantar dermatoses. *J Dermatolog Treat* 2006;17:304-7.
- Gençosmanoglu DS. Dermatoloji Pratiğinde Fototerapi Uygulamalarına Güncel Yaklaşım: Bölüm 1. Tarihçe, Lambalar, Ultraviyole Radyasyon Düzeyleri Ölçümü ve Fototerapi Yöntemleri. *Turk J Dermatol* 2017;11:1-11.
- Akyol M. Fototerapi. *Turkderm*. 2016;50:15.
- Halpern S, Anstey A, Dawe R, Diffey B, Farr P, Ferguson J, et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. *Br J Dermatol* 2000;142:22-31.
- Davis MD, McEvoy MT, El-Azhary RA, editors. Topical psoralen-ultraviolet A therapy for palmoplantar dermatoses: experience with 35 consecutive patients. *Mayo Clinic Proceedings*; 1998: Elsevier.
- Bretterklicber A, Legat FJ, Wolf P, Hofer A. Retrospective long-term follow-up in patients with chronic palmoplantar dermatoses after good response to bath PUVA therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:814-8.
- Carrascosa J, Plana A, Ferrándiz C. Effectiveness and safety of psoralen-UVA (PUVA) topical therapy in palmoplantar psoriasis: a report on 48 patients. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2013;104:418-25.
- Jensen L, Stensgaard A, Andersen KE. Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) soaks and UVB TL01 treatment for chronic hand dermatoses. *Dermatol Reports* 2012;4:e3.
- Ibbotson SH. A Perspective on the Use of NB-UVB Phototherapy vs. PUVA Photochemotherapy. *Frontiers in medicine*. 2018;5:184.
- Raposo I, Torres T. Palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: current treatment and future prospects. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:349-58.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethics Committee of the Toros University (Decision no: 10, Date: 3.7.2018).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: HKE, NYÇ, EA, EA, MB, ZNS Design: HKE, NYÇ, EA, EA, MB, ZNS Data Collection or Processing: HKE, NYÇ Analysis or Interpretation: HKE, NYÇ, EA, EA, MB, ZNS Literature Search: HKE, NYÇ Writing: HKE, NYÇ

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Pravastatin AMPK Yolağının ve Potasyum Kanallarının Aktivasyonu Yoluyla Sıçan Torasik Aortunu Gevşetir

Pravastatin Relaxes Rat Thoracic Aorta via Activation of AMPK Pathway and Potassium Channels

Serdar Şahintürk

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet: Bu çalışma kolesterol düşürücü bir ilaç olan pravastatinin sıçan torasik aortundaki fonksiyonel etkilerini ve etki mekanizmalarını belirlemeyi amaçladı. Erkek Wistar Albino sıçanların torasik aortlarından izole edilen damar segmentleri, izole organ banyosu sistemindeki bölmelere yerleştirildi. Dinlenme gerimi 1 g olarak ayarlandı. Dengelenme sürecinden sonra torasik aorta halkaları 10^{-6} M fenilefrin ile kasıldı. Stabil bir kasılma sağlandıktan sonra damar halkalarına kümülatif (10^{-8} - 10^{-4} M) pravastatin uygulandı. Pravastatinin vazoaaktif etki mekanizmalarını belirlemek için, belirtilen deney protokolü, spesifik sinyal yolağı inhibitörleri ve potasyum kanal blokörlerinin inkübasyonundan sonra tekrarlandı. Pravastatin, önceden kasılmış sıçan torasik aort halkalarında konsantrasyona bağımlı bir gevşeme gösterdi ($p<0,001$). Endotelin çıkarılması, L-NAME uygulaması ve indometazin inkübasyonu, pravastatinin vazorelaksan etki düzeyini anlamlı ölçüde azalttı ($p<0,001$). Pravastatin kaynaklı vazorelaksasyon seviyeleri, TEA, 4-Aminopiridin, XE-991, dorsomorfin ve anandamid uygulamalarından sonra anlamlı ölçüde azaldı ($p<0,001$). Gliburid ve baryum klorür uygulamaları pravastatinin vazorelaksan etki düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı ($p=1,000$). Pravastatin sıçan torasik aortunda belirgin bir vazorelaksan etkiye sahiptir. Pravastatinin vazorelaksan etkisinde sağlam endotel, nitrik oksit, prostanoidler, AMPK ve potasyum kanalları (BK_{Ca} , SK_{Ca} , K_V ve K_{2p} kanalları) rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aort, Endotelyum, Kolesterol, Nitrik oksit, Potasyum

Abstract: This study aimed to determine the functional effects and mechanisms of action of pravastatin, a cholesterol-lowering drug, in rat thoracic aorta. Vessel segments isolated from the thoracic aortas of male Wistar Albino rats were placed in chambers within an isolated tissue bath system. The resting tension was set to 1 g. After an equilibration period, the thoracic aorta rings were contracted with 10^{-6} M phenylephrine. Once a steady contraction was obtained, cumulative pravastatin (10^{-8} - 10^{-4} M) was applied to the vascular rings. To identify the vasoactive effect mechanisms of pravastatin, the specified experimental protocol was repeated after incubation with specific signaling pathway inhibitors and potassium channel blockers. Pravastatin showed a concentration-dependent relaxation in precontracted rat thoracic aorta rings ($p<0.001$). The vascular relaxant effect levels of pravastatin were significantly reduced by removal of the endothelium, L-NAME application, and indomethacin incubation ($p<0.001$). Pravastatin-induced vasorelaxation levels were also significantly reduced following TEA, 4-Aminopyridine, XE-991, apamin, dorsomorphin, and anandamide administrations ($p<0.001$). However, applications of glyburide and barium chloride did not cause a statistically significant change in the vasorelaxant effect level of pravastatin ($p=1.000$). Pravastatin has a prominent vasorelaxant effect in rat thoracic aorta. Intact endothelium, nitric oxide, prostanoids, AMPK, and potassium channels (BK_{Ca} , SK_{Ca} , K_V , and K_{2p} channels) play a role in the vascular relaxant effect of pravastatin.

Keywords: Aort, Endothelium, Cholesterol, Nitric oxide, Potassium

ORCID ID of the author: SŞ. [0000-0002-7612-0055](https://orcid.org/0000-0002-7612-0055)

Received 18.04.2023

Accepted 16.11.2023

Online published 22.11.2023

Correspondence: Serdar ŞAHİNTÜRK – Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

e-mail : sahinturk@uludag.edu.tr

1. Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelindeki ölümlerin önde gelen nedenlerinden birisidir (1). Statinler, iskemik inme, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz gibi yaygın kardiyovasküler hastalıkların altında yatan önemli bir neden olan hiperkolesterolemi için en etkili tedavi ajanlarından biridir (2,3). Statinler, kolesterol sentezindeki hız sınırlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz enzimini inhibe ederek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserid seviyelerini etkili bir şekilde azaltırken yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerini hafifçe artırırlar (2,4). Kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra, statinler aynı zamanda pleiotropik etkiler olarak bilinen birçok diğer faydalı etkiye de sahiptir (5-8). Bu etkiler, anti-inflamatuar ve antitrombotik etkiler, aterosklerotik plakların stabilitesini artırma, oksidatif stresi azaltma, endotel disfonksiyonunu iyileştirme ve nitrik oksit (NO) biyoyararlılığını artırma gibi etkileri içerir. Statinlerin bu pleiotropik etkileri, kardiyovasküler sistemi olumlu yönde etkilemektedir (5,6).

Vazorelaksasyon, statinlerin önemli bir pleiotropik etkisidir (9,10). Literatürdeki çalışmalar, bazı statin grubu ilaçların çeşitli arteriyel vasküler yataklarda vazorelaksasyona neden olduğunu bildirmiştir (11-13). Sönmez Uydes-Doğan ve ark. pravastatin, atorvastatin ve serivastatinin sıçan torasik aortunda vazorelaksan olarak etkili olduğunu bildirmiştir. Araştırmacılar, NO sinyal yolağının ve prostanoidlerin statinlerin damar gevşetici etki mekanizmasında rol oynadığını göstermiştir (13). Yakın tarihli bir çalışmada, simvastatinin sıçan torasik aortunda vazorelaksasyonu uyardığı belirlenmiştir. NO sinyal yolağının aktivasyonunun yanı sıra, potasyum kanallarının aktivasyonu ve kalsiyum kanallarının inhibisyonu gibi mekanizmaların simvastatin kaynaklı vazorelaksasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (14). Ancak, statinlerle ilgili vazokonstriktör etki bildiren bir çalışma da vardır. Pérez-Guerrero ve ark. Simvastatinin

sıçan aortunda vazokonstriksiyona neden olduğunu ileri sürmüştür (15).

Esansiyel hipertansiyon, ateroskleroz ve kalp yetmezliği gibi toplumda yaygın olarak görülen kardiyovasküler hastalıklar vasküler düz kasın artmış aktivitesi ile ilişkilidir. Morbidite ve mortalitenin çok önemli birer sebebi olan bu kardiyovasküler hastalıkların etkin tedavisi zor ve maliyetlidir. Yeni düz kas gevşetici ajanların keşfinin yanı sıra daha eski ilaçların düz kas gevşetici etkilerinin belirlenmesi bu hastalıkları etkili bir şekilde tedavi edebilecek yeni ilaçların bulunması için çok önemlidir. Statinlerin vasküler fonksiyonel etkileri ile ilişkili olarak daha önceki çalışmalarda elde edilen veriler oldukça sınırlı ve çelişkilidir. Ayrıca, statinlerin etki mekanizmalarında ilaç tipine bağlı olarak değişkenlik gözlemlenmiştir (10,13). Pravastatin, klinikte kullanımı olan önemli statinlerden bir tanesidir. Pravastatinin vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri ve etki mekanizmaları bugüne kadar kapsamlı olarak çalışılmamıştır. Bu çalışmada, pravastatinin sıçan torasik aortundaki vasküler kontraksiyon ve relaksasyon fonksiyonları üzerindeki etkilerinin ve etki mekanizmalarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Etik onay ve deney hayvanları

Bu çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan etik onay alındı (Tarih: 07.06.2022, Sayı: 2022-08/07). Çalışmada, 250-300 gram ağırlığındaki 10 adet Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı.

İzole organ banyosu deneyleri

Hayvanlar anestezi olmadan dekapite edildi ve torakoabdominal bölgeleri açılarak torasik aort dokuları dikkatlice izole edildi. İzole edilen torasik aort dokuları Petri kaplarında bulunan buzdolabı soğukluğundaki Krebs solüsyonu içerisine yerleştirildi. Dokuların çevresindeki periferik yağ ve bağ dokuları temizlendi.

Daha sonra 4 mm boyutunda vasküler halkalar elde edildi.

Çalışmada kullanılan Krebs solüsyonu (2,5 mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,2 mM KH_2PO_4 , 11 mM $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 25 mM NaHCO_3 , 4,8 mM KCl , 1,2 mM $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, ve 118 mM NaCl) ve %95 O_2 ve %5 CO_2 karışımı ile sürekli olarak gazlandırıldı. Sıcaklık 37°C 'de sabit tutuldu ve torasik aort halkaları 20 ml'lik banyo bölmelerindeki düzeneklere (MAY IOBS99, Commat Ltd., Ankara, Türkiye) yerleştirildi. Sistemdeki pH 7,4 olarak sabit tutuldu. Bazal vasküler gerim 1 gram olarak ayarlandıktan sonra izometrik kuvvet transdüserleri (SS12LA force transducer, BIOPAC Systems, Inc., Aero Camino, ABD) aracılığıyla vasküler gerim değerleri sürekli olarak kaydedildi. 90 dakikalık dengelenme periyodunun ardından ilaç uygulamaları yapıldı.

Torasik aort halkaları, doz-yanıt eğrilerini oluşturmak amacıyla, 10^{-6} M fenilefrin veya 60 mM potasyum klorür (KCl) uygulanarak kasıldı. Stabil bir kasılma yanıtı sağlandıktan sonra torasik aort halkalarına kümülatif olarak ön deneylerde belirlenen pravastatin konsantrasyonu (10^{-8} - 10^{-4} M) uygulandı. Pravastatinin vasküler fonksiyonel etki mekanizmalarını belirlemek için spesifik sinyal yolak inhibitörleri ve potasyum kanal blokörleri kullanıldı. Bu inhibitörler ve blokörler, fenilefrinden 30 dakika önce uygulandı. 30 dakikalık inkübasyondan sonra vasküler halkalara fenilefrin (10^{-6} M) ile ön kasılma uygulandı. Stabil bir kasılma yanıtı sağlandı ve ardından kümülatif olarak pravastatin (10^{-8} - 10^{-4} M) uygulandı.

Deneylerden önce endotel sağlamlığı 10^{-6} M fenilefrin ile kasılan damarlarda 10^{-6} M asetilkolin ile elde edilen gevşeme yanıtının %80'den büyük olması ile teyit edildi. Pravastatinin vazoaktif etkilerinde endotelin rolünü belirlemek için bazı damar halkalarının endotel yüzeyi hafifçe ovuldu ve endotel çıkarıldı. 10^{-6} M fenilefrin ile ön kasılmadan sonra asetilkolin (10^{-6} M) gevşeme yanıtının %10'dan az olması endotelin çıkarılmış olduğunu gösterdi.

Elde edilen vasküler gerim değerleri, izole organ banyosu sistemi (BIOPAC MP36,

Santa Barbara, CA, ABD) ile entegre bilgisayar yazılımı ile analiz edildi. Fenilefrin (10^{-6} M) kaynaklı maksimum kasılma %100 olarak kabul edildi. Bu değer üzerinden ilaç uygulamaları sonrasındaki gerim değerlerinin yüzdesi hesaplandı.

İlaçlar

Fenilefrin, asetilkolin, tetraetilamonyum (TEA; yüksek iletkenlikli Ca^{2+} -aktif edilmiş K^+ kanal blokörü), N^ω -Nitro-L-arginin metil ester (L-NAME; endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) inhibitörü), indometazin (siklooksijenaz (COX) 1/2 inhibitörü), apamin (küçük iletkenlikli Ca^{2+} ile aktive olan K^+ kanal blokörü), anandamid (2 porlu K^+ kanal blokörü), gliburid (ATP'ye duyarlı K^+ (K_{ATP}) kanal blokörü), 4-Aminopiridin (voltaj kapılı K^+ (K_V) kanal blokörü) dorsomorfin (adenozin monofosfatla aktive olan protein kinaz (AMPK) inhibitörü), baryum klorür (BaCl_2 ; içeri doğrultucu K^+ kanal blokörü) ve pravastatin Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, Missouri, ABD) satın alındı. Fenilefrin (10^{-6} M), asetilkolin (10^{-6} M), L-NAME (10^{-4} M), TEA (10 mM), apamin (100 nM), BaCl_2 (30 μM) ve pravastatin (10^{-8} - 10^{-4} M) distile suda çözüldü. İndometazin (5 μM), gliburid (10 μM), dorsomorfin (10 μM) ve anandamid (10 μM), dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözüldü. İlaç dozları literatürdeki çalışmalara göre belirlendi (16,17). DMSO'nun nihai konsantrasyonu, sonuçları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde etkilemedi. Kullanılan ilaçlar fenilefrin ile elde edilen kasılma yanıtını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemedi.

İstatistiksel analiz

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz için IBM SPSS v.23.0 paket programı (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. İki bağımsız grubun istatistiksel karşılaştırması için bağımsız örneklem t-testi uygulandı. Çoklu gruplardaki karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni post hoc testi uygulandı. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Sıçan torasik aortundaki pravastatin ile uyarılan vazorelaksasyon

Çalışmanın ilk aşamasında pravastatinin sıçan torasik aort halkalarındaki vasküler fonksiyonel etkileri ve bunun endotel ile ilişkisi araştırıldı. 10^{-6} M fenilefrinin neden olduğu maksimum gerim %100 olarak kabul edildi. Pravastatin (10^{-8} - 10^{-4} M) tek başına uygulandığında bazal damar gerimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ($p>0,05$). Pravastatin uygulaması (10^{-8} - 10^{-4} M), fenilefrin ile önceden kasılmış sıçan torasik aortasında konsantrasyona bağımlı bir vazorelaksan etki ile sonuçlandı ($p<0,001$). Kümülatif pravastatin uygulamasından sonra ortalama gerim değeri %16,14±4,34 idi. Maksimum vazorelaksasyon seviyesi yaklaşık %84 olarak gerçekleşti (Şekil 1A). Damarların endotelinin çıkarılması, pravastatinin vazodilatör etki seviyesini önemli ölçüde azalttı. Endotelsiz damar halkalarında kümülatif pravastatin uygulamasından sonra ortalama gerim değeri %83,20±12,27 ve maksimum vazorelaksasyon seviyesi yaklaşık %17 olarak bulundu (Şekil 1B). Bu veriler, pravastatinin damar gevşetici mekanizmasının büyük ölçüde endotel bağımlı olduğuna işaret etti.

Sıçan torasik aortundaki pravastatin ile uyarılan vazorelaksasyonun mekanizmaları: Endotel ve ilişkili faktörlerin rolü

Çalışmanın bir sonraki adımı, pravastatinin vazoaaktif mekanizmalarının daha fazla araştırılmasını içeriyordu. İlk olarak, endotel aracılı mekanizmaların muhtemel etkileri araştırıldı. Pravastatinin vazodilatör etki seviyesi, NOS inhibitörü L-NAME ile inkübasyondan sonra istatistiksel anlamlı olarak azaldı (maksimum dozda $p<0,001$) (Şekil 1C). Kümülatif pravastatin uygulamasından sonra ortalama gerim değeri %59,72±7,85 idi. COX inhibitörü indometazin inkübasyonu da pravastatinin vazodilatör etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden oldu (maksimum dozda $p<0,001$) (Şekil 1D). Kümülatif pravastatin uygulamasından sonra

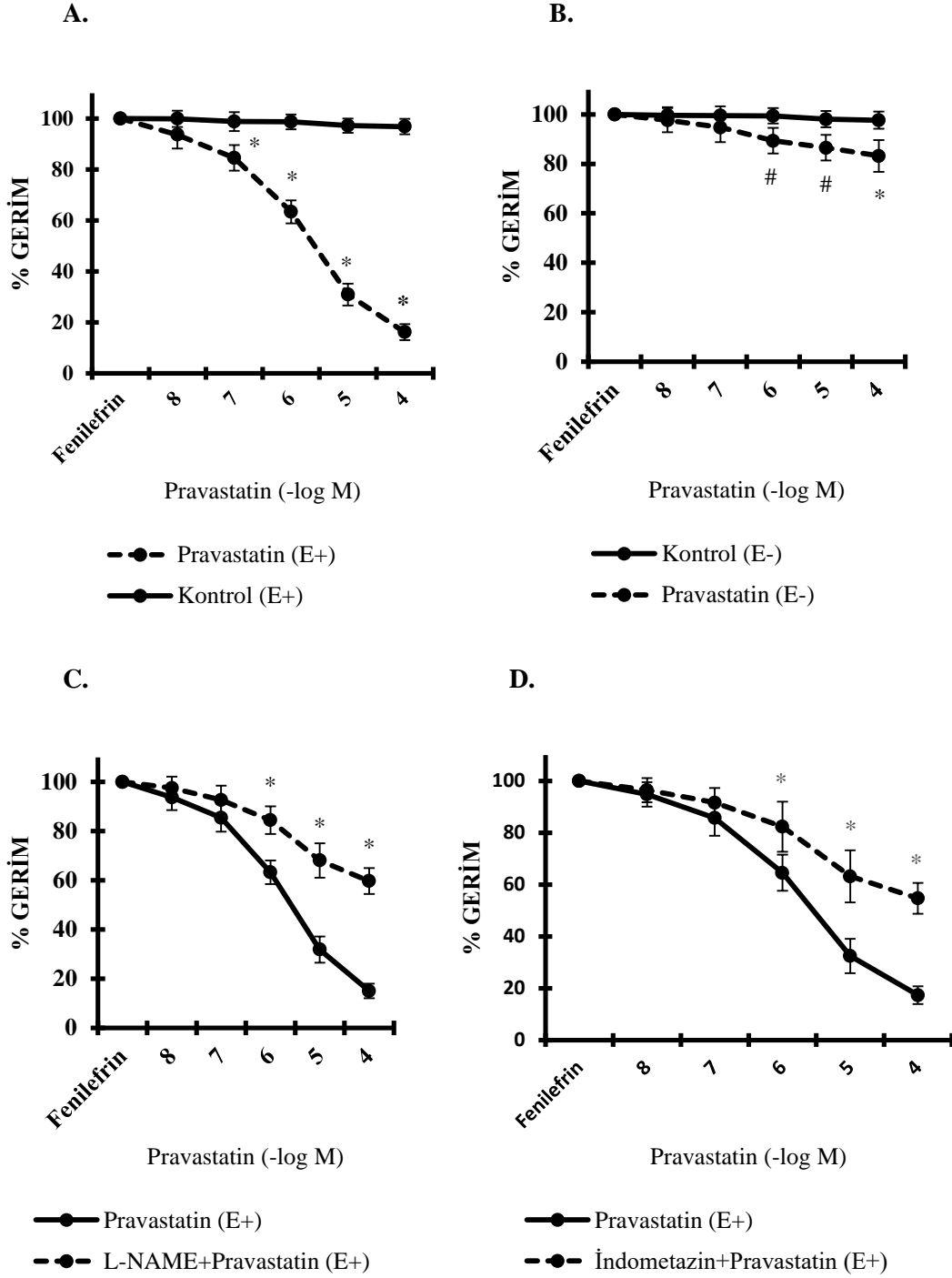
ortalama gerim değeri %54,68±6,66 idi. Bu bulgular, NO sinyal yolağının ve prostaglandinlerin pravastatin kaynaklı vazorelaksasyona dahil olduğunu gösterdi.

Sıçan torasik aortundaki pravastatin ile uyarılan vazorelaksasyonun mekanizmaları: Potasyum kanallarının rolü

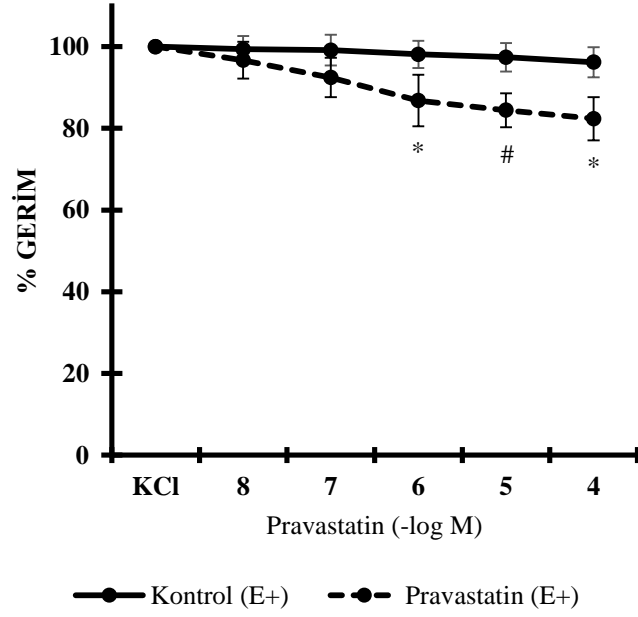
Pravastatinin damar gevşetici etki seviyesinin, potasyum klorür (60 mM) ile önceden kasılmış damar halkalarında önemli ölçüde azaldığı belirlendi. Kümülatif pravastatin uygulamasından sonra ortalama gerim değeri %82,36±11,31 idi ve potasyum klorür ile önceden kasılmış damar halkalarındaki maksimum gevşeme seviyesi yaklaşık %18 olarak bulundu (Şekil 2). Bu veri potasyum kanal aktivasyonunun pravastatinin vazorelaksan etki mekanizmasına dahil olduğunu gösterdi. TEA, 4-Aminopiridin, apamin ve anandamid sıçan torasik aortundaki pravastatinin vasküler gevşetici etkisinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden oldu (tüm gruplarda maksimum dozda p değerleri $<0,001$) (Şekil 3A-D). Bunun aksine, gliburid ve $BaCl_2$ pravastatin kaynaklı vazorelaksasyon seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olmadı (tüm gruplarda $p=1,000$). Bu bulgular, potasyum kanal aktivasyonunun (BK_{Ca} , SK_{Ca} , K_V ve K_{2p} kanalları) pravastatinin damar gevşetici etkilerinde rol oynadığını gösterdi.

Sıçan torasik aortundaki pravastatin ile uyarılan vazorelaksasyonun mekanizmaları: AMPK sinyal yolağının rolü

Son olarak AMPK sinyal yolağının pravastatinin vazorelaksan etkisine dahil olup olmadığı araştırıldı. AMPK inhibitörü dorsomorfin, kümülatif pravastatin uygulamasından sonra ortalama %56,48±8,32'lik bir gerim değeri ile pravastatinin vazodilatör etki seviyesini önemli ölçüde azalttı (maksimum dozda $p<0,001$) (Şekil 4). Bu veri, AMPK sinyal yolağının pravastatin kaynaklı vazorelaksasyona katkıda bulunduğunu gösterdi.

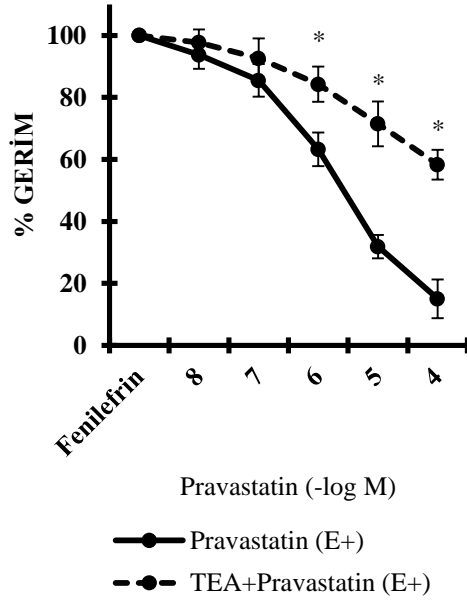


Şekil 1: A. Endoteli sağlam (E+) sıçan torasik aortunda pravastatinin konsantrasyona bağımlı damar gevşetici etkisi. B. Endoteli çıkarılmış (E-) sıçan torasik aortunda pravastatinin konsantrasyona bağımlı damar gevşetici etkisi. C. L-NAME inkübasyonunun pravastatin aracılı vazorelaksasyon üzerindeki etkisi. D. İndometazin inkübasyonunun pravastatin aracılı vazorelaksasyon üzerindeki etkisi. Her grupta n=8. #: p<0,05. *: p<0,001. E+: Endoteli sağlam. E-: Endoteli çıkarılmış.

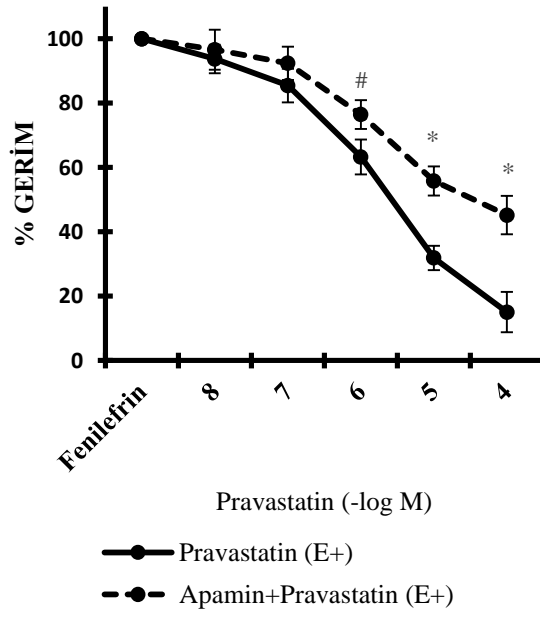


Şekil 2: Pravastatinin yüksek potasyum kasılması üzerine etkisi. n=8. *: p<0,05. #: p<0,01. KCl: potasyum klorür. E+: Endoteli sağlam.

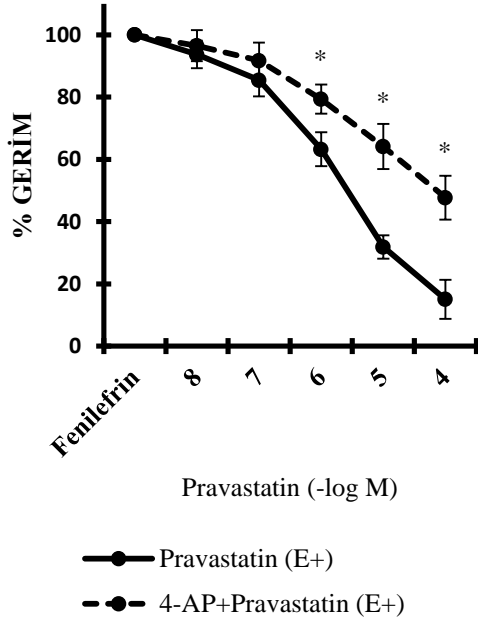
A.



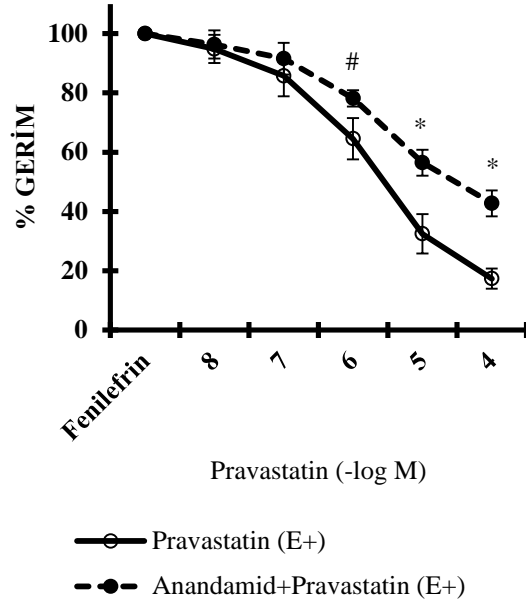
B.



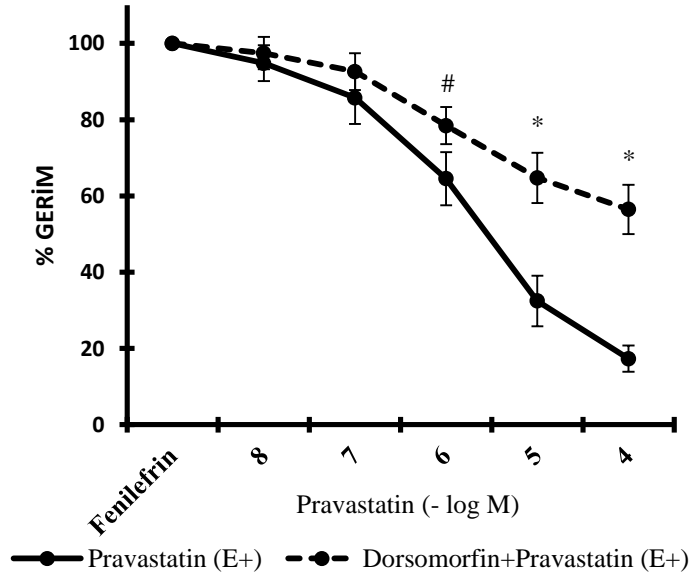
C.



D.



Şekil 3: A. TEA inkübasyonunun pravastatin aracılı vazorelaksasyon üzerindeki etkisi. B. Apamin inkübasyonunun pravastatin aracılı vazorelaksasyon üzerindeki etkisi. C. 4-Aminopiridin inkübasyonunun pravastatin aracılı vazorelaksasyon üzerindeki etkisi. D. Anandamid inkübasyonunun pravastatin aracılı vazorelaksasyon üzerindeki etkisi. n=8. *: p<0,01. #: p<0,001. E+: endoteli sağlam. TEA: tetracilamonyum. 4-AP: 4-Aminopyridine.



Şekil 4: Dorsomorfin inkübasyonunun pravastatin aracılı vazorelaksasyon üzerindeki etkisi. n=8. #: p<0,01. *: p<0,001. E+: Endoteli sağlam.

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma, pravastatinin ön kasılma uygulanmış sıçan torasik aortunda gevşemeye neden olduğunu göstermiştir. Pravastatinin damar gevşetici etkisine büyük ölçüde endotele bağımlı mekanizmaların aracılık ettiği belirlenmiştir. Ayrıca sunulan çalışma, pravastatinin damar gevşetici etkisinin, NO sinyal yolağı, prostanoidler, AMPK sinyal yolağı ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunan çeşitli potasyum kanal alt tiplerinin aktivasyonu gibi kompleks mekanizmalarla meydana geldiğini göstermiştir.

Literatürdeki son çalışmalar, statinlerin çok çeşitli pleiotropik etkilerinin olduğunu düşündürmektedir (5,8). Bu etkilerin en önemlilerinden birisi statinler tarafından vasküler düz kas kasılma-gevşeme yanıtının düzenlenmesidir (9,10). Statinlerin vazoaaktif etkileri ile ilişkili çalışmaların birinde, simvastatinin sıçan torasik aortunda kontraksiyona neden olduğu bildirilmiş olup, simvastatinin indüklediği vasküler kontraksiyonun endotelin uzaklaştırılması ve NO sentezinin inhibisyonu ile arttığı saptanmıştır (15). Öte yandan, birçok statinin vasküler düz kasın gevşemesini indüklediği öne sürülmüştür (9,10,13). Önceki çalışmalarda atorvastatin, serivastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin ve rosuvastatin gibi bazı statinlerin sıçan torasik aortu ve mezenterik arteri gibi çeşitli damarlarda düz kas gevşemesini uyardığı bildirilmiştir (9-13). Bu çalışmalar, pravastatin kaynaklı vazorelaksasyonun altında yatan mekanizmalar olarak NO sinyal yolağını ve prostanoidleri vurgulamaktadır. Ancak daha önceki çalışmalar, vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilen tüm potasyum kanal alt tiplerinin pravastatin aracılı vazorelaksasyondaki rolünü kapsamlı bir şekilde araştırmamıştır. Ayrıca, pravastatin aracılı vazorelaksasyonda AMPK sinyal yolağının aktivasyonunun rolünü araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut araştırmanın bulguları, pravastatin ile indüklenen vazorelaksasyonun, NO sinyal yolağı, prostanoidlerin aktivasyonu gibi endotel ilişkili mekanizmaların ve AMPK sinyal yolağının uyarılmasının yanı sıra

BK_{Ca}, SK_{Ca}, K_V ve K_{2p} gibi çeşitli potasyum kanallarının aktivasyonu yoluyla meydana geldiğini ilk kez göstermiştir.

Pravastatinin fenilefrin ile önceden kasılmış vasküler halkalara kümülatif olarak uygulanması önemli düzeyde bir damar gevşetici etki sağlamıştır. Bu damar örneklerindeki maksimum gevşeme seviyesi yaklaşık % 84 olarak bulunmuştur. Endotelin çıkarılmasından sonra pravastatinin indüklediği damar gevşetici etki büyük ölçüde azalmıştır. Endotelden arındırılmış vasküler halkalarda yaklaşık % 17'lik bir maksimal vazorelaksan düzeyi belirlenmiştir. Bu bulgu, pravastatin aracılı sıçan torasik aort gevşemesinin büyük ölçüde endotele bağımlı mekanizmalar aracılığıyla meydana geldiğini göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda statinlerin vasküler fonksiyonel etkilerine ve etki mekanizmalarına dair çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Statinlerin izole damarlarda gevşemeye neden olduğu büyük ölçüde kabul görmüşse de, bu etkinin endotele bağımlılığı konusunda farklı bulgular elde edilmiştir. Örneğin, lovastatin ve fluvastatinin endotelden bağımsız mekanizmalarla etki gösterdiği öne sürülmüştür (10,12). Bunun aksine, atorvastatin, pravastatin ve serivastatinin ise büyük ölçüde endotele bağımlı mekanizmalarla etki gösterdiği bildirilmiştir (13). Bazı araştırmacılar serivastatinin sıçan aortundaki damar gevşetici etkisinin endotelden bağımsız olduğu öne sürerken, bazıları bu etkinin endotele bağımlı olduğunu rapor etmiştir (10,13). Sunulan çalışmanın verileri, pravastatin aracılı sıçan torasik aort gevşemesinin büyük ölçüde endotele bağımlı olduğunu göstermektedir. Bu sonuç daha önceki pravastatin ile ilişkili verilerle tutarlılık göstermektedir. Bununla birlikte, daha önceki bir çalışmada endotelin uzaklaştırılması sonrasında pravastatinin vasküler gevşetici etkisi yaklaşık olarak yarısı düzeyine inmiştir (13). Sunulan çalışma ise vazorelaksasyon seviyesindeki düşüşün daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu sonuç pravastatinin vazorelaksan etkisindeki endotele

bağımlılığın çok daha büyük oranda olduğunu düşündürmektedir.

Pravastatin aracılı vazorelaksasyonun endotelial bağımlılığını gösterdikten sonra, endotel kaynaklı faktörlerin, özellikle eNOS/NO sinyal yolağı ve vazorelaksasyona aracılık ettiği bilinen prostasiklin gibi prostanooidlerin muhtemel rolleri araştırılmıştır (18). Önceki çalışmalarda, NO sinyal yolağı ve prostaglandinlerin sıçan aortundaki pravastatin, atorvastatin, serivastatin, simvastatin ve rosuvastatin gibi ilaçların vazodilatör etkilerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (9,11,13). Mevcut çalışmada, sırasıyla NO sinyal yolağı ve prostanooidlerin katkısını değerlendirmek için eNOS inhibitörü L-NAME ve COX 1/2 inhibitörü indometazin kullanılmıştır. L-NAME inkübasyonundan sonra pravastatin kaynaklı vazorelaksasyonun maksimum seviyesi yaklaşık % 40 olarak belirlenmiştir. Pravastatinin maksimum damar gevşetici etki seviyesi, indometazin inkübasyonundan sonra yaklaşık % 45 olacak şekilde azalmıştır. Bu çalışmanın bulguları, hem NO sinyal yolağının hem de prostanooidlerin pravastatin aracılı vazorelaksasyona katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, NO sinyal yolağının inhibisyonunun etkisinin hafifçe daha yüksek olmasına karşın her iki inhibitörün etki düzeyleri benzerlik göstermiştir. Sönmez Uydeş-Doğan ve ark.'ın çalışmasında da benzer bir etki gözlenmiştir (13). Bu araştırmacılar mevcut çalışmadan farklı olarak inhibitörleri kombine olarak da uygulamış ve bu durumda inhibitör etki düzeyinin arttığını rapor etmiştir.

Potasyum kanallarının aktivasyonunun vasküler düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona neden olduğu ve hücre içine kalsiyum girişini inhibe ederek düz kas gevşemesine neden olduğu bilinmektedir (19,20). Son yıllarda yapılan çalışmalarda da potasyum kanal aktivasyonunun vazoaaktif maddelerin etki mekanizmasında kritik rol oynadığı bildirilmektedir (21,22). Bu nedenle, vasküler düz kas hücrelerinde yer aldığı bildirilen beş potasyum kanalı alt tipinin (K_{ATP} , K_V , K_{2p} , Kir ve K_{Ca}) pravastatin aracılı vazorelaksasyona katılıp

katılmadığı araştırılmıştır. Damarların seçici potasyum kanal blokörleri ile 30 dakikalık inkübasyonlarını takiben vazorelaksasyon üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. BK_{Ca} kanal blokörü TEA, SK_{Ca} kanal blokörü apamin, K_V kanal blokörü 4-AP ve K_{2p} kanal blokörü anandamid ile inkübasyondan sonra pravastatinin damar gevşetici etki düzeyinin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, damar gevşetici etki, Kir kanal blokörü $BaCl_2$ ve K_{ATP} kanal blokörü gliburid uygulamasından anlamlı düzeyde etkilenmemiştir. Bu nedenle, mevcut verilerle, pravastatinin vazoaaktif etkilerine aracılık eden potasyum kanal alt tiplerinin BK_{Ca} , SK_{Ca} , K_V ve K_{2p} kanalları olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Önceki çalışmalar, statinlerin vazoaaktif etkilerine potasyum kanallarının katkısı hakkında sınırlı ve çelişkili veriler sağlamıştır. Sönmez Uydeş-Doğan ve ark. sıçan torasik aortunda pravastatin, atorvastatin ve serivastatinin vazorelaksan etkilerinin endotele bağımlı, NO aracılı ve prostanooidlerle ilişkili olduğunu bildirdikleri çalışmalarında, K_{ATP} kanallarının pravastatin ve atorvastatin aracılı vazorelaksasyon ile ilişkili olmadığını, ancak serivastatin aracılı vazorelaksasyonda rol oynadığını bulmuştur (13). Buna karşılık, sunulan çalışma potasyum kanallarının pravastatin kaynaklı vazorelaksasyondaki rolünü daha kapsamlı bir şekilde araştırmıştır ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunan K_{ATP} kanalları dışındaki diğer potasyum kanal alt tiplerinin bazılarının pravastatinin vazorelaksan etkisine dahil olduğunu belirleyen ilk çalışma olmuştur. Önceki çalışmayla benzer olarak K_{ATP} kanallarının gliburid ile blokajı pravastatinin indüklediği vazorelaksan etki düzeyini değiştirmemiştir. Öte yandan, BK_{Ca} , SK_{Ca} , K_V , ve K_{2p} kanallarının blokajı ile pravastatinin vazorelaksan etkisi önemli ölçüde bloke olmuştur. Mukai ve ark. serivastatinin K_V kanallarını aktive ederek sıçan aortunu gevşettiğini öne sürmüşlerdir (10). Daha sonraki bir çalışmada ise rosuvastatinin kafeterya tarzı diyet uygulanan sıçanların aortunda endotel, NO, prostaglandinler, K_{Ca} kanalları ve K_V kanalları yoluyla damar gevşemesine neden olduğu bildirilmiştir (9). Bu veriler, farklı statinlerin farklı potasyum kanalı alt tiplerini

aktive edebileceğini göstermektedir. Mevcut çalışmanın bulguları Mukai ve ark.'ın çalışmasının sonuçlarıyla kısmen tutarlı olsa da, rosuvastatinin etki mekanizmasından farklı olarak pravastatin aracılı vazorelaksasyona K_{2p} kanallarının ve AMPK sinyal yolağının da katkısının olduğu ilk kez mevcut çalışmada elde edilen verilerdir.

AMPK aktivasyonunun damar gevşemesi üzerinde yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir. Metformin ve beta-lapakon gibi bazı etken maddelerin düz kas gevşetici etkilerinde AMPK sinyal yolağı anahtar rol oynamaktadır (23-25). Statinlerin patofizyolojik etkilerinde AMPK fosforilasyonunun önemli olduğu bildirilmiştir (26,27). Atorvastatin kullanılarak yapılan bir çalışmada statinlerin in vivo ve in vitro olarak eNOS fosforilasyonunu ve AMPK fosforilasyonu yoluyla NO üretimini uyardığı belirlenmiştir (27). Bu veriler, statinlerin vasküler fonksiyonel etkilerinin, AMPK sinyal yolağı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Mevcut çalışmada, AMPK sinyal yolağının pravastatin kaynaklı vazorelaksasyondaki rolünü araştırmak için AMPK inhibitörü dorsomorfin inkübasyonu uygulanmıştır. 30 dakikalık dorsomorfin inkübasyonundan sonra, pravastatinin vasküler düz kas gevşetici etki seviyesinde önemli düzeyde azalma saptanmıştır. Bu bulgular, AMPK'nin pravastatinin vazoaktif etkilerine de katkıda bulunan diğer bir sinyal yolağı olduğunu düşündürmektedir. Bildiğimiz kadarıyla bu, AMPK'nin statinlerin vasküler fonksiyonel etki mekanizmalarındaki rolünü gösteren ilk çalışmadır.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları pravastatinin sıçan torasik aortunda önemli düzeyde vazorelaksasyona neden olduğunu göstermektedir. Nitrik oksit sinyal yolağı ve prostanoidler gibi endotele bağımlı faktörlerin yanı sıra AMPK sinyal yolağı da pravastatinin vasküler düz kas gevşetici etkisinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, BK_{Ca} , SK_{Ca} , K_V ve K_{2p} gibi potasyum kanallarının bazı alt tiplerinin aktivasyonu pravastatinin damar gevşetici etkisine katkıda bulunmaktadır. Sunulan çalışmanın bulguları, pravastatinin kolesterol düşürücü etkisinin yanı sıra

vazorelaksasyona neden olarak hiperlipidemiye eşlik edebilen hipertansiyon, ateroskleroz ve kalp yetmezliği gibi hastalıklarda yararlı etkiler sağlayabileceğini düşündürmektedir. Daha ileri düzeyde klinik çalışmalarla elde edilen veriler desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mendis S, Graham I, Narula J. Addressing the global burden of cardiovascular diseases; need for scalable and sustainable frameworks. *Glob Heart*. 2022;17(1):48.
2. Abdul-Rahman T, Bukhari SMA, Herrera EC, et al. Lipid lowering therapy: an era beyond statins. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(12):101342.
3. Vagelos PR. Are prescription drug prices high? *Science*. 1991;252(5009):1080-4.
4. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001;292(5519):1160-4.
5. Okyay K. Pleiotropic effects of statins: new evidences. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2021;49(7):533-5.
6. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120(1):229-43. Erratum in: *Circ Res*. 2018;123(8):e20.
7. Razavi AC, Mehta A, Sperling LS. Statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease: pros. *Atherosclerosis*. 2022;356:41-5.
8. Wasim R, Ansari TM, Ahsan F, et al. Pleiotropic benefits of statins in cardiovascular diseases. *Drug Res (Stuttg)*. 2022;72(9):477-86.
9. López-Canales JS, Lozano-Cuenca J, López-Canales OA, et al. Pharmacological characterization of mechanisms involved in the vasorelaxation produced by rosuvastatin in aortic rings from rats with a cafeteria-style diet. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(6):653-61.
10. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, et al. Acute vasodilator effects of HMG-CoA reductase inhibitors: involvement of PI3-kinase/Akt pathway and Kv channels. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42(1):118-24.
11. Alvarez De Sotomayor M, Herrera MD, Marhuenda E, Andriantsitohaina R. Characterization of endothelial factors involved in the vasodilatory effect of simvastatin in aorta and small mesenteric artery of the rat. *Br J Pharmacol*. 2000;131(6):1179-87.
12. Bravo L, Herrera MD, Marhuenda E, Perez-Guerrero C. Cardiovascular effects of lovastatin in normotensive and

- spontaneously hypertensive rats. *Gen Pharmacol.* 1998;30(3):331-6.
13. Sonmez Uydes-Dogan B, Topal G, et al. Relaxant effects of pravastatin, atorvastatin and cerivastatin on isolated rat aortic rings. *Life Sci.* 2005;76(15):1771-86.
 14. Verma K, Shukla R, Dwivedi J, Paliwal S, Sharma S. New insights on mode of action of vasorelaxant activity of simvastatin. *Inflammopharmacology.* 2023;31(3):1279-1288.
 15. Pérez-Guerrero C, Alvarez de Sotomayor M, Herrera MD, Marhuenda E. Endothelium modulates contractile response to simvastatin in rat aorta. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2000;55(1-2):121-4.
 16. Sahinturk S. Metformin relaxes rat thoracic aorta via nitric oxide, AMPK, potassium channels, and PKC. *Iran J Basic Med Sci.* 2023;26(9):1030-40.
 17. Şahintürk S. Kv7.1-7.5 Kanallarının Sıçan Torasik Aortundaki Apela Kaynaklı Vasorelaksasyondaki Rolü. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2023;45(5):639-50.
 18. Mitchell JA, Ali F, Bailey L, Moreno L, Harrington LS. Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium. *Exp Physiol.* 2008;93(1):141-7.
 19. Jackson WF. Potassium channels in regulation of vascular smooth muscle contraction and growth. *Adv Pharmacol.* 2017;78:89-144.
 20. Tykocki NR, Boerman EM, Jackson WF. Smooth muscle ion channels and regulation of vascular tone in resistance arteries and arterioles. *Compr Physiol.* 2017;7(2):485-581.
 21. Tan CS, Loh YC, Tew WY, Yam MF. Vasorelaxant effect of 3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene (resveratrol) and its underlying mechanism. *Inflammopharmacology.* 2020;28(4):869-75.
 22. Ulusoy KG, Dogan MF, Cam SA, Arslan SO, Yildiz O. Propofol relaxes isolated rat aorta through BKCa activation. *Ann Vasc Surg.* 2019;60:397-406.
 23. Shirwany NA, Zou MH. AMPK in cardiovascular health and disease. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(9):1075-84.
 24. Bae JH, Kim JW, Kweon GR, et al. Corpus cavernosal smooth muscle relaxation effect of a novel AMPK activator, beta-lapachone. *J Sex Med.* 2011;8(8):2205-14.
 25. Sung JY, Choi HC. Metformin-induced AMP-activated protein kinase activation regulates phenylephrine-mediated contraction of rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;421(3):599-604.
 26. Dehnavi S, Kiani A, Sadeghi M, et al. Targeting AMPK by statins: a potential therapeutic approach. *Drugs.* 2021;81(8):923-33.
 27. Sun W, Lee TS, Zhu M, et al. Statins activate AMP-activated protein kinase in vitro and in vivo. *Circulation.* 2006;114(24):2655-62

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 07.06.2022, Sayı: 2022-08/07)

Onam: Bu çalışma hayvan deneyi çalışmasıdır.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi işlemler ve ilaç uygulamaları: SŞ. Konsept: SŞ. Dizayn: SŞ. Veri toplama ve işleme: SŞ. Analiz: SŞ. Literatür taraması: SŞ. Yazım: SŞ.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bu çalışma için finansal destek alınmamıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'na teşekkür ederim.

Research Article / Araştırma Makalesi

Comparison of Spine Posture, Mobility and Body Image Perception in Healthy and Primary Dysmenorrhea Women

Sağlıklı ve Primer Dismenoreli Kadınlarda Spinal Postür, Mobilite ve Beden İmajı Algısının Karşılaştırılması

¹Zeynep Duru, ²Hanife Doğan, ³Mehmet Ata Topcuoğlu, ⁴Nuriye Özengin

¹Bolu Abant İzzet Baysal University, Institute of Graduate Studies, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Bolu, Türkiye

²Necmettin Erbakan University, Faculty of Health Sciences, Physiotherapy and Rehabilitation, Department of Cardiopulmonary Rehabilitation, Konya, Türkiye

³Bolu Abant İzzet Baysal University, Training and Research Hospital Department of Gynecology and Obstetrics, Bolu, Türkiye

⁴Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Health Science, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Bolu, Türkiye

Abstract: The aim of this research was to compare spinal posture, mobility and body image perception between healthy women and women with primary dysmenorrhoea. A total of 120 women, 57 healthy and 63 with Primary dysmenorrhoea, were included in the study. The mean age of the participants was 22 years in the group with primary dysmenorrhoea and 21 years in the healthy group; BMI results were 23.05 and 21.45, respectively. Participants' pain severity, attitudes towards menstruation and menstrual symptoms, physical activity levels and body image perceptions were assessed with the corresponding questionnaires. Participants' spinal posture and mobility were assessed with Spinal Mouse device. In our study, pain score of women with Primary dysmenorrhoea was higher than healthy women ($p<0.001$). Sacrum-hip angle ($p=0.005$), inclination angle ($p=0.014$) and mobility of these regions ($p=0.006$, $p=0.001$) were lower in the Primary dysmenorrhoea group compared with the healthy group. Menstrual symptoms were more severe in women with Primary dysmenorrhoea ($p<0.001$) and their attitudes towards menstruation were more negative ($p=0.013$, $p=0.003$, $p=0.034$, $p=0.023$, $p<0.001$, $p<0.001$). Physical activity levels ($p=0.294$) and body image perceptions of Primary dysmenorrhoea and healthy women were similar ($p=0.225$). As a result we found that the spinal posture and mobility of women with Primary dysmenorrhoea differed negatively from healthy women and that they approached menstruation cognitively worse. These results may be important for women with Primary dysmenorrhoea to be aware of their own bodies. We think that women with Primary dysmenorrhoea should be educated about this issue.

Keywords: Primary Dysmenorrhea, Pain, Spinal Mouse, Posture, Spinal Mobility

Özet: Bu araştırmanın amacı, sağlıklı kadınlar ile Primer dismenoreli kadınlar arasında spinal postür, mobilite ve beden imajı algısını karşılaştırmaktır. Çalışmaya 57 sağlıklı ve 63 Primer dismenoreli olmak üzere toplam 120 kadın dâhil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması Primer Dismenoreli grupta 22, sağlıklı grupta 21 iken; VKİ sonuçları sırasıyla 23.05 ve 21.45 olarak ölçüldü. Katılımcıların ağrı şiddeti, menstrüasyon ve menstrüel semptomlara yönelik tutumları, fiziksel aktivite düzeyleri ve beden imajı algıları ilgili anketlerle değerlendirildi. Katılımcıların omurga duruşu ve hareketliliği Spinal Mouse cihazı ile değerlendirildi. Çalışmamızda primer dismenoreli olan kadınların ağrı skoru sağlıklı kadınlara göre daha yüksekti ($p<0.001$). Sakrum-kaşça açısı ($p=0.005$), inklinasyon açısı ($p=0.014$) ve bu bölgelerin mobilitesi ($p=0.006$, $p=0.001$) Primer dismenore grubunda sağlıklı gruba göre daha düşüktü. Menstrüel semptomlar Primer dismenoreli kadınlarda daha şiddetliydi ($p<0.001$) ve Primer dismenoreli kadınların menstrüasyona yönelik tutumları daha olumsuzdu ($p=0.013$, $p=0.003$, $p=0.034$, $p=0.023$, $p<0.001$, $p<0.001$). Primer dismenoreli ve sağlıklı kadınların fiziksel aktivite düzeyleri ($p=0.294$) ve beden imajı algıları benzerdi ($p=0.225$). Araştırmanın sonucunda, Primer dismenoreli kadınların omurga duruşu ve hareketliliğinin sağlıklı kadınlardan olumsuz yönde farklı olduğunu ve menstrüasyona bilişsel olarak daha kötü yaklaşıtlarını bulduk. Bu sonuçlar Primer dismenoreli olan kadınların kendi bedenlerinin farkında olmaları için önemli olabilir. Primer dismenoreli olan kadınların bu konuda eğitilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Primer Dismenore, Ağrı, Spinal Mouse, Postür, Spinal Mobilite

ORCID ID of the author: ZD [0000-0001-7265-5127](https://orcid.org/0000-0001-7265-5127), HD. [0000-0002-2294-2483](https://orcid.org/0000-0002-2294-2483), MAT. [0000-0002-8929-6973](https://orcid.org/0000-0002-8929-6973), NÖ. [0000-0002-2732-983X](https://orcid.org/0000-0002-2732-983X)

Received 26.06.2023

Accepted 28.11.2023

Online published 04.12.2023

Correspondence: Hanife DOĞAN – Necmettin Erbakan University, Faculty of Health Sciences, Physiotherapy and Rehabilitation, Department of Cardiopulmonary Rehabilitation, Konya, Türkiye

e-mail : hanife.dogan@yahoo.com.tr

1. Introduction

Primary dysmenorrhoea (PD) is a condition that occurs in women during their reproductive years and is associated with severe, cramping abdominal pain and some systemic symptoms (1, 2). The pathological mechanism of PD is thought to be related to excessive levels of a hormone called Prostaglandin (PG) in the uterus (2).

In PD, PG is known to spread to the intrapelvic organs and cause systemic symptoms (3). PD caused by PG can affect the lumbopelvic structure by causing systemic symptoms in the pelvic organs and other soft tissues (4). Curvatures in the spine are natural but not fixed. It can be displaced due to various symptoms. There is a limited amount of research on the fact that systemic symptoms and pain may be linked with spinal displacement (5, 6).

The physical activity may change the symptoms of PD. The endorphin level, local blood flow of pelvic area and pain relieving mediators may increase during physical activity or exercise (7). This may affect the severity of menstrual pain. Some studies found a relation between physical activity and dysmenorrhoea, while others couldn't (8).

Posture, head posture and upper and lower extremity posture are among the factors that influence body image. Good posture and exercise promote a positive body image (9). The structure of body image is multidimensional and focuses on an individual's body weight, shape and satisfaction with their appearance (10). Excessive worry about pain, disease or injury, negative feelings about the body are associated with anxiety (11). In a study examining the relationship between dysmenorrhoea and body dissatisfaction, body dissatisfaction of adolescents with severe dysmenorrhoea was found to be much higher than women without dysmenorrhoea and women with mild-moderate dysmenorrhoea (12).

In the literature, the number of studies investigating spinal posture and mobility in women with PD is limited and the results are

variable. The number of studies examining the effect of PD on body image is few and generally qualitative. The aim of our study was to compare spinal posture, spinal mobility and body image perception between healthy women and women with PD.

2. Materials and Methods

2.1 Study Design

This case-control study included healthy (asymptomatic) women and women with PD. Participants were found by snowball sampling method. The permission for the study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Bolu Abant İzzet Baysal University Hospital (Decision No: 2020/192, Decision Date:25.08.2020). An Informed Consent Form was applied to the women included in the study.

2.2 Individuals

Inclusion criteria for both groups were being a nulliparous woman aged 18-35 years, being a volunteer, having a regular menstrual cycle. Women with menstrual pain severity between 1.1-10 according to VAS in the last 3 months were included in PD group and women with menstrual pain severity between 0-1 according to VAS in the last 3 months were included in healthy group. Participants with PD were divided into 3 groups according to pain intensity: 1.1-3: mild, 3.1-7: moderate, 7.1-10: severe pain (13).

Exclusion criteria for both groups were known gastrointestinal, urogynecological, autoimmune, psychiatric, neurological diseases or other musculoskeletal conditions, those with spinal surgery and spinal deformity, other chronic pain syndromes, given birth, being pregnant, using intrauterine devices, undergone pelvic/spinal surgery, using/used oral contraceptives or antidepressant drugs in the last 6 months before the study. Also the participants who have a pathological history or ultrasonography result indicating secondary dysmenorrhoea, using alternative treatment

methods and exercising regularly were excluded from the study.

2.3 Assessment

Participants' age, height, body weight, waist/hip circumference, menstruation information, and absenteeism from work/school within one cycle due to dysmenorrhoea were recorded. Visual Analogue Scale (VAS) was used for pain assessment of the participants. A 10-centimetre (cm) horizontal line was marked as "0: no pain" and "10: severe pain" and the participants were asked to mark the highest pain intensity they felt in the last 3 months. The Menstrual Attitude Questionnaire (MAQ) was used to assess participants' attitudes and behaviours during menstruation. The MAQ consists of 5 subscales (Sub1,2,3,4,5): 'Menstruation as a disempowering phenomenon' (MAQ Sub1), 'Menstruation as an uncomfortable phenomenon' (MAQ Sub2), 'Menstruation as a natural phenomenon' (MAQ Sub3), 'Anticipation of menstruation' (MAQ Sub4), 'Denial of the effects of menstruation' (MAQ Sub5). A high score on a subscale indicates a high level of thinking about that subscale (14). The Menstrual Symptom Questionnaire (MSQ) was used to assess participants' menstrual symptoms. This scale is divided into three sub-dimensions as 'Negative effects/somatic complaints', 'Menstrual pain', 'Methods of coping with menstrual pain' and consists of a total of 24 items. The increase in mean score is directly proportional to the severity of menstrual symptoms (15). The participants' physical activity levels were measured using the International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF). The duration of vigorous and moderate exercise, walking and sitting times in the last 7 days

were recorded. Participants' total weekly MET (Metabolic Equivalent of Task) minutes were calculated by multiplying the MET values of the activities by the duration of the activity and the frequency of the activity (number of days) (16). Participants' body image was assessed using the Body Image Scale (BIS). This scale, which includes questions about a body part, organ or organ function, consists of 40 questions. A high score on the scale is directly proportional to participants' positive body image perceptions (17). Spinal postures, spinal mobility and inclination angles of the participants were evaluated with the Spinal Mouse (SM) device. SM (Idiag, Voletswil, Switzerland) is an electromechanical device that can measure spinal curvatures in the frontal and sagittal planes, is non-invasive, does not emit radiation, and can transfer the measured data to the software installed on the computer via Bluetooth. The device measures at a frequency of approximately 150 Hz and an accuracy of 1.13 mm (18). The validity and reliability of this device was investigated by Demir et al (17). SM can measure 4 different values including thoracic angle, lumbar angle, inclination angle and sacrum-hip angle. These angles were measured in 3 positions:

Participants were asked to hold a relaxed, free position with feet shoulder-width apart and arms at the side (Figure 1).

Participants were asked to maximise flexion of the trunk with the knees straight and the feet stationary. They were told that they could grasp their legs if needed (Figure 2).

Participants were asked to cross their arms across their chest and maximise the extension of their trunk with their knees straight and feet stationary (Figure 3).



Figure 1. Posture measurement in Upright Position



Figure 2. Posture measurement in Maximum Flexion Position



Figure 3. Posture measurement in Maximum Extension Position

2.4 Statistical Analysis

Considering the similar studies (17-19) and assuming that the difference between the two groups has a medium effect size. It was determined that a total of 114 people, with a minimum of 57 in each group, should be studied with 80% power and 5% margin of error, using an effect size of 0.533. Sample sizes were calculated using G-Power 3.0.10. Statistical analyses were performed

using IBM SPSS v.21 software (Statistical Package for the Social Sciences SPSS Inc, Chicago, IL). For descriptive statistics, mean and standard deviation or median and mode were used for numerical variables and number and percentage were used for categorical variables. The ‘Shapiro-Wilks test’ was used for normality analysis of distributions. The t-test was used in independent groups for normally distributed data, and the Mann-Whitney U test was used

to compare data that did not show normal distribution. In addition, the 'Pearson Correlation Coefficient' test was used when evaluating the relationship between quantitative variables. For statistical significance, the total Type-I error level was used as 5%.

3. Results

The study was completed with 63 women with PD and 57 healthy (asymptomatic) women.

The comparison of the physical and demographic characteristics of the study participants is shown in Table 1. The mean VAS score was higher in the PD group ($p < 0.001$) and the waist/hip ratio was lower in the healthy group ($p = 0.024^*$) (Table 1).

Table 1. Comparison of physical and demographic characteristics of healthy and PD groups

	Group			
	Healthy (n=57)	PD (n=63)	<i>p</i>	
Age (year)	22.0 (18.0 – 28.0)	21.0 (18.0 – 34.0)	0.145	$z = -1.458$
BMI (kg/ m ²)	23.05 (15.6 – 34.9)	21.45 (15.8 – 32.4)	0.110	$z = -1.598$
VAS Score (cm)	1.0 (0.0 – 1.0)	7.3 (3.0 – 10.0)	<0.001*	$z = 9.539$
Waist/Hip Ratio (cm/cm)	0.79 (0.71 – 0.95)	0.77 (0.54 – 0.96)	0.024*	$z = -2.265$

(* $P < 0.05$ statistically significant difference, *n*: Number of individuals, BMI: Body Mass Index, VAS: Visual Analogue Scale, *z*: Mann Whitney U test)

Half of the PD group was taking medication during menstruation, whereas none of the healthy group was taking medication ($p < 0.001$). The duration of painful menstruation ($p < 0.001$), the number of days

on medication ($p < 0.001$), the number of medication intake ($p < 0.001$) and the number of days of absence from school/work ($p = 0.002$) were higher in the group with PD (Table 2).

Table 2. Comparison of menstrual characteristics of healthy and PD groups

		Groups		<i>p</i>	
		Healthy (n=57) (%)	PD (n=63) (%)		
Menarche Age	< 10	1 (1.8)	0 (0.0)	0.515	$\chi^2 = 3.260$
	10 – 12	16 (28.1)	14 (22.2)		
	13	26 (45.6)	27 (42.9)		
	14 – 18	12 (21.1)	20 (31.7)		
	> 18	2 (3.5)	2 (3.2)		
Length of Menstrual Cycle	< 21 days	3 (5.3)	4 (6.3)	0.849	$\chi^2 = 0.329$
	21 – 35 days	53 (93.0)	57 (90.5)		
	> 35 days	1 (1.8)	2 (3.2)		
Duration of Menstruation	2 – 7 days	52 (91.2)	57 (90.5)	0.887	$\chi^2 = 0.020$
	> 7 days	5 (8.8)	6 (9.5)		
Medication Intake	Yes	0 (0.0)	32 (50.8)	<0.001*	$\chi^2 = 39.481$
	No	57 (100.0)	31 (49.2)		

Duration of Painful Menstruation (year)	0.0	8.0 (1.0 – 16.0)	<0.001*¶	t = 9.601
Days on Medication	0.0	1.0 (0.0 – 4.0)	<0.001*¶	t = 5.705
Number of Medication Intake	0.0	1.0 (0.0 – 8.0)	<0.001*¶	t = 4.962
Absenteeism from Work or School (day)	0.0	0.0 (0.0 – 3.0)	0.002*¶	t = 4.283

(¶The Sign Test was used to test whether the values are equal to zero. * $p < 0.05$ statistically significant difference, n: Number of individuals, %: Percentage, t: Independent Sample t-test, χ^2 : chi-square test)

Sacrum/hip angle ($p=0.005$) and inclination angle ($p=0.014$) values in the maximum flexion position were lower in the PD group than in the healthy group. In all other

postures, sacrum/hip, thoracic, lumbar and inclination angles were similar ($p > 0.05$) (Table 3).

Table 3. Comparison of spinal posture scores between healthy and PD groups

	Groups		<i>p</i>		
	Healthy (n=57)	PD (n=63)			
Upright Position	Sacrum/Hip (°)	17.68 ± 6.46	18.14 ± 8.11	0.734	t = -0.340
	Thoracic (°)	45.98 ± 8.63	46.54 ± 9.95	0.745	t = -0.326
	Lumbar (°)	-35.0 (-54.0; 7.0)	-36.0 (-64.0; 5.0)	0.952	z = -0.060
	Inclination (°)	0.11 ± 2.86	1.01 ± 2.76	0.079	t = -1.774
Max Flexion	Sacrum/Hip (°)	72.26 ± 13.79	65.46 ± 12.35	0.005*	t = 2.851
	Thoracic (°)	54.93 ± 10.62	55.89 ± 9.31	0.599	t = -0.527
	Lumbar (°)	26.32 ± 9.78	26.81 ± 10.76	0.794	t = -0.262
	Inclination (°)	104.0 (3.0; 143.0)	102.0 (75.0; 124)	0.014*	z = -2.470
Max Extension	Sacrum/Hip (°)	-2.70 ± 12.81	-0.80 ± 12.84	0.421	t = -0.807
	Thoracic (°)	43.61 ± 12.11	41.05 ± 12.55	0.258	t = 1.137
	Lumbar (°)	-52.0 (-79.0; 14.0)	-51.0 (-72.0; 45.0)	0.325	z = 0.983
	Inclination (°)	-35.0 (-58.0; 86.0)	-31.0 (-80.0; 34.0)	0.130	z = 1.515

(* $p < 0.05$ statistically significant difference, n: Number of individuals, t: Independent Sample t-test, z: Mann Whitney U test)

In the spinal mobility evaluation, the values for sacrum/hip angle ($p=0.006$) and inclination angle ($p=0.001$) were lower in the PD group compared to the healthy group (Table 4).

Table 4. Comparison of spinal mobility scores between healthy and PD groups

	Groups		<i>p</i>		
	Healthy (n=57)	PD (n=63)			
Spinal Mobility	Sacrum/Hip (°)	74.95 ± 20.26	65.0 ± 18.98	0.006*	t = 2.776
	Thoracic (°)	11.33 ± 15.20	14.60 ± 14.59	0.232	t = -1.202
	Lumbar (°)	76.32 ± 14.61	75.02 ± 12.36	0.599	t = 0.528
	Inclination (°)	142.0 (103.0 - 186.0)	135.0 (61.0 - 162.0)	0.001*	z = -3.178

(**p*<0.05 statistically significant difference, n: Number of individuals, t: Independent Sample t-test, z: Mann Whitney U test)

In the PD group, MAQ Sub1 (*p*=0.013), MAQ Sub2 (*p*=0.003) and MAQ Sub4 (*p*=0.023) scores were higher, whereas MAQ Sub3 (*p*=0.034) and MAQ Sub5 (*p*<0.001) scores were significantly lower.

The total MSQ score was higher in the PD group (*p*<0.001) compared to the healthy group. The BIS (*p*=0.225) and IPAQ-SF (*p*=0.294) scores were similar in both groups (Table 5).

Table 5. Comparison of total IPAQ-SF, MAQ, MSQ and BIS scores between healthy and PD groups

	Groups		<i>p</i>	
	Healthy (n=57)	PD (n=63)		
IPAQ-SF Total	1506 (66 – 16120)	1980 (99 – 7998)	0.294	z = 1.049
MAQ Sub1	19.82 ± 2.77	21.0 ± 2.33	0.013*	t = -2.520
MAQ Sub2	13.11 ± 3.34	14.92 ± 3.17	0.003*	t = -3.054
MAQ Sub3	20.0 (9.0 – 25.0)	18.0 (5.0 – 25.0)	0.034*	z = -2.122
MAQ Sub4	26.21 ± 3.66	27.67 ± 3.66	0.023*	t = -2.303
MAQ Sub5	13.0 (6.0 – 25.0)	10.0 (6.0 – 22.0)	<0.001*	z = -3.574
MSQ Total	2.0 (1.18 – 3.31)	3.31 (1.72 – 4.54)	<0.001*	z = 7.780
BIS Total	142.67 ± 20.65	137.81 ± 22.78	0.225	t = 1.219

(IPAQ-SF: International Physical Activity Questionnaire-Short Form, MAQ: Menstrual Attitude Questionnaire-Subscales, MSQ: Menstrual Symptom Questionnaire, BIS: Body Image Scale, * *p*<0.05 statistically significant difference, n: Number of individuals, t: Independent Sample t-test, z: Mann Whitney U test)

No significant relationship was found between spinal posture and Body Image Perception in any region. In spinal mobility, a significant positive correlation was found

between sacrum/hip region and Body Image Perception (*r*=0.726; *p*<0.001) (Table 6).

Table 6. The relationship between spinal posture and spinal mobility and Body Image Perception in PD group

		Body Image Perception	
		r	p
Upright Position	Sacrum/Hip	0.027	0.773
	Thoracic	0.038	0.682
	Lumbar	-0.042	0.647
	Inclination	-0.073	0.431
Max Flexion	Sacrum/Hip	0.038	0.683
	Thoracic	0.140	0.126
	Lumbar	-0.063	0.498
	Inclination	0.008	0.928
Max Extension	Sacrum/Hip	0.042	0.650
	Thoracic	0.002	0.982
	Lumbar	0.039	0.672
	Inclination	0.081	0.379
Spinal Mobility	Sacrum/Hip	0.726	<0.001*
	Thoracic	0.074	0.419
	Lumbar	-0.029	0.755
	Inclination	0.011	0.909

(* $p < 0.05$ statistically significant difference, r : Pearson's correlation coefficient)

4. Discussion

This study was planned to compare spinal posture, mobility and body image perception as well as menstrual attitudes and symptoms of women with and without PD. In our study, sacrum-hip angles, inclination angles and mobility of these regions were lower in women with PD (in the posture with maximum trunk flexion) compared to women without PD. Women with PD had more severe menstrual symptoms and worse attitudes towards menstruation than women without PD. Body image perceptions of women with and without PD were similar. In addition, pain level was higher in the group with PD. This shows the effects of

dysmenorrhoea in accordance with the literature (3).

In the literature, excessive release of prostaglandins can cause menstrual pain due to excessive contraction of the endometrium and increased uterine pressure (22). The relationship between the pelvis and the spine is dynamic. Kim et al suggested that unstable spinal alignment was the reason why pelvic torsion was more common in women with menstrual pain than in those without pain (20). Karakuş et al. found that the spinal posture of women with PD did not change compared to women without PD, but their spinal mobility was less (23). Unlike the study of Karakuş et al. our study

includes the results of measurements made in all three positions in the sagittal plane. This also shows the positional angle difference. In our study, there was no difference between the thoracic kyphosis and lumbar lordosis angles of women with maximum flexion, whereas sacrum-hip angles and inclination angles were found to be less in women with PD than in women without PD. Similarly, sacrum-hip and inclination angle values were found to be lower in the PD group during mobility measurement in our study. In other words, the spine and pelvis mobility of women with PD was less. This may be related to the immobility of the pelvis and intra-pelvic structures due to excessive muscle contraction caused by increased PG.

Pain is another factor affecting body image perception and verbal or imaginary methods may be used to express this perception (24). In the study of Allyn et al. some of the participants with PD had negative views on body image and self-blame, while others had positive views in terms of body awareness and control (25). There are not enough studies in the literature investigating the relationship between body image perception and PD. In the present study, the body image perceptions of the participants with PD and the healthy group were similar. While there was a positive correlation between sacrum-hip mobility and body image perception in participants with PD, there was no correlation in other posture and mobility values. We can attribute this result to the fact that despite the negative effects of menstruation, especially young women think that their bodies are beautiful and unique thanks to both the 'body affirmation' movement seen in social media and peer support (25,26).

When reviewing the literature, various data have been presented on the association of age at menarche, menstrual cycle length and menstrual duration with PD. Vlachou et al. found that family history, early menarche and menstrual duration were associated with severe dysmenorrhoea (28). Babil et al. found no significant difference between menarche age, length of menstrual cycle and duration of menstruation (29). In our study,

menarche age, length of menstrual cycle and duration of menstruation were found to be similar in the PD and healthy groups. Both groups in our study were homogeneous with regard to these parameters. The fact that menstrual information was similar between the groups makes the other parameters measured in our study comparable.

Interruption of daily activities, increased absenteeism from work or school, impaired concentration, reduced performance and quality of life due to PD are commonly reported in the literature (26,27). It is known that severe dysmenorrhoea negatively affects class attendance, self-study, exercise and sociality (28). In our study, work/school absenteeism levels of participants with PD were higher than those without PD. This situation supports that PD negatively affects daily life activities and work/school life as in the literature.

The beneficial effects of physical activity on pain in different parts of the body are well known (28,29,30,31,32,33). The majority of studies show that physical activity can modify pain. In our study, the physical activity levels of the group with and without PD were similar. We can attribute this similarity to the cultural differences specific to our country, the physical activity habits of the similar age group, and the effect of the global pandemic.

Dysmenorrhoea affects attitudes towards menstruation (34,35). In our study, the attitude towards menstruation was found to be negatively affected in women with dysmenorrhoea. It can be said that the group with dysmenorrhoea considered menstruation as a debilitating and uncomfortable condition, and at the same time they were better at recognising the approaching menstruation in advance than the group without dysmenorrhoea. This may be explained by the fact that PD symptoms are severe and distressing for women. The fact that the healthy group considers menstruation to be a natural phenomenon and denies its effects may be due to the fact that PD symptoms are not experienced or are experienced in a very mild way. In our study, the total score of the MSQ was higher

in the group with PD than in the group without PD, as expected. The fact that the total value of this scale, which questions the frequency of PD symptoms and the coping methods applied accordingly, is higher in the group with PD indicates that the symptoms are challenging and disturbing for women with PD.

There are some limitations in our study. The first one is that most of the participants were not menstruating during the assessment and measurement. In future studies, assessment and measurement can be performed intermittently and regularly when all women are in the same menstrual phase. Secondly, all lumbopelvic muscles' structures, especially pelvic floor muscles, were not evaluated with objective assessments. We think that the evaluation of muscle structure should be included in future studies.

One of the strengths of our study is that we revealed the range of motion information of the women with and without PD in all

positions in the sagittal plane. Thus, we had the opportunity to make a positional comparison. Another strength of our study is that it is the study with the highest sample size considering the studies conducted with Spinal Mouse.

5. Conclusion

In our study, spinal postures and mobility of women with PD were different from women without PD symptoms. These differences were in the sacrum/hip angle at the maximum flexion position. As each individual's experience of menstruation is different, the mechanical functioning of their own body is also different. Therefore, body awareness should be increased especially in women with PD. During our study, it was observed that women had little or incorrect knowledge about the menstrual cycle. Our study reveals the importance of patient education as well as the spinal changes that occur in PD.

REFERENCES

1. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: A critical review. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):762–78.
2. Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *Br Med J*. 2006;332(7550):1134–8.
3. Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2017;39(7):585–95.
4. Karakus A, Balaban M, Kaya DO, Celenay ST. Lumbopelvic muscle endurance, morphology, alignment, and mobility in women with primary dysmenorrhea: A case-control study. *Clin Biomech*. 2022;105582.
5. Neumann DA. *Kinesiology of the Musculoskeletal System: Foundations for Rehabilitation*. 2nd ed. Vol. 14. St. Louis: Mosby, Elsevier; 2010. 379–422 p.
6. Kim MJ, Baek IH, Goo BO. The effect of lumbar-pelvic alignment and abdominal muscle thickness on primary dysmenorrhea. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(10):2988–90.
7. Mahvash N, Eidy A, Mehdi K, Zahra MT, Mani M, Shahla H. The effect of physical activity on primary dysmenorrhea of female university students. *World Appl Sci J*. 2012;17(10):1246–52.
8. Matthewman G, Lee A, Kaur JG, Daley AJ. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(3):255.e1-255.e20.
9. Öngören B. Sosyolojik Açından Sağlıklı Beden İmgesi. *Sos ve Beşeri Bilim Araştırmaları Dergisi/ J Soc Sci Humanit Res*. 2015;(34):25–45.
10. De Morais MSM, Do Nascimento RA, Vieira MCA, Moreira MA, Da Câmara SMA, Maciel ACC, et al. Does body image perception relate to quality of life in middle-aged women. *PLoS One*. 2017;12(9):1–12.
11. Secord PF, Jourard SM. The appraisal of body-cathexis: body-cathexis and the self. *J Consult Psychol*. 1953;17(5):343–7.
12. Ambresin AE, Belanger RE, Chamay C, Berchtold A, Narring F. Body Dissatisfaction on Top of Depressive Mood among Adolescents with Severe Dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(1):19–22.
13. Hu Z, Tang L, Chen L, Kaminga AC, Xu H. Prevalence and Risk Factors Associated with Primary Dysmenorrhea among Chinese Female University Students: A Cross-sectional Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(1):15–22.
14. Kulakaç Ö, Oncel S, Firat MZ, Akcan A. Menstruasyon Tutum Ölçeği: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Türkiye Klin J Gynecol Obs*. 2008;18(6):347–56.
15. Güvenç G, Seven M, Akyüz A. Menstruasyon Semptom Ölçeği ' nin Türkçe ' ye Uyarlanması. *TAF Prev Med Bull*. 2014;13(5):367–74.
16. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med Sci Sports*

- Exerc. 2003;35(8):1381–95.
17. Hovardaoğlu S. Vücut Algısı Ölçeği. *Psikiyatr Psikoloji, Psikofarmakol Derg.* 1992;1:26–7.
 18. Kiss RM. Verification of determining the curvatures and range of motion of the spine by electromechanical-based skin-surface device. *Period Polytech Civ Eng.* 2008;52(1):3–13.
 19. Demir E, Atalay Guzel N, Cobanoglu G, Kafa N. The reliability of measurements with the spinal mouse device in frontal and sagittal planes in asymptomatic female adolescents. *Ann Clin Anal Med.* 2020;11(2):146–9.
 20. Kim MJ, Baek IH, Goo BO. The relationship between pelvic alignment and dysmenorrhea. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(3):757–60.
 21. Orhan C, Çelenay ŞT, Demirtürk F, Özgül S, Üzelpasacı E, Akbayrak T. Effects of menstrual pain on the academic performance and participation in sports and social activities in Turkish university students with primary dysmenorrhea: A case control study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(11):2101–9.
 22. Coco A. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician.* 1999;60: 489–49.
 23. Karakuş A, Özer Kaya D, Toprak Çelenay Ş. Primer Dismenorezi Olan ve Olmayan Kadınlarda Omurga Postür ve Mobilitesinin Karşılaştırılması. *Türk Fiz ve Rehabil Derg.* 2020;32(1):20–7.
 24. Schwoebel J, Friedman R, Duda N, Coslett HB. Pain and the body schema. *Brain.* 2001;124:2098–104.
 25. Allyn K, Evans S, Seidman LC, Payne LA. “Tomorrow, I’ll Be Fine”: Impacts and coping mechanisms in adolescents and young adults with primary dysmenorrhoea. *J Adv Nurs.* 2020;76(10):2637–47.
 26. Armitage CJ. Evidence that self-affirmation reduces body dissatisfaction by basing self-esteem on domains other than body weight and shape. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2012;53(1):81–8.
 27. Guest E, Zucchelli F, Costa B, Bhatia R, Halliwell E, Harcourt D. A systematic review of interventions aiming to promote positive body image in children and adolescents. *Body Image [Internet].* 2022;42:58–74.
 28. Vlachou E, Owens DA, Lavdaniti M, Kalemikerakis J, Evagelou E, Margari N, et al. Prevalence, Wellbeing, and Symptoms of Dysmenorrhea among University Nursing Students in Greece. *Diseases.* 2019;7(1):5.
 29. Abadi Babil D, Dolatian M, Mahmoodi Z, Akbarzadeh Baghban A. A comparison of physical activity and nutrition in young women with and without primary dysmenorrhea. *F1000Research.* 2018;7(0):59.
 30. Mohapatra, D., T. Mishra, M. Behera and PP. a Study of Relation Between Body Mass Index and Dysmenorrhea and Its Impact on Daily Activities of Medical Students. *Asian J Pharm Clin Res.* 2016;9(9):297–9.
 31. Yoshino O, Takahashi N, Suzukamo Y. Menstrual Symptoms, Health-Related Quality of Life, and Work Productivity in Japanese Women with Dysmenorrhea Receiving Different Treatments: Prospective Observational Study. *Adv Ther.* 2022;
 32. Alzahrani H, Mackey M, Stamatakis E, Zadro JR, Shirley D. The association between physical activity and low back pain: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–10.
 33. de Zoete RMJ, Brown L, Oliveira K, Penglaze L, Rex R, Sawtell B, et al. The effectiveness of general physical exercise for individuals with chronic neck pain: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Physiother.* 2020;22(3):141–7.
 34. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, Malmivaara A, van Tulder MW. Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(9).
 35. Song TJ, Chu MK. Exercise in Treatment of Migraine Including Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25(3).
 36. Denham-Jones L, Gaskell L, Spence N, Tim P. A systematic review of the effectiveness of yoga on pain, physical function, and quality of life in older adults with chronic musculoskeletal conditions. *Musculoskeletal Care.* 2022;20(1):47–73.
 37. Denham-Jones L, Gaskell L, Spence N, Pigott T. A systematic review of the effectiveness of Pilates on pain, disability, physical function, and quality of life in older adults with chronic musculoskeletal conditions. *Musculoskeletal Care.* 2022;20(1):10–30.
 38. Sönmezer E, Yosmaoğlu BH. Dismenorezi Olan Kadınlarda Menstruasyona Yönelik Tutum ve Stres Algısı Değişiklikleri. *Türk Fiz ve Rehabil Derg.* 2014;25(2):56–62.
 39. Chiu MH, Hsieh HF, Yang YH, Chen HM, Hsu SC, Wang HH. Influencing factors of dysmenorrhoea among hospital nurses: A questionnaire survey in Taiwan. *BMJ Open.* 2017;7(12):1–8.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Bolu Abant İzzet Baysal University Hospital (Decision No: 2020/192, Decision Date:25.08.2020). The women included in the study were informed verbally and in writing in accordance with the Informed Consent Form and their consent was obtained.

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: Z.D., H.D., N.Ö, Design: Z.D., H.D., N.Ö, Data Collection or Processing: H.D., Z.D., M.A.T., Analysis or Interpretation: H.D., N.Ö, Literature Search: Z.D., H.D., N.Ö, Writing: Z.D., H.D., N.Ö., M.A.T.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Kronik Lenfositik Lösemi Olgularında *NOTCH1* Gen Amplifikasyonu
NOTCH1 Gene Amplification in Chronic Lymphocytic Leukemia

¹Sevgi Işık, ¹Gülçin Günden, ²Nur Oğuz Davutoğlu, ³Hülya Özen, ¹Ebru Erzurumluoğlu Gökalp, ¹Oğuz Çilingir, ¹Sevilhan Artan, ²Eren Gündüz, ¹Beyhan Durak Aras

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimler Bölümü, Ankara, Türkiye

Özet: Kronik lenfositik lösemi (KLL) ileri yaş hastalarda en sık gözlenen lösemi türü olup, hem klinik hem de genetik açıdan oldukça heterojen bir hastalıktır. Kronik lenfositik lösemi de tekrarlayan kromozom anomalilerinin prognostik önemleri uzun yıllardır bilinmekte olup, gen mutasyonlarının da klinik önemleri açığa kavuşmaya başlamıştır. *NOTCH1* gen mutasyonları KLL'de en sık mutasyon gözlenen gen olup, tedavi direnci ve Richter Sendromuna dönüşüm ile ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda *NOTCH1* gen amplifikasyonları çeşitli kanser tiplerinde raporlanmıştır. Bizim daha önce izole delesyon 13q saptanan KLL vakaları ile yaptığımız bir çalışmada *NOTCH1* gen dizisini içeren kopya sayısı artışları mikroarray yöntemi ile saptanmıştır ancak klinik bulgular ile ilişkilendirilmemiştir. Biz de bu çalışmamızda çeşitli kromozomal anomalilere sahip ve daha fazla KLL olgusuna ait periferik kan örneklerinde *NOTCH1* gen kopya sayısı artışlarını FISH yöntemi ile incelemeyi ve KLL'nin klinik heterojenitesinde *NOTCH1* amplifikasyonunun etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya dahil edilen 130 KLL vakasının 4'ünde FISH çalışması başarısızlıkla tamamlanmış olup, geriye kalan 126 olgunun hiçbirinde *NOTCH1* gen kopya sayısı değişikliği tespit edilmemiştir. Çalışmamız sonucunda KLL'nin klinik heterojenitesinde *NOTCH1* gen amplifikasyonlarının bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak olgu grubumuzun büyük kısmının, iyi prognostik etkiye sahip sitogenetik belirteçlere sahip olması sebebiyle, kötü klinik seyir sahip, daha fazla sayıda KLL vakalarında *NOTCH1* gen kopya sayısının araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: KLL, FISH, *NOTCH1* gen amplifikasyonu

Abstract: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia observed in elderly patients and is a highly heterogeneous disease both clinically and genetically. The prognostic significance of recurrent chromosomal abnormalities in chronic lymphocytic leukemia has been known for many years, and the clinical significance of gene mutations has begun to emerge. *NOTCH1* gene mutations are the most frequently mutated gene in CLL and are associated with treatment resistance and conversion to Richter Syndrome. In recent studies, *NOTCH1* gene amplifications have been reported in various cancer types. In a study we conducted with CLL cases with isolated deletion 13q, copy number increases containing the *NOTCH1* gene sequence were detected by microarray method, but they were not associated with clinical findings. In this study, we aimed to examine the *NOTCH1* gene copy number increases in peripheral blood samples of more CLL cases with various chromosomal anomalies by FISH method and to investigate the effect of *NOTCH1* amplification on the clinical heterogeneity of CLL. FISH study was completed unsuccessfully in 4 of 130 CLL cases included in the study, and *NOTCH1* gene copy number changes were detected in any of the remaining 126 cases. As a result of our study, it was concluded that *NOTCH1* gene amplifications have no effect on the clinical heterogeneity of CLL. However, since most of our case group has cytogenetic markers with good prognostic effect, it is necessary to investigate the *NOTCH1* gene copy number in more CLL cases with poor clinical course.

Keywords: CLL, FISH, *NOTCH1* gene amplifications

Received 18.07.2023

Accepted 08.12.2023

Online published 25.12.2023

ORCID ID of the authors: SI. [0000-0003-0243-784X](https://orcid.org/0000-0003-0243-784X), GG. [0000-0003-1707-1764](https://orcid.org/0000-0003-1707-1764), NOD. [0000-0003-3898-3527](https://orcid.org/0000-0003-3898-3527), HÖ. [0000-0003-4144-3732](https://orcid.org/0000-0003-4144-3732), EEG. [0000-0002-1275-5174](https://orcid.org/0000-0002-1275-5174), OÇ. [0000-0002-5593-4164](https://orcid.org/0000-0002-5593-4164), SA. [0000-0001-7658-6309](https://orcid.org/0000-0001-7658-6309), EG. [0000-0001-7455-2949](https://orcid.org/0000-0001-7455-2949), BDA. [0000-0003-1881-1912](https://orcid.org/0000-0003-1881-1912).

Correspondence: Sevgi IŞIK– Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

e-mail: sevgiozpolat@gmail.com

1. Giriş

Kronik lenfositik lösemi (KLL) batı ülkelerinde en sık gözlenen lösemi türü olup, insidansı 4,2/100.000/yıl'dır. Ortalama tanı yaşı 72'dir. Kemik iliğinde, monoklonal CD5+ B hücrelerin birikimi ve proliferasyonu ile karakterize olan KLL'de genetik anomaliler prognostik açıdan oldukça önemlidirler (1).

Kronik lenfositik lösemilerin %82'sinde kromozomal anomaliler saptanmakta olup, en sık gözlenen (%50) kromozomal anomali 13. kromozomun uzun kol delesyonları (del13q)'dur ve KLL'nin erken evrelerinde gözlenmekte olup, iyi prognosis ile ilişkilendirilmektedir. Kromozom 11 uzun kol delesyonları (del11q) %18, kromozom 17 kısa kol delesyonları (del17p) %7 oranında gözlenmekte olup, kötü prognostik etkiye sahiptirler. Trizomi 12 (+12) ise %16 oranında saptanmakta ve orta prognostik risk grubunda yer almaktadır (2).

Gelişen teknolojiler ile yapılan analizler sonucunda KLL'de tekrar eden mutasyonlar ve epigenetik değişimler tanımlanmaya başlamıştır. En sık (%2-20) mutasyon saptanan gen *NOTCH1* genidir. *NOTCH1* geni transmembranda yer alan bir reseptör kodlar ve ligand reseptöre bağlandıktan sonra *MYC* proto-onkogeni de dahil olmak üzere proliferasyon, metabolizma ve hücrenin hayatta kalması ile ilgili genleri aktive eder (3). *NOTCH1* gen mutasyonunun KLL vakalarında saptanma sıklığının değişkenlik göstermesi hastalık progresyonu ile ilişkilidir. *NOTCH1* mutasyonları ilerlemiş hastalık ve trizomi 12 ilişkili bulunmuştur (3).

NOTCH1 gen mutasyonu saptanmayan KLL vakalarının %3'ünde *FBXW7*'yi inhibe eden mutasyonlar saptanmıştır. Bu mutasyonlar *NOTCH1* sinyal yoluyla benzer bir fonksiyonel etki göstermektedir. Bu veriler, *NOTCH1*'in mutasyondan bağımsız şekilde KLL patogeneğinde etkili olabileceğini desteklemektedir (4).

NOTCH1 mutasyonlarının KLL'de onkogenik aktivite gösterdiği bilinmektedir (5). Ancak mutasyon saptanmayan KLL vakalarında da *NOTCH1* gen ekspresyonunun arttığı ve mutasyon pozitif vakalar ile aralarında

ekspresyon açısından bir farklılık olmadığı belirtilmektedir (6). Yapılan bir çalışmada *NOTCH1* mutasyonundan bağımsız olarak KLL vakalarındaki *NOTCH1* gen ekspresyonunun sağlıklı donörlere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Onkogenik aktiviteye sahip *NOTCH1* geninin aktivasyonundan sorumlu olan yollar hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Çeşitli veriler KLL hücrelerinde ligand bağımlı mekanizmalar yoluyla mikro-ortam koşullarının bu süreci kontrol ettiği gösterilmiştir. *NOTCH1* ligandlarının eksprese edilmesi ile *NOTCH1* aktivitesinin, *NOTCH1* genindeki mutasyonlardan bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir (8). Literatürde, *NOTCH1* gen ekspresyonunu transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-kappa B'nin *NOTCH1*'in ligandı olan *JAGGED1*'in ekspresyonunu indükleyerek *NOTCH1* ekspresyonunun arttığı konusunda çelişkili bilgiler yer almaktadır (9, 10).

Gen ekspresyonunun artışına sebep olan mekanizmalardan birisi de kopya sayısı artışlarıdır ve *NOTCH1* gen amplifikasyonu çeşitli kanserlerde tespit edilmiştir (11-13). Daha önce izole del13q saptanan KLL vakaları ile yaptığımız bir çalışmada ise olguların %40'ında *NOTCH1* gen dizisinin dahil olduğu kopya sayısı artışları saptanmıştır. Ancak bu kopya sayısı artışları ile klinik veriler arasında bir ilişki saptanmamıştır (14).

Bu çalışmada *NOTCH1* gen amplifikasyonlarının KLL'nin klinik heterojenitesine etkisi olup olmadığını araştırmak amacıyla çeşitli kromozom anomalileri olan ya da sitogenetik açıdan normal olarak değerlendirilen KLL vakalarında *NOTCH1* kopya sayısı değişikliğini araştırmayı hedefledik.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza, daha önce FISH yöntemi ile KLL paneli (del13q, del17p, del11q ve trizomi 12) çalışılması amacıyla periferik kan örneği gönderilen 130 KLL hasta örneği dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgular Türk popülasyonuna aittir.

Çalışmaya dahil edilen olguların daha önce KLL fish paneli çalışmaları için gönderilen periferik kan örneklerinden elde edilen peletler kullanılarak *NOTCH1* gen kopya sayısını değerlendirmek için FISH çalışması yapılmıştır.

NOTCH1 genini hedeflemek için *NOTCH1* amplifikasyon FISH probu (Cytocell) kullanılmıştır.

FISH testinin uygulanabilmesi için lamlar üzerine olgu peletleri damlatılmıştır. Daha sonra oda ısısında kuruması için bekletilmiştir. *NOTCH1* amplifikasyon probunun üreticinin önerisi doğrultusunda FISH protokolü uygulanmıştır. Preperatlar 37°C'de bir gece hibridizasyona bırakılmış olup, daha sonra post yıkamaları gerçekleştirilmiştir. Son olarak DAPI (4'-6'-diamidine2-phenylindole) ile karşıt boyama yapılarak, preperatlar -20C'de saklanmıştır. Analizler Olympus BC61 floresan mikroskop ile gerçekleştirilmiş olup, her bir olguda en az 200 hücre analiz edilmiştir. Cut-off değeri demir eksikliği anemisi olan beş sağlıklı bireyin periferik kan örneklerinde FISH testi uygulanarak %8 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamız girişimsel olmayan klinik etik kurul onayı (2020-394) ile gerçekleştirilmiştir.

3. Bulgular

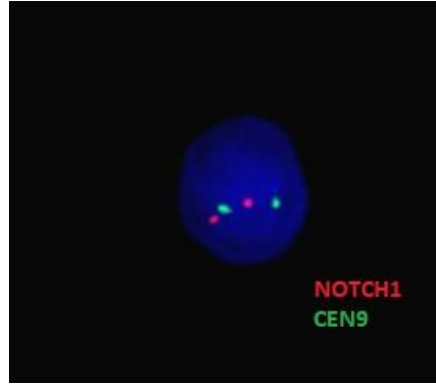
Çalışmaya dahil edilen 130 KLL olgusunun 83'ünü erkek, 47'sini kadın olgular oluşturmaktaydı. Yaş bilgisine ulaşılan 116 vakanın yaş ortalamaları 63,5 (38-91, ±11) idi.

NOTCH1 genini hedef alan FISH çalışması 126 olguda başarıyla sonuçlanmış olup, olguların tamamında *NOTCH1* kopya sayısı normal olarak değerlendirilmiştir (şekil 1).

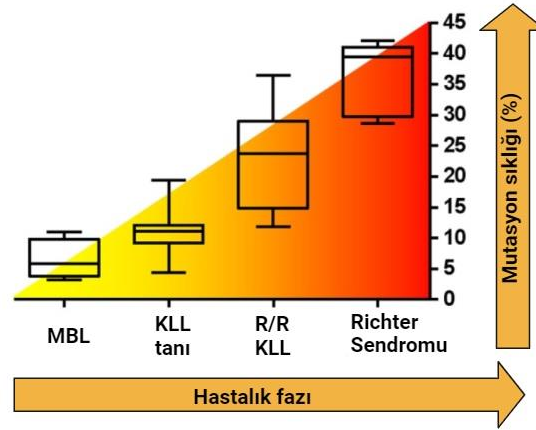
Olguların KLL fish paneli sonuçları incelendiğinde, 55 vakanın izole 13q, 12 vakanın izole trizomi 12, 3 vakanın izole del11q, 4 vakanın izole del17p anomalisine sahip oldukları saptandı. Ayrıca del13q saptanan 10 vakanın 5'ine del17p, 3'üne del11q ve 2'sine trizomi 12'nin eşlik ettiği, 1'er vakada da trizomi 12'ye del11q'nun ve del17p'nin eşlik ettiği gözlenmiştir. Bir vaka da hem del17p hem de del11q saptandığı ve geriye kalan 39 vakanın KLL FISH panelinin normal olarak değerlendirildiği tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Olgulara ait klinik ve genetik bulgular

	<i>Sıklık</i>	<i>Yüzde</i>
Cinsiyet		
Kadın	47	36
Erkek	83	64
RAI evre		
Düşük (0,1,2)	48	86
Yüksek (4, 5)	8	14
Tedavi alımı		
Pozitif	21	44
Negatif	27	56
Genetik anomali (KLL FISH paneli)		
Normal	39	31
İzole del13q	55	44
İzole (+12)	12	10
İzole del17p	4	3
İzole del11q	3	2
Del13q + (+12)	2	1,5
Del13q + del17p	5	4
Del13q + del11q	3	2
(+12) + del17p	1	0,7
(+12) + del11q	1	0,7
Del17p + del11q	1	0,7



Şekil 1. *NOTCH1* genini ve sentromer 9'u hedef alan *NOTCH1* amplifikasyon FISH probu ile gerçekleştirilen FISH analiz sonucu



Şekil 2. *NOTCH1* mutasyon sıklığının hastalığın klinik zaman noktasına göre gösterdiği değişiklik. (MBL: monoklonal B hücreli lenfositöz, KLL: Kronik Lenfositik Lösemi, R/R: tekrarlayan/refrakter KLL) (Şekil 1 Rosati ve ark.'larının çalışmasından (6) modifiye edilmiştir.)

4. Tartışma

Kronik lenfositik lösemi en sık gözlenen lösemi türü olup, her etnik kökünde erkeklerde kadınlara göre daha sık tespit edildiği (1.9:1) bilinmektedir (15). Bizim çalışmamızda da erkek olguların sayısının fazla olması bu veri ile uyumluluk göstermekte olup, kadın ve erkek bireyler arasında karşılaştırmaya dayanan istatistiksel bir hipotez testi kullanılmadığı için bu durum bir bias sebebi olarak değerlendirilmemiştir.

Kronik lenfositik lösemi klinik olarak hastalık seyri ve tedavi yanıtları açısından oldukça heterojenite gösteren bir hastalık grubudur (16). Genetik anomaliler açısından da oldukça heterojenite gösteren KLL vakalarının %5-15

kadarı *NOTCH1* gen mutasyonu taşımaktadır ve bu mutasyonlar özellikle refrakter olgularda (%21) ve Richter's transformasyonu gerçekleşen vakalarda (%31) saptanmaktadır (şekil 2). *NOTCH1* geninde saptanan mutasyonlar sıklıkla PEST domaininde meydana gelmekte olup, kötü prognoz ve tedavi direnci ile ilişkilendirilmektedir (5).

NOTCH1 mutasyonlarının KLL'de onkogenik aktivite gösterdiği bilinmektedir (5). Ancak mutasyon saptanmayan KLL vakalarında da *NOTCH1* gen ekspresyonunun arttığı ve mutasyon pozitif vakalar ile aralarında ekspresyon açısından bir farklılık olmadığı

belirlenmektedir (6). Gen ekspresyonunun artışına sebep olan mekanizmalardan birisi de kopya sayısı artışlarıdır. *NOTCH1* geninin onkogenik aktivite gösterdiği kanser türlerinden birisi olan kolon kanseri vakaları ile yapılan bir çalışmada *NOTCH1* gen kopya sayısı artışlarının metastatik kolon kanseri vakalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Yapılan bir başka çalışmada kanserle ilişkili fibroblastlarda *NOTCH1* gen amplifikasyonu ve overekspresyonu gösterilmiştir ve *NOTCH1* gen ekspresyonunun inhibe edilmesinin önleyici tedavi seçeneği olabileceği savunulmuştur (13). Entropati tip T hücreli lenfomalarda da *NOTCH1* geninin amplifikasyonu gösterilmiştir ve genomik DNA amplifikasyonlarının primer hedefinin *NOTCH1* geni olabileceğini savunmuşlardır (12). Prostat kanseri hastalarına ait idrar örneklerinden elde edilen serbest DNA moleküllerinin, tedavi yanıtı ve klinik sonuçların değerlendirilmesindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmada da *NOTCH1* gen amplifikasyonları tespit edilmiştir (17). Yapılan çalışmalarda *NOTCH1* gen amplifikasyonunun Notch sinyal yolağını aktifleyen mekanizmalardan birisi olduğu görülmektedir. Ancak bizim çalışmamızda *NOTCH1* kopya sayısı değişikliği saptanmaması KLL olgularında *NOTCH1* gen amplifikasyonlarının klinik heterojenite ile ilişkili olmadığını destekler niteliktedir. Fakat olgu grubumuzun büyük kısmını iyi prognostik belirtece sahip vakaların oluşturması, *NOTCH1* gen amplifikasyonlarının saptanmamasının sebeplerinden birisi olabileceğini düşündürmektedir. *NOTCH1* gen mutasyonlarının daha çok ileri evre ve tedavi direnci gösteren KLL vakalarında gözlenmesi Notch yolağının ileri evre hastalarda aktive edildiğinin bir göstergesi olabilir. Ayrıca Notch yolağı *NOTCH1* mutasyonlarının dışında, notch yolağında yer alan diğer gen mutasyonları ile ya da başka yollardaki

fizyolojik sinyaller sebebi ile de aktive edilebilmektedir (18). Bu veri de *NOTCH1* mutasyonu pozitif ve negatif vakalar arasında ekspresyon farkının gözlenmemesinin açıklayıcı bir nedeni olabilir. Bizim çalışmamızda olgu grubunun büyük kısmının iyi prognostik belirtçelere sahip olması sebebiyle, *NOTCH1* gen mutasyonu saptanmayan, daha fazla sayıda ileri evre KLL hastalarında *NOTCH1* gen amplifikasyonunun araştırılması ve *NOTCH1* gen mutasyonu saptanan vakalar ile klinik verilerinin karşılaştırılması çalışmalarının yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Daha önce yaptığımız çalışmada (14) saptanan *NOTCH1* gen kopya sayısı artışı saptanan vakalarda, FISH yöntemi ile kopya sayısı değişikliğinin saptanmamasının sebepleri arasında mikroarray yönteminin düşük mozaiklik oranına sahip kopya sayısı değişikliklerini saptamasındaki etkinliği konusunda net verilerin olmaması (19) yer alabilir. Ayrıca bazı vakalarda *NOTCH1* geninin tüm dizisinin artış göstermemesi de FISH yöntemi ile bu artışların saptanmamasına sebep olmuş olabilir.

Kronik lenfositik lösemide *NOTCH1* gen mutasyonu saptanmayan vakalarda Notch yolağının nasıl aktive edildiğinin açığa kavuşturulması yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine yol açabilir. Bizim çalışmamız sonucunda *NOTCH1* gen amplifikasyonunun, özellikle iyi prognostik genetik belirteçlere sahip KLL vakalarında klinik heterojenite üzerinde bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Kronik lenfositik lösemi hastalarında bu klinik heterojenitenin açıklanması için *NOTCH1* gen mutasyonlarının dışında, notch yolağını aktive eden diğer mekanizmaların açıklanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu gözlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Paul P, Stüssi G, Brusca A, Rossi D. Genetics and epigenetics of CLL. *Leuk Lymphoma*. 2023;64:551-63.
2. Rodríguez D, Bretónes G, Arango JR, Valdespino V, Campo E, Quesada V, et al. Molecular pathogenesis of CLL and its evolution. *Int J Hematol*. 2015;101:219-28.
3. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to

- treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16:684-701.
4. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526:525-30.
 5. Hernandez Tejada FN, Galvez Silva JR, Zweidler-McKay PA. The challenge of targeting notch in hematologic malignancies. *Front Pediatr*. 2014;2:54.
 6. Rosati E, Baldoni S, De Falco F, Del Papa B, Dorillo E, Rompietti C, et al. NOTCH1 Aberrations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Oncol*. 2018;8:229.
 7. Di Ianni M, Baldoni S, Del Papa B, Aureli P, Dorillo E, De Falco F, et al. NOTCH1 Is Aberrantly Activated in Chronic Lymphocytic Leukemia Hematopoietic Stem Cells. *Front Oncol*. 2018;8:105.
 8. Arruga F, Gizdic B, Serra S, Vaisitti T, Ciardullo C, Coscia M, et al. Functional impact of NOTCH1 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2014;28:1060-70.
 9. Baldoni S, Sportoletti P, Del Papa B, Aureli P, Dorillo E, Rosati E, et al. NOTCH and NF- κ B interplay in chronic lymphocytic leukemia is independent of genetic lesion. *Int J Hematol*. 2013;98:153-7.
 10. Bash J, Zong WX, Banga S, Rivera A, Ballard DW, Ron Y, et al. Rel/NF-kappaB can trigger the Notch signaling pathway by inducing the expression of Jagged1, a ligand for Notch receptors. *Embo j*. 1999;18:2803-11.
 11. Arcaroli JJ, Tai WM, McWilliams R, Bagby S, Blatchford PJ, Varella-Garcia M, et al. A NOTCH1 gene copy number gain is a prognostic indicator of worse survival and a predictive biomarker to a Notch1 targeting antibody in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2016;138:195-205.
 12. Cejkova P, Zettl A, Baumgärtner AK, Chott A, Ott G, Müller-Hermelink HK, et al. Amplification of NOTCH1 and ABL1 gene loci is a frequent aberration in enteropathy-type T-cell lymphoma. *Virchows Arch*. 2005;446:416-20.
 13. Katarkar A, Bottoni G, Clocchiatti A, Goruppi S, Bordignon P, Lazzaroni F, et al. NOTCH1 gene amplification promotes expansion of Cancer Associated Fibroblast populations in human skin. *Nat Commun*. 2020;11:5126.
 14. Isik S, Gunden G, Gunduz E, Akay OM, Aslan A, Ozen H, et al. An Anomaly with Potential as a New Prognostic Marker in CLL with del(13q): Gain of 16p13.3. *Cytogenet Genome Res*. 2021;161:479-87.
 15. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021;96:1679-705.
 16. Arruga F, Vaisitti T, Deaglio S. The NOTCH Pathway and Its Mutations in Mature B Cell Malignancies. *Front Oncol*. 2018;8:550.
 17. Xia Y, Huang CC, Dittmar R, Du M, Wang Y, Liu H, et al. Copy number variations in urine cell free DNA as biomarkers in advanced prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7:35818-31.
 18. Pozzo F, Bittolo T, Tissino E, Zucchetto A, Bomben R, Polcik L, et al. Multiple Mechanisms of NOTCH1 Activation in Chronic Lymphocytic Leukemia: NOTCH1 Mutations and Beyond. *Cancers (Basel)*. 2022;14(12).
 19. Shaffer LG, Beaudet AL, Brothman AR, Hirsch B, Levy B, Martin CL, et al. Microarray analysis for constitutional cytogenetic abnormalities. *Genet Med*. 2007;9:654-62.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 29.09.2022, Sayı: 16)

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: SI., BDA, GG. Dizayn: SI., BDA, GG. Veri toplama ve işleme: SI., GG., OMA., NOD., EG., HÖ., Analiz: SI. Literatür taraması: SI., BDA, GG, OÇ., EEG., SA., Yazım: SI., BDA.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir (TSA-2021-1668).

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of the Quality and Reliability of YouTube Videos on Polymyalgia Rheumatica
Polimiyalji Romatika ile İlgili YouTube Videolarının Kalitesi ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

¹Ayşegül Yetişir, ²Aylin Sarıyıldız

¹Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation,
Division of Rheumatology, Adana, Türkiye

²Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation,
Adana, Türkiye

Abstract: To investigate polymyalgia rheumatica (PMR)-related YouTube videos' quality and reliability. We searched the term "polymyalgia rheumatica" on <https://www.youtube.com>. The most viewed 60 YouTube videos about PMR were analyzed by two independent physiatrists. Study data used in the analysis included upload date, total views, number of likes and comments, length of video, contents of video, source of the uploader, and targeted population. The Global Quality Scale (GQS) and the Modified DISCERN tool were used to assess PMR-related video quality and reliability, respectively. Comparative analyses of video features, quality, and reliability were performed based on source of uploaders (professional and non-professional) and GQS score subgroups. Of the videos analyzed, 76.7% and 61.7% of the uploaded videos were related to symptoms and treatment, respectively, and 65% of the videos were uploaded by healthcare professionals. The median GQS and modified DISCERN tool scores were 3 in professionals and 2 in non-professionals ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). According to the GQS score, there was no significant difference in terms of total views, number of likes, number of comments, and view ratio values between low, moderate, and high quality videos. 35% of the YouTube videos concerning PMR were uploaded by non-professionals with poor reliability and quality. Therefore, healthcare professionals need to produce videos that provide more accurate and high quality information about PMR on this platform. Before being published, YouTube videos should be evaluated objectively for the accuracy of their content.

Keywords: Polymyalgia rheumatica, quality, reliability, YouTube

Özet: Amacımız Polimiyalji romatika (PMR) ile ilgili YouTube videolarının kalitesini ve güvenilirliğini araştırmaktır. <https://www.youtube.com>'da "polimiyalji romatika" terimi ile arama yaptık. PMR ile ilgili en çok izlenen 60 YouTube videosu iki bağımsız fizyatrist tarafından analiz edildi. Analizde kullanılan çalışma verileri arasında yükleme tarihi, toplam görüntüleme, beğeni ve yorum sayısı, videonun uzunluğu, videonun içeriği, yükleyicinin kaynağı ve hedeflenen popülasyon yer almaktadır. PMR ile ilgili videoların kalitesini ve güvenilirliğini değerlendirmek için Küresel Kalite Ölçeği (GQS) ve modifiye DISCERN kullanıldı. Video özelliklerinin, kalitesinin ve güvenilirliğinin karşılaştırmalı analizleri, yükleyicilerin kaynağına (profesyonel ve profesyonel olmayan) ve GQS alt gruplarına göre gerçekleştirildi. Değerlendirilen videoların %76,7'si semptomlar ve %61,7'si tedavi ile ilgili olup, %65'i sağlık profesyonelleri tarafından yüklenmiştir. GQS ve modifiye DISCERN ortanca puanları profesyonellerde 3 ve profesyonel olmayanlarda 2 idi (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,001$). GQS puanına göre düşük, orta ve yüksek kaliteli videolar arasında toplam izlenme sayısı, beğeni sayısı, yorum sayısı ve izlenme oranı değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. PMR ile ilgili YouTube videolarının %35'i profesyonel olmayan kişiler tarafından yüklenmiş olup güvenilirlik ve kaliteleri düşüktür. Bu nedenle sağlık profesyonellerinin bu platformda PMR hakkında daha doğru ve kaliteli bilgi veren videolar üretmesi gerekmektedir. YouTube videoları yayınlanmadan önce içeriklerinin doğruluğu açısından objektif olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Polimiyalji romatika, kalite, güvenilirlik, YouTube

ORCID ID of the authors: AY. [0000-0001-7070-3076](https://orcid.org/0000-0001-7070-3076), AS. [0000-0002-8835-4203](https://orcid.org/0000-0002-8835-4203)

Received 06.10.2023

Accepted 13.12.2023

Online published 19.12.2023

Correspondence: Ayşegül YETİŞİR- Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation,
Division of Rheumatology, Adana, Türkiye
e-mail : aybegul8686@hotmail.com

1. Introduction

Polymyalgia rheumatica (PMR) is one of the most common inflammatory rheumatologic diseases in people older than 50 years of age. Women are affected 2-3 times more frequently. The number of patients is expected to increase with the aging population. Up to 80 years of age, the incidence increases for both sexes [1,2]. The clinical presentation is acute and subacute, with morning stiffness, constitutional symptoms, and pain at various sites, particularly the shoulder, pelvic girdle, and proximal upper and lower extremities [3]. According to the American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria, the diagnosis is based on the presence of clinical, laboratory, and ultrasonographic findings [4]. Glucocorticoids, disease-modifying anti-rheumatic drugs, and biological agents are included in the treatment algorithms [5].

Today, the use of the internet has become an important part of our lives. The internet, which is used to obtain information on many aspects of life, is also frequently used in health-related research. It is important that the sources of health information are accurate and reliable. 86% of people who search for health information on the internet are concerned about the reliability of the information, and 44% believe that only some of this information is accurate [6]. YouTube, a video-sharing platform, is the second most frequently used website. Also, it stands out among available social media platforms considering it has more than two billion connected users who have used it as a source of health information [7]. Health-related videos are also uploaded, and there is no control mechanism before they are published [8]. Therefore, users may obtain incorrect information. At the point of users' access to accurate and reliable information, uploaded videos must be evaluated for quality and reliability.

Recently, several studies have reported on the content, reliability, and quality of YouTube videos on a broad range of autoimmune inflammatory rheumatic conditions, including rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis,

and vasculitis [6,9,10]. Thus, this current study aimed to evaluate the characteristics and content of videos published on YouTube related to PMR.

2. Materials and Methods

A cross-sectional study design was applied. We searched the video publishing platform YouTube (<https://www.youtube.com>) using the term "polymyalgia rheumatica" on March 29, 2023. Cookies and browsing history were cleared before each search to avoid being influenced by previous search results. As the majority of users do, YouTube's default relevance mode was used for screening. The analysis was restricted to English-language videos only. Advertisements, videos unrelated to PMR, duplicated in part or whole, music videos, and those without audio were excluded. These exclusion criteria were implemented based on previous research [11]. The videos were evaluated and classified by two independent physicians; a rheumatologist and a physiatrist. All disagreements between the authors were settled through reconsideration and consensus. The first 60 videos that met the eligibility criteria were evaluated. The study does not include animal or human participants. Also, YouTube is a free and public platform. Therefore, ethics committee approval was not required.

The time since the upload date on YouTube (months), total views, number of likes and comments, and length of the video (seconds) were recorded for further analysis. Additionally, the source of the upload (physician, non-physician health professionals, patients, other independent users, news agencies, university channels/professional organizations, and medical journals), contents of the videos (symptoms, diagnosis and differential diagnosis, pathogenesis, treatment, risk factors, prognosis, nutrition, exercise), and targeted population (health professionals, patients, and both) were documented. Video popularity was evaluated using the view ratio and calculated by the formula: View ratio = number of views ÷ upload date (day).

The Global Quality Scale (GQS) was used to assess the content quality of videos on the online resources, which has been previously used in several studies [8,12,13]. This scale evaluated the availability and quality of the information, as well as the information's overall flow and usefulness to the user. The scores of 1–2 points were regarded as indicative of low quality, 3 points of moderate quality, and 4–5 points of high quality.

The Modified DISCERN tool (Quality Criteria for Consumer Health Information) was used to assess video reliability, which consists of a total of 5 items and has a score ranging from 0-5 adapted by Singh et al from the original DISCERN tool. Each yes answer scores one point. Higher scores suggested better reliability [9,14].

Statistical Analysis

The sample size was calculated using the G*Power® program (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany). Based on the values obtained from the previous study (5) in the literature by accepting GQS/DISCERN as the primary assessment tool, the sample size was calculated as a total of 60 videos at an alpha significance level of 0.05 at 95% power, assuming an effect size of 0.5 difference at the medium level. IBM® SPSS® (IBM Corp., Armonk, NY, USA) statistical software version 23.0 was utilized for data analysis. The Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of the data. Results of the continuous variables were shown as either mean \pm standard deviation or medians [25% (q1) - 75% (q3) quartiles], while categorical variables were presented as numbers (percentages). The Mann-Whitney U and Pearson's chi-squared tests were used to evaluate statistically significant differences in the general characteristics and evaluation results of the videos in the groups categorized as professional and non-professional uploaders. Additionally, a comparative analysis of variables stratified for GQS score was performed by the Kruskal Wallis test. Spearman's correlation analysis was used to evaluate the interrater consistency. The values were expressed as Spearman's rho (ρ). *P*

values below 0.05 were accepted as "statistically significant".

3. Results

The 60 most-viewed YouTube videos about PMR were included in the study after eliminating the videos that did not meet the eligibility criteria. The targeted population of the videos consisted of 61.7% patients, 26.7% health professionals, and 11.7% of both. The contents of the videos consisted of symptoms in 46 (76.7%), diagnosis in 25 (41.7%), treatment in 37 (61.7%), and differential diagnosis in 17 (41.7%). The sources of video uploaders were categorized as professional and non-professional. 65% of the videos were uploaded by professionals and 35% by non-professionals. 53.3% of professionals were physicians. The median total view of the videos was 2657. The number of likes, length, and time since the upload date of the videos were 35.5 (11.5-147.2), 318 (173-551.3) seconds, and 24 (10-46.3) months, respectively. Detailed information about the main characteristics of the evaluated videos was presented in Table 1.

The modified DISCERN and GQS were utilized to assess the reliability and quality of the videos. According to the GQS, the videos were divided into three categories, with scores of 1–2, 3, and 4-5 representing low, moderate, and high quality, respectively. The majority of the videos (38.3%) were of low quality. Of the remaining evaluated videos, 31.7% were moderate and 30% were high quality videos. When the modified DISCERN scale score distribution was analyzed, 28.3% of the videos scored 3 points, 25% scored 4 points, and 21.7% scored 1 point (Table 1). The distribution of the videos according to GQS and modified DISCERN tool scores was shown in Figure 1.

The mean modified DISCERN tool scores provided by researchers 1 and 2 were found to be 2.63 ± 1.3 and 2.75 ± 1.3 , respectively. Whereas the mean GQS scores from the two researchers were 2.68 ± 1.2 and 2.78 ± 1.2 , respectively. The compatibility between two researchers was assessed using correlation analysis. The results of the correlation analysis were given in Table 2. A significant

positive strong correlation (Spearman’s rho = 0.955 to 0.915, respectively) was found between 2 researchers in terms of the GQS and modified DISCERN assessment scores (Table 2).

We evaluated the video uploaders in two groups as professionals and non-professionals. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of targeted population, total views, number of likes, or comments. The median upload date was 17 months for professionals and 29 months for non-professionals (p = 0.016). The median video length was 344 seconds for professionals and 198 seconds for non-

professionals (p = 0.026). The median view ratio was 7.32 for professionals and 2.74 for non-professionals (p = 0.020). The median GQS and modified DISCERN tools were 3 in professionals and 2 in non-professionals (p < 0.001 and p = 0.001, respectively) (Table 3).

When the quality of the videos was classified into 3 groups as low, moderate, and high according to the GQS score, there was no significant difference in terms of total views, number of likes, number of comments, or view ratio values. The length of high quality videos was 471 seconds (314-637.5) statistically significantly higher than those of low and moderate videos (Table 4).

Table 1. Baseline characteristics of the videos

	n (%)
Targeted population	
Health professionals	16 (26.7)
Patients	37 (61.7)
Both	7 (11.7)
Contents	
Symptoms	46 (76.7)
Diagnosis	25 (41.7)
Treatment	37 (61.7)
Differential diagnosis	17 (28.3)
Pathogenesis	7 (11.7)
Risk factors	1 (1.7)
Prognosis	6 (10)
Nutrition	3 (5)
Exercise	5 (8.3)
Source of the uploader	
Professionals	
Physician	32 (53.3)
Non-physician health professionals	4 (6.7)
University channels/Professional organizations	2 (3.3)
Medical journals	1 (1.7)
Non-professionals	
New agencies	2 (3.3)
Patients	5 (8.3)
Other independent users	14 (23.3)
GQS	
Low (1-2)	23 (38.3)
Moderate (3)	19 (31.7)
High (4-5)	18 (30)
Modified DISCERN Tool	
1	13 (21.7)
2	9 (15)
3	17 (28.3)
4	15 (25)
5	6 (10)

Values are presented in: n (%), GQS: Global Quality Scale, DISCERN: Quality Criteria for Consumer Health Information

Table 2. Correlation Analysis of the Physicians in Terms of Evaluation Tools

	Mean±Standard deviation	p	r	Cronbach's α
Modified DISCERN Tool 1	2.63±1.3	<0.001	0.915	0.947
Modified DISCERN Tool 2	2.75±1.3			
GQS 1	2.68±1.2	<0.001	0.955	0.952
GQS 2	2.78±1.2			

GQS: Global Quality Scale, DISCERN: Quality Criteria for Consumer Health Information, ρ : Spearman's rho
The bold values indicate statistical significance ($p < 0.05$)

Table 3. Comparison of the video characteristics according to the source of the uploader

	Professionals (n=39)	Non-professionals (n=21)	P
			p[†]
Targeted population			
Health professionals	14 (35.9)	2 (9.5)	0.118
Patients	21 (53.8)	16 (76.2)	
Both	4 (10.3)	3 (14.3)	
			p[‡]
Total views	2801(1318-10000)	1129(473.5-16000)	0.425
Upload date (months)	17 (7-30)	29 (14.5-84)	0.016
Number of likes	38 (15-150)	19 (4.5-122.5)	0.336
Comments	3 (1-20)	0 (0-8.5)	0.072
The length of video (seconds)	344 (193-597)	198 (128-391)	0.026
View ratio	7.32 (2.05-25.55)	2.74 (0.82-9.74)	0.020
GQS	3 (3-4)	2 (1-3)	<0.001
Modified DISCERN tool	3 (3-4)	2 (1-3)	0.001

Values are presented in: n (%) or median (q1-q3)
The bold values indicate statistical significance ($p < 0.05$), [†]: Pearson's chi-squared test, [‡]: Mann-Whitney U
GQS: Global Quality Scale, DISCERN: Quality Criteria for Consumer Health Information

Table 4. Comparison of the video characteristics stratified by GQS score

	Low (n=23)	Moderate (n=19)	High (n=18)	P
				p[†]
Targeted Population				
Health professionals ^a	1 (4.3)	4 (21.1)	11 (61.1)	<0.001
Patients ^a	20 (87)	14 (73.7)	3 (16.7)	
Both ^a	2 (8.7)	1 (5.3)	4 (22.2)	
				p[‡]
Total views ^b	2682 (692-10000)	2400 (841-32000)	2953.5 (950.5-11558.5)	0.707
Number of likes ^b	22 (8-145)	37 (8-237)	58 (15.25-228)	0.647
Comments ^b	2 (0-9)	3 (0-20)	4 (0.75-31.5)	0.511
The length of video (seconds) ^b	208 (167-433)	222 (110-446)	471 (314-637.5)	0.010
View Ratio ^b	2.74 (0.91-7.73)	10.76(2.05-26.66)	6.99 (2.39-35.59)	0.061

^a values represent n (%), ^b values represent median (q1-q3)
The bold values indicate statistical significance ($p < 0.05$)
[†]: Pearson's chi-squared test, [‡]: Kruskal Wallis test
GQS: Global Quality Scale

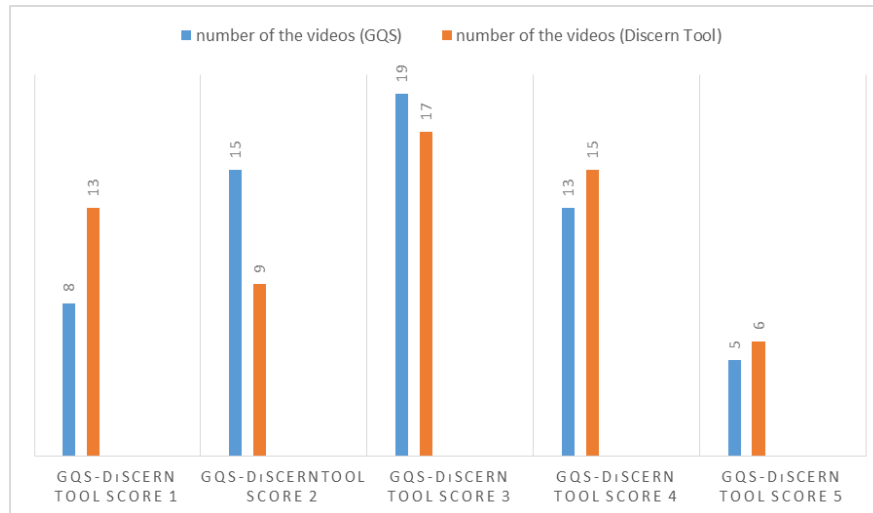


Figure 1. Distribution of videos according to the Global Quality Scale and Modified DISCERN Tool score (GQS: Global Quality Scale, DISCERN: Quality Criteria for Consumer Health Information)

4. Discussion

YouTube is a popular source of health-related educational materials and patient information that has an important effect on individual choices and behavior. However, it contains a vast array of unreliable information that may encourage unhealthy behaviors and activities [15]. Patient education is an important determinant of treatment adherence for chronic rheumatic diseases such as PMR, especially targeting the elderly patient population. In the current study, we evaluated the content, quality, and reliability of PMR-related YouTube videos as an alternative information source for both patients with PMR and medical staff. The most common video source was physicians, and the videos uploaded by health professionals had higher quality scores compared to those uploaded by non-professional. However, the median GQS scores for professionals and non-professionals were 3 (3–4) and 2 (1–3), respectively. The current study determined that the YouTube videos on PMR were of insufficient quality to serve as a source of patient information or health-related education.

The ever-increasing use of the internet around the world has become more evident with the COVID-19 pandemic, especially in the elderly population [16]. The internet is not always a reliable and accurate source of medical and health-related information. PMR is a

rheumatologic disease that mostly affects older people. It is already hard to treat, but it gets even harder when you consider how factors like multiple comorbidities, polypharmacy, and the biological effects of aging affect this group [17,18]. It is therefore crucial that this patient population be properly informed via video upload platforms such as YouTube. Recently, several studies examined the quality and reliability of YouTube videos on a diversity of autoimmune/autoinflammatory rheumatic conditions, including rheumatoid arthritis, familial Mediterranean fever, spondyloarthritis, gout, and Behçet disease [6,8,19,20]. The vast majority of uploaded videos were related to the symptoms and treatment of patients with rheumatic diseases. Additionally, the target audience was mostly patients. Consistent with the literature [21–23], the current study revealed that 76.7% and 61.7% of uploaded videos were related to symptoms and treatment, respectively. Of the videos analyzed, 61.7% were directed towards patients and 26.7% towards healthcare professionals.

In the current study, physicians directly uploaded more than half of the videos (53.3%). Yet, because the videos uploaded by university channels, professional organizations, and medical journals were

narrated again by physicians, we categorized the PMR-related videos into two main groups: professional and non-professional. Accordingly, 65% of the videos were uploaded by healthcare professionals, and the remainder were by non-professionals. In the literature, the rate of other inflammatory rheumatic condition-related YouTube videos uploaded by healthcare professionals was documented at 46% in Behçet disease [6], 61.5% in spondyloarthritis [20], 78.1% in autoinflammatory diseases [19], and 41.7% in systemic sclerosis [12]. Additionally, we found that PMR-related YouTube videos, especially those uploaded by non-professionals, were of low quality and reliability. The median GQS and modified DISCERN scores were found to be 3 (3–4) in the videos uploaded by medical professionals and 2 (1–3) in those uploaded by non-professionals, and 70% of the videos were of low to moderate quality according to the GQS score. The findings of the current study support the data on several rheumatic diseases in the literature [6,12,19]. Karakoyun and Yildirim determined that the GQS and DISCERN scores of the Behçet disease-related videos uploaded by non-professionals were of lower quality and reliability compared to those uploaded by professionals [6]. Additionally, Osman et al. [15] pointed out in their recently published systematic review that YouTube's popularity-driven metrics such as the number of views, likes, comments and view ratio should not be considered quality indicators. In our study, there was no significant difference in terms of total views, number of likes, number of comments, or view ratio values between groups stratified by GQS score. These findings were consistent with previously reported data from the

YouTube study on many rheumatic diseases [6,8,12,24,25]. Therefore, YouTube users should not presume the quality of videos based on these popularity-driven metrics and should instead place greater emphasis on video sources.

Study limitations

There were some limitations to the current study. Since there was no dislike in the videos examined, the video power index and like ratio could not be calculated from the parameters used to evaluate the popularity of the video. Only English videos on YouTube were included in the study, and other social media sharing platforms were not included in the evaluation. YouTube is a dynamic platform whose content can change rapidly. Snapshots were evaluated in the study. The strengths of our study are that the videos were evaluated separately by two doctors, a rheumatologist and a psychiatrist.

5. Conclusion

This study revealed that 35% of the YouTube videos on PMR uploaded by non-professional sources had low reliability and quality. Additionally, the results of this study support the idea that YouTube's popularity-based metrics, such as the number of views and likes, should not be considered quality indicators. Therefore, healthcare professionals need to produce videos that provide more accurate and high quality information about PMR on this platform, which is easily accessible to both healthcare professionals and patients. YouTube should also consider collaborating with professional organizations, such as EULAR and ACR, to screen and remove low-quality videos.

REFERENCES

1. Lundberg I E, Sharma A, Turesson C, Mohammad AJ. An update on polymyalgia rheumatica. *J Intern Med* 2022;292:717–732.
2. Colombo MG, Wetzel AJ, Haumann H, Dally S, Kirtschig G, Joos S. Polymyalgia Rheumatica *Dtsch Arztebl Int* 2022;119:411–417.
3. Castañeda S, García-Castañeda N, Prieto-Peña D, Martínez-Quintanilla D, Vicente EF, Blanco R, González-Gay MA. Treatment of polymyalgia rheumatica. *Biochem pharmacol* 2019;165:221–229.
4. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, Bachta A, Dejaco C, Duftner C, Jensen HS, Duhaut P, Poór G, Kaposi NP, Mandl P, Balint PV, Schmidt Z, Iagnocco A, Nannini C, Cantini F, Macchioni P, Pipitone N, Del Amo M, Espígol-Frigolé G, Cid MC, Martínez-Taboada VM, Nordborg E, Direskeneli H, Aydin SZ, Ahmed K,

- Hazleman B, Silverman B, Pease C, Wakefield RJ, Luqmani R, Abril A, Michet CJ, Marcus R, Gonter NJ, Maz M, Carter RE, Crowson CS, Matteson EL. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis rheum* 2012;64:943–954.
5. Camellino D, Giusti A, Girasole G, Bianchi G, Dejacco C. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. *Drugs aging* 2019;36:1015–1026.
 6. Karakoyun A, Yildirim A. YouTube videos as a source of information concerning Behçet's disease: a reliability and quality analysis. *Rheumatol Int* 2021;41:2117–2123.
 7. Madathil K C, Rivera-Rodriguez AJ, Greenstein JS, Gramopadhye AK. Healthcare information on YouTube: A systematic review. *Health Informatics J* 2015;21:173–194.
 8. Onder M E, Zengin O. YouTube as a source of information on gout: a quality analysis. *Rheumatol Int* 2021;41:1321–1328.
 9. Singh AG, Singh S, Singh PP. YouTube for information on rheumatoid arthritis--a wakeup call?. *J Rheumatol* 2012;39:899–903.
 10. Kocyigit BF, Nacitarhan V, Koca TT, Berk E. YouTube as a source of patient information for ankylosing spondylitis exercises. 2019; *Clin rheumatol* 38:1747–1751.
 11. Ozsoy-Unubol T, Alanbay-Yagci E. YouTube as a source of information on fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2021;24:197–202.
 12. Unal-Ulutatar C, Ulutatar F. YouTube as a source of information on systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis* 2022;25:887–892.
 13. Cüzdan N, Türk İ. Evaluation of quality and reliability of musculoskeletal ultrasound videos on YouTube. *Mod Rheumatol* 2022;32:999–1005.
 14. Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:105–111.
 15. Osman W, Mohamed F, Elhassan M, Shoufan A. Is YouTube a reliable source of health-related information? A systematic review. *BMC Med Educ* 2022;22:382.
 16. Lee J, Jang SN. Have changes in Internet use during the COVID-19 pandemic affected older adults' self-rated health? A cross-sectional study of young-old and old-old populations in Korea. *Geriatr Nurs* 2022;48:145–149.
 17. Coskun Benlidayi I. Why is polymyalgia rheumatica a disease of older adults? Explanations through etiology and pathogenesis: a narrative review. *Clin Rheumatol Advance* online publication. 2023.
 18. Coskun Benlidayi I, Gokce Kutsal Y. Antirheumatic drugs in older adults and polypharmacy issues. *Antirheumatika bei älteren Erwachsenen und die Probleme der Polypharmazie. Z Gerontol Geriatr.* 2022;55: 507–512.
 19. Sasse M, Ohrndorf S, Palmowski A, Wagner AD, Burmester GR, Pankow A, Krusche M. Digital health information on autoinflammatory diseases: a YouTube quality analysis. *Rheumatol Int* 2023;43:163–171.
 20. Elangovan S, Kwan YH, Fong W. The usefulness and validity of English-language videos on YouTube as an educational resource for spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2021;40:1567–1573.
 21. Ng CH, Lim GRS, Fong W. Quality of English-language videos on YouTube as a source of information on systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2020;23:1636–1644.
 22. Joshi M, R N, Jagtap K, Gupta R, Agarwal V, Aggarwal R, Goel A, Gupta L. Assessment of quality and reliability of YouTube videos for patient and physician education on inflammatory myositis. *Clin Rheumatol* 2023;42:1339–1349.
 23. Onder ME, Zengin O. Quality of healthcare information on YouTube: psoriatic arthritis. *Qualität von Gesundheitsinformationen auf YouTube: Psoriasisarthritis. Z Rheumatol* 2023;82:30–37.
 24. Kocyigit BF, Akyol A. YouTube as a source of information on COVID-19 vaccination in rheumatic diseases. *Rheumatol Int* 2021;41:2109–2115.
 25. Delli K, Livas C, Vissink A, Spijkervet FK. Is YouTube useful as a source of information for Sjögren's syndrome?. *Oral Dis* 2016;22:196–201.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study does not include animal or human participants. Also, YouTube is a free and public platform. Therefore, ethics committee approval was not required.

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: conception and design of study; AY, AS. Acquisition of data; AY, AS. Analysis and interpretation of data; AY, AS. Drafting the article or revising it critically for important intellectual content: AY, AS. Final approval of the version to be submitted: AY, AS.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

The Association Between Umbilical Cord Blood and Neonatal Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels and Mode of Delivery

Kord Kanı ve Yenidoğan Plazma Beyin Natriüretik Peptid Düzeyleri ile Doğum Şekli Arasındaki İlişki

¹Meryem Erat Nergiz, ²İlke Mungan Akın, ³Hatice Sibel Sevük Özumut, ⁴Banu İşbilen Başok, ⁵Ferruh Kemal İşman, ⁶Derya Büyükkayhan

¹Yıldırım Beyazıt University, Yenimahalle Research Hospital, Department of Pediatrics, Ankara, Türkiye
²University of Health Sciences, Umraniye Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul, Türkiye
³Göztepe Professor Doctor Süleyman Yalçın City Hospital, Department of Pediatrics, Istanbul, Türkiye
⁴University of Health Sciences Izmir Faculty of Medicine Dr. Behçet Uz Child Disease and Pediatric Surgery Training and Research Hospital, Department of Medical Biochemistry, Izmir, Türkiye
⁵Istanbul Medeniyet University Faculty of Medicine, Department of Clinical Chemistry, Istanbul, Türkiye
⁶University of Health Sciences, Haseki Training and research hospital, Istanbul, Türkiye

Abstract: Fetal-to-neonatal adaptation involves many complex mechanisms. Cardiovascular biomarkers may help to understand fetal and maternal physiology in pregnancy and during the perinatal transition period. In this present study, our aim was to assess the association between delivery type and brain natriuretic peptide (BNP) levels in healthy full-term neonates. Forty-eight neonates born by vaginal delivery (n=25) and cesarean section (n=23) were included in the study. Plasma BNP levels were measured at cord blood samples. In addition antropometric measurements and physical examination were evaluated at first day of life. BNP levels measure and clinical evaluation were repeated 3 days later after birth. The median cord and infant BNP levels were similar in vaginal and cesarean delivery. There was no difference between the median cord and infant BNP levels in vaginal deliveries [54.0 pg/ml (q1-q3: 40.0-111.5) and 66.0 pg/ml (q1-q3: 43.0-90.0) respectively, p=0.619]. However, the median infant BNP level was statistically significantly higher than the median cord BNP level [56.0 pg/ml (q1-q3: 39.0-84.0) and 75.0 pg/ml (q1-q3: 54.0-145.0), p=0.027] in cesarean deliveries. Uncomplicated vaginal deliveries were not associated with high BNP levels and thus fetal cardiac distress. Increased levels of BNP levels on the 3rd day in elective cesarean deliveries may be predictive of delayed postnatal pulmonary and cardiac adaptation.

Keywords: Brain natriuretic peptide (BNP), vaginal delivery, cesarean section, mode of delivery, newborn

Özet: Fetal-neonatal adaptasyon birçok kompleks mekanizmayı içermektedir. Kardiyovasküler biyomarkırlar perinatal geçiş dönemindeki fetal ve anne fizyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Bu çalışmada amacımız sağlıklı, zamanında doğmuş yenidoğanlarda doğum şekli ile beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Çalışmaya vajinal doğum (n=25) ve sezaryen (n=23) ile doğan 48 yenidoğan dahil edilmiştir. Kordon kanı örneklerinde plazma BNP düzeyleri ölçülmüş ve ayrıca yaşamın ilk gününde yenidoğanların antropometrik ölçümleri ve fizik muayeneleri yapılmıştır. Doğumdan 3 gün sonra BNP düzeyleri ölçümü ve klinik değerlendirme tekrarlanmıştır. Medyan kord ve bebek BNP düzeyleri vajinal ve sezaryen doğumlarda benzer bulunmuştur. Vajinal doğumlarda medyan kord ve bebek BNP düzeyleri arasında fark bulunmamıştır [sırasıyla 54,0 pg/ml (q1-q3: 40,0-111,5) ve 66,0 pg/ml (q1-q3: 43,0-90,0), p=0,619]. Ancak sezaryen doğumlarda, medyan bebek BNP düzeyi, medyan kord BNP düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [56,0 pg/ml (q1-q3: 39,0-84,0) ve 75,0 pg/ml (q1-q3: 54,0-145,0), p=0,027]. Komplike olmayan vajinal doğumlar, yüksek BNP seviyeleri ve dolayısıyla fetal kalp sıkıntısı ile ilişkili bulunmamıştır. Elektif sezaryen doğumlarda 3. günde artan BNP düzeyleri postnatal pulmoner ve kardiyak adaptasyonun gecikmesinin habercisi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Beyin natriüretik peptidi (BNP), vajinal doğum, sezaryen, doğum şekli, yenidoğan

ORCID ID of the authors: MEN. [0000-0002-7284-0661](https://orcid.org/0000-0002-7284-0661), İMA. [0000-0002-3677-1582](https://orcid.org/0000-0002-3677-1582), HSSÖ. [0000-0001-8023-8075](https://orcid.org/0000-0001-8023-8075), BIB. [0000-0002-1483-997X](https://orcid.org/0000-0002-1483-997X), FKİ. [0000-0003-4278-4651](https://orcid.org/0000-0003-4278-4651), DB. [0000-0001-7172-0812](https://orcid.org/0000-0001-7172-0812)

Received 17.10.2023

Accepted 13.12.2023

Online published 22.12.2023

Correspondence: Meryem ERAT NERGİZ– Yıldırım Beyazıt University, Yenimahalle Research Hospital, Department of Pediatrics, Ankara, Türkiye e-mail : meryemerat@hotmail.com

1. Introduction

Adaptation of the fetus to extra-uterine life involves many complex mechanisms. Fetal-to-neonatal maladaptation occurs in 1-2% of all newborns and may be associated with cardiopulmonary pathologies such as transient tachypnea of newborn or persistent pulmonary hypertension (1). Biomarkers can be used to assess a physiological or pathological state of an organism. Cardiovascular biomarkers are used to assess the cardiac and circulatory situation in adult medicine. These same biomarkers are also relevant in perinatal maternal and fetal physiology. Cardiovascular biomarkers can act as physiological regulators in the perinatal setting. Therefore, in the field of cardiovascular biomarkers, there is an interesting overlap between neonatology, obstetrics, and cardiology. Cardiovascular biomarkers may help to understand fetal and maternal physiology in pregnancy and during the perinatal transition period (2). Brain natriuretic peptide (BNP), which is a 32 amino acid polypeptide, modulates several biological processes by activating the natriuretic peptide receptor A (NPR-A). Cardiomyocytes in the heart ventricles in response to stretching by an increase in ventricular volume and pressure can secrete BNP as a fast and sensitive regulator that increases natriuresis, diuresis and vasodilatation and these effects result in a decreased cardiac workload (3, 4).

Studies have shown that in newborns plasma BNP and N-pro BNP levels rise rapidly during the first 2-3 days after birth, and in the following days a rapid decline is observed (5-7). Renal maturation, increased systemic vascular resistance, decreased pulmonary pressure are known as the factors that provide subsequent decline at BNP level (8).

In neonatal period BNP levels are found to be high in cases such as persistent pulmonary hypertension (PPHT) (9-11), bronchopulmonary dysplasia (BPD) (11), patent ductus arteriosus (PDA) (11, 12), perinatal asphyxia (13) and transient tachypnea of newborn (TTN) (14, 15). In addition, changes in BNP levels may reflect the short-term clinical course of critical patients in neonatal intensive care (16).

It is known that respiratory distress and the need for follow-up in intensive care unit are increasing in infants delivered by cesarean section (C/S) before spontaneous delivery starts. Postpartum respiratory distress caused by C/S may have negative results such as development of pulmonary air leaks and persistent pulmonary hypertension (17, 18). Nevertheless, even if there is no postpartum complication, pulmonary pressure decreases in newborns delivered by C/S later than the ones by vaginal delivery, so that temporary postpartum pulmonary hypertension is prolonged (19, 20).

In this study we aimed to demonstrate the association between delivery type and BNP levels in newborns by comparing the 1st day (cord) and 3rd day (infant) BNP levels of babies that had elective cesarean section and spontaneous vaginal delivery.

2. Materials and Methods

Study design

This study was carried out between July 2013 and September 2013 in the Department of Obstetrics and Gynecology of Medeniyet University Education and Research Hospital, after the approval of the decision of the Ethics Committee of Clinical Researches of the same hospital with the decision dated 25.06.2013 and number 2013/0009. All procedures in the study complied with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Patient parents were informed about the study and their informed consent was obtained. Financial support for BNP measurements was provided by the project of 23.01.2014 / 33 of Medeniyet University Education and Research Hospital. The BNP measurement was performed at the Biochemistry Department of the same hospital.

Selection of participants

In the postnatal examinations, the general condition, color, activity, respiration rate, moaning, bruising, SpO₂ (over 95% was accepted as normal) and cardiac auscultation findings of newborns were evaluated. The

examinations were repeated after the babies were placed next to their mother. The cases who had abnormal examination findings and needed postnatal oxygen were excluded from the study. Infants whose mothers had chronic disease, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, premature rupture of membranes, smoking, fetal distress findings and emergency cesarean section were not included in the study. Apgar scores were recorded on the 1st and 5th minute of infants. Babies that were under eight in any case were not included into the study.

Fetal ultrasonography was used in addition to the last menstrual period which is accepted as the most reliable parameter in determining the age of pregnancy. Deliveries over the 37th gestation week were included in the study.

Data collection

In all births included in the study, immediately after the birth a double clamp was placed on the umbilical cord and 2 cc venous cord blood was taken into a tube with EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) and sent to the laboratory. On the third day, the patients were called to the control and another 2cc blood was taken, put into a tube with EDTA and sent immediately to the laboratory.

The blood samples were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes in the laboratory to separate the plasma, were frozen and stored at -80°C . On the day of analysis, samples were brought to room temperature and processed on ACCESSR device by immunoassay method, using a chemiluminescent immunoassay kit (RocheDiagnostics, Grenach-Wyhlen, Germany) and the results were evaluated in terms of pg/ml.

Statistical Analysis

Shapiro-Wilk normality test was applied to all data. Student's t-test was used to compare means in normally distributed data. The Mann-Whitney U and the Wilcoxon tests were used to compare the non-normally distributed data. Descriptive statistics were presented as mean \pm standard deviation (SD) for normally

distributed data, median (interquartile range, 25%-75%) for skewed-data, and as numbers and percentages for categorical data. In all analyzes the significance level was determined as $p < 0.05$. All data analyzes were performed in PASW Statistics 18 (SPSS Inc.).

3. Results

In the study period, this study was completed with 25 mothers and neonates in vaginal delivery group and 23 mothers and neonates in cesarean delivery group. Spinal or epidural anesthesia was performed in all cesarean sections. Demographic and clinical parameters of vaginal and cesarean delivery groups were summarized in Table 1. Between the vaginal and cesarean delivery groups, there was no significant difference regarding the maternal age, gravidity and parity; and neonatal gender, gestational age at delivery, and birth weight.

Cord and infant BNP levels were similar in vaginal and cesarean delivery. While the median cord BNP level was 54.0 (q1-q3: 40.0-111.5) in vaginal deliveries, 56.0 (q1-q3: 39.0-84.0) was found in cesarean sections ($p=0.657$). Infant BNP level was found 66.0 (q1-q3: 43.0-90.0) in vaginal deliveries and 75.0 (q1-q3: 54.0-145.0) in cesarean deliveries ($p=0.173$). There was no difference between the cord and infant BNP levels in vaginal deliveries [54.0 (q1-q3: 40.0-111.5) and 66.0 (q1-q3: 43.0-90.0) respectively, $p=0.619$]. In cesarean deliveries, the median infant BNP level was significantly higher than the median cord BNP level [56.0 (q1-q3: 39.0-84.0) and 75.0 (q1-q3: 54.0-145.0), $p=0.027$] (Table 2). In figure 1, the boxplot chart of cord and infant BNP levels according to the mode of delivery is shown.

Accompanied by these data, the post hoc power of cord BNP analysis (vaginal delivery versus C/S) was 0.42, and of infant BNP analysis (vaginal delivery versus C/S) was 0.58 in the 95% confidence interval using the 'OpenEpi calculator' (<https://www.openepi.com/Power/PowerMean.htm>).

Table 1. Selected demographic characteristics and maternal-neonatal clinical parameters of vaginal and cesarean delivery groups.

	Vaginal delivery (n=25)	Cesarean delivery (n=23)	Significance
Maternal age (yr)*	27.5 (±5.5)	30.2 (±4.8)	NS
Gravidity (n)**	1 (1-3)	3 (2-3.5)	NS
Parity (n)**	1 (1-2)	2 (2-3)	NS
Gender (Male) (n)	12	11	NS
GA at delivery (week)**	40 (39-40)	38 (38.5-39)	NS
Birth weight (g)*	3350 (±349)	3347 (±357)	NS

* Data were presented as mean (± standard deviation), ** Data were presented as median (interquartile range, 25%-75%). NS, not significant at a p value of 0.05.

Table 2. Comparison of cord and infant BNP levels according to delivery type

	Cord BNP (pg/ml) Median (q1-q3)	Infant BNP (pg/ml) Median (q1-q3)	**p value
Vaginal delivery	54.0 (40.0-111.5)	66.0 (43.0-90.0)	0.619
Cesarean delivery	56.0 (39.0-84.0)	75.0 (54.0-145.0)	0.027
*p value	0.657	0.173	

* Mann-Whitney U test, ** Wilcoxon test

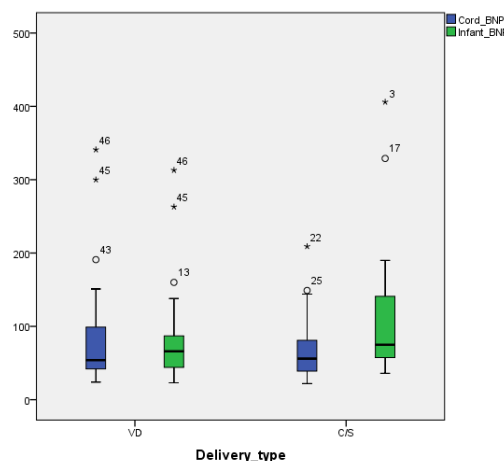


Figure 1. The boxplot chart of cord and infant BNP levels according to the mode of delivery

VD: vaginal delivery, C/S: cesarean section, BNP: pg/ml

4. Discussion

There is a limited number of studies investigating the relationship between the mode of delivery and serum BNP levels. In their study, Itoh H. et al. (13) compared the babies delivered by elective cesarean with the ones delivered by normal spontaneous vaginal delivery and having fetal distress findings. They found first day BNP levels of the infants

delivered by vaginal delivery 19 times higher. In a similar study, the BNP levels in cord blood of preeclamptic mothers babies were found higher than healthy newborns depending on the fetal stress they experienced (21). There is no evidence that uncomplicated vaginal delivery creates fetal cardiac distress and increases cord BNP values. In a study

which conducted by Seong et al., healthy infants delivered by VD and elective C/S were compared in terms of cord amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-pro BNP) levels; it has been thought that uterine contractions during normal vaginal delivery may cause fetal cardiac stress by decreasing placental and umbilical artery blood flow, but no statistically significant difference was detected, and it was concluded that vaginal delivery alone did not cause cardiac stress (22). In addition, in a study with limited participation, It was concluded that the usual birth stress maximizes NT-pro BNP levels, so it cannot be used as a marker to differentiate birth stress (23). In our study in which newborns with fetal distress were not included, we also found no statistically significant difference in cord BNP levels between vaginal and elective C/S deliveries.

BNP and NT-proBNP are of fetal origin and are higher levels in cord blood than adults (2, 23, 24). It has been shown that in the newborns plasma BNP and N-pro BNP levels showed a rapid increase during the first 2-3 days after birth; and in the following days, as a result of kidney maturation, systemic vascular resistance and decreased pulmonary pressure, BNP and N-pro BNP levels have decreased (5, 6, 8). Many newborns delivered by C/S before the onset of spontaneous delivery have many problems, especially respiratory ones such as TTN, PPHT (17, 18). Martelius et al. (25) compared the amount of pulmonary fluid by performing pulmonary ultrasonography at postnatal 1st, 3rd and 24th hours to infants delivered by elective C/S and VD. Although at the first hour, no statistically significant difference was found, at the third hour, C/S delivered babies had statistically significant elevation in the amount of pulmonary fluid compared to vaginally delivered babies. They marked that this difference vanished at the 24th hour. There was a positive correlation between high BNP levels and tachypnea duration in newborns diagnosed with TTN; it has been concluded that BNP value could be used as a marker to determine the severity of TTN (14, 15). Similarly, BNP levels were detected higher in the newborns with PPHT than in the control group (9). In the previous studies,

elective C/S and vaginally delivered infants were compared in terms of pulmonary pressure, and transient pulmonary hypertension has been shown to be prolonged in the C/S delivered babies group (19, 20). A statistically significant pulmonary artery pressure decrease in the vaginal delivery group stopped on the 3rd day, whereas in the cesarean group it extended till the 5th day (20). High BNP levels may also be related to the type of anesthesia used during C/S, such as general versus spinal/epidural anesthesia. Large amounts of IV fluid given to mothers who receive epidural anesthesia before delivery can affect their offspring's fluid balance, leading to mild hypervolemia and higher levels of vasoactive hormones such as ANP and BNP (26). In our study, there was a statistically significant increase in 3rd day BNP value compared to cord BNP level in elective C/S deliveries. There was no statistically significant increase in vaginal births. This difference between the type of birth may be related to the delay in pulmonary and cardiac adaptation due to elective cesarean deliveries. Again, epidural anesthesia may have contributed to this increase.

There are some limitations in our study. One of these was the inability to perform echocardiography (Echo) in newborns, and that the pulmonary pressure was not measured. The correlation between high pulmonary pressure and high serum BNP levels could have been shown more clearly if Echo could be performed. However, newborns born by cesarean section with clinical signs of respiratory distress due to pulmonary maladaptation could also be included in the study as a separate subgroup. BNP levels of this subgroup of patients would help us understand the relationship between BNP, C-section, and adaptation problems after birth. The most important limitation was that the sample size was insufficient to compare BNP levels of vaginal birth and C/S, as shown by power analyses. Maybe, a statistically significant difference could be shown in larger samples.

5. Conclusion

Uncomplicated vaginal deliveries were not associated with cardiac stress. The significant increase in BNP levels observed in elective cesarean deliveries may indicate a delay in

pulmonary and cardiac adaptation. Therefore, BNP may be used as a biomarker of pulmonary maladaptation. Further functional studies may lead the way to a better understanding of the pathogenesis.

REFERENCES

1. Sinha SK, Donn SM, editors. Fetal-to-neonatal maladaptation. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2006: Elsevier.
2. Blohm ME, Arndt F, Fröschle GM, Langenbach N, Sandig J, Vettorazzi E, et al. Cardiovascular biomarkers in amniotic fluid, umbilical arterial blood, umbilical venous blood, and maternal blood at delivery, and their reference values for full-term, singleton, cesarean deliveries. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:271.
3. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81.
4. Calzetta L, Orlandi A, Page C, Rogliani P, Rinaldi B, Rosano G, et al. Brain natriuretic peptide: much more than a biomarker. *International journal of cardiology*. 2016;221:1031-8.
5. Cantinotti M, Storti S, Parri MS, Prontera C, Murzi B, Clerico A. Reference intervals for brain natriuretic peptide in healthy newborns and infants measured with an automated immunoassay platform. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:697-700.
6. 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;30:3-8.
7. Tauber KA, Doyle R, Granina E, Munshi U. B-type natriuretic peptide levels normalise in preterm infants without a patent ductus arteriosus by the fifth postnatal day. *Acta Paediatrica*. 2016;105:e352-e5.
8. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics*. 2003;112:896-9.
9. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2004;114:1297-304.
10. Behere S, Alapati D, McCulloch MA. Screening echocardiography and brain natriuretic peptide levels predict late pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Cardiology*. 2019;40:973-9.
11. Carella DM. Brain Natriuretic Peptide: It's Not About the Brain or Just Another Smart Polypeptide—It's About the Heart. *Neonatal Network*. 2015;34:355-60.
12. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H, Corcoran JD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93:F257-60.
13. Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, Okagaki A, Inamori K, Ihara Y, et al. Brain natriuretic peptide levels in the umbilical venous plasma are elevated in fetal distress. *Biol Neonate*. 1993;64:18-25.
14. Aydemir O, Aydemir C, Sarikabadayi YU, Altug N, Erdeve O, Uras N, et al. The role of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting the severity of transient tachypnea of the newborn. *Early Hum Dev*. 2012;88:315-9.
15. Osman AM, El-Farrash RA, Mohammed EH. Early rescue Neopuff for infants with transient tachypnea of newborn: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017:1-7.
16. Salas GL, Jozefkowicz M, Goldsmit GS, Disa G, Biochemistb AR, Biochemistb SR, et al. B-type natriuretic peptide: Usefulness in the management of critically-ill neonates. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115:483-9.
17. Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol*. 2005;25:251-7.
18. van den Berg A, van Elburg RM, van Geijn HP, Fetter WP. Neonatal respiratory morbidity following elective caesarean section in term infants. A 5-year retrospective study and a review of

- the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;98:9-13.
19. Makihara K, Hata T, Hata K, Kitao M. Echocardiographic assessment of systolic time intervals in vaginal and cesarean delivered neonates. Am J Perinatol. 1993;10:53-7.
 20. Aldudak B, Kervancioglu M. Effect of mode of delivery on postnatal decline in pulmonary artery pressure. Saudi Med J. 2011;32:579-83.
 21. Rodriguez D, Garcia-Rivas G, Laresgoiti-Servitje E, Yañez J, Torre-Amione G, Jerjes-Sanchez C. B-type natriuretic peptide reference interval of newborns from healthy and pre-eclamptic women: A prospective, multicentre, cross-sectional study. BMJ open. 2018;8:e022562.
 22. 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;281:907-12.
 23. Rouatbi H, Zigabe S, Gkiougki E, Vranken L, Van Linthout C, Seghayé M-C. Biomarkers of neonatal stress assessment: A prospective study. Early Human Development. 2019;137:104826.
 24. Blohm ME, Arndt F, Sandig J, Diehl W, Zeller T, Mueller GC, et al. Cardiovascular biomarkers in paired maternal and umbilical cord blood samples at term and near term delivery. Early Human Development. 2016;94:7-12.
 25. Martelius L, Janer C, Suvari L, Helve O, Lauerma K, Pitkanen O, et al. Delayed lung liquid absorption after cesarean section at term. Neonatology. 2013;104:133-6.
 26. Okumus N, Atalay Y, Onal EE, Turkyilmaz C, Senel S, Gunaydin B, et al. The effects of delivery route and anesthesia type on early postnatal weight loss in newborns: the role of vasoactive hormones. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24:45-50

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by İstanbul Medeniyet Goztepe Training and Research Hospital Ethical Committee (Decision no:2013/0009, Date: 25.06.2013)

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: DB, MEN. Design: DB, İMA, HSSO, MEN. Data Collection: MEN, BİB, FKİ. Analysis and Interpretation: MEN, BİB, FKİ. Writing: MEN, DB.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: Financial support for BNP measurements was provided by the project of 23.01.2014 / 33 of Medeniyet University Education and Research Hospital.

Research Article / Araştırma Makalesi

Pediatric Forearm Fractures with Unacceptable Angulation: Is Remodeling Effective?
Kabul Edilemez Angulasyonu Olan Çocuk Önkol Kırıkları: Remodelizasyon Etkili mi?

¹Murat Danişman, ²Abdülşamet Emet, ²İsmail Aykut Koçyiğit, ³İbrahim Mehmet Göymen,
³Saygın Kamacı

¹Giresun University, Orthopedics and Traumatology Department, Giresun, Türkiye

²Etlük City Hospital, Orthopedics and Traumatology Department, Ankara, Türkiye

³Hacettepe University, Orthopedics and Traumatology Department, Ankara, Türkiye

Abstract: The aim of this study is to examine the remaining deformity after remodeling and its relationship with pronation/supination limitation in patients with unacceptable angulation according to the literature. 45 patients who had forearm fractures treated with closed reduction and plaster cast between 2014 and 2019 were included in the study. The maximum angulation amount was determined on anteroposterior or lateral radiographs by measuring the angulation of the radius and ulna on the radiographs taken during plaster removal (T1) and on the radiographs after remodeling (T2) at the last follow-up. The average follow-up period was 61.6 months (36-90 months). The patients were divided into 2 groups according to the angulation in the radiographs taken on the day the cast was removed (T1): Group 1 (acceptable angulation), and Group 2 (unacceptable angulation). While the average of maximum angulation values at T1 in Group 1 was 8.2° (±2.6) it was 15.4° (±4.1) in Group 2 (p = 0.002). While the mean residual angulation value at T2 was 3.5° (±1.8) in Group 1, it was 6.8° (±3.1) in Group 2 (p = 0.002). It was determined that 7 of 19 patients in Group 1 and 13 of 26 patients in Group 2 had a limitation of more than 10° (p = 0.382). Conservatively treated pediatric forearm fractures have the potential to heal to normal degrees at a high rate after remodeling, even if they have unacceptable angulation degrees, and the pronation/supination limitation in these patients is not directly related to the residual angulation degrees.

Keywords: Radius and ulna fracture, Closed fracture reduction, Malunion, Bone remodeling.

Özet: Bu çalışmanın amacı literatüre göre aslında kabul edilemez angulasyona sahip olan hastalarda, remodelizasyon sonrası kalan deformiteyi ve bunun pronasyon/supinasyon kısıtlılığı ile ilişkisini incelemektir. 2014-2019 yılları arasında kapalı redüksiyon ve alçı ile tedavi edilmiş 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Alçı çıkarılması sırasında çekilen radyografiler (T1) ve son kontroldeki remodelizasyon sonraki grafiler (T2) üzerinden radius ve ulnanın angulasyonları ölçülerek ön-arka veya yan grafilerde maksimum angulasyon miktarı belirlendi. Ortalama takip süresi 61.6 aydı (36-90 ay). Hastalar alçının çıkarıldığı gün (T1) çekilen radyografilerdeki angulasyona göre 2 gruba ayrıldı (Grup 1: kabul edilebilir angulasyon; Grup 2: kabul edilemez angulasyon). Grup 1'de T1'de maksimum angulasyon değerlerinin ortalaması 8.2° (±2.6) iken, Grup 2'de 15.4° (±4.1) idi (p=0.002). T2'de ortalama rezidü angulasyon değeri Grup 1'de 3.5° (±1.8) iken, Grup 2'de 6.8° (±3.1) idi (p=0.002). Grup 1'de 19 hastanın 7'sinde, Grup 2'de ise 26 hastanın 13'ünde pronasyon veya supinasyonda 10°'den fazla kısıtlılık olduğu saptandı (p=0.382). Konservatif tedavi edilen çocuk önkol kırıkları kabul edilemez angulasyon derecelerinde olsa bile yüksek oranda normal derecelere iyileşme potansiyeline sahip olup, hastalarda oluşan pronasyon/supinasyon kısıtlılığı rezidü angulasyon dereceleri ile direkt ilişkili değildir.

Anahtar Kelimeler: Radius ve ulna kırığı, Kırığın kapalı redüksiyonu, Anormal kaynama, Kemik remodelizasyonu.

ORCID ID of the authors: MD. [0000-0002-7756-7422](https://orcid.org/0000-0002-7756-7422), AE. [0000-0001-5415-218X](https://orcid.org/0000-0001-5415-218X), İAK. [0000-0001-5415-218X](https://orcid.org/0000-0001-5415-218X), İMG. [0009-0009-7552-286X](https://orcid.org/0009-0009-7552-286X), SK. [0000-0002-8887-9333](https://orcid.org/0000-0002-8887-9333).

Received 16.11.2023

Accepted 13.12.2023

Online published 20.12.2023

Correspondence: Murat DANIŞMAN– Giresun University, Orthopedics and Traumatology Department, Giresun, Türkiye
e-mail : murat.danisman@yahoo.com

1. Introduction

Forearm bone fractures are a common injury in the pediatric population, with double bone fractures of the radius and ulna accounting for an estimated 40% of all pediatric fractures [1]. These fractures typically result from indirect trauma from falling onto an outstretched hand and may involve the radius, ulna, or both [2]. The initial treatment of forearm fractures in the pediatric population is usually closed reduction and casting, which is successful as long as fracture reduction can be kept at acceptable levels until union occurs [3].

Child forearm double bone fractures may rarely lead to limitation of pronation and/or supination, which may affect daily activities [4]. The main factor responsible for this situation is the loss of reduction within the cast and the development of angular malunion [5]. Although it is estimated that angulation will improve with remodeling, it is a dilemma for clinicians to estimate whether the amount of angulation left behind at the endpoint will leave a clinically significant degree of pronation and/or supination restriction and whether to give the patient a new reduction decision.

The aim of this study is to evaluate the amount of remodeling after conservatively treated pediatric forearm double bone fractures and the relationship between the amount of angulation remaining after remodeling and pronation and/or supination limitation.

2. Materials and Methods

After ethics committee approval (Hacettepe University Ethics Committee 2023/05-21), pediatric patients diagnosed with double bone forearm fractures between 2014 and 2019 were retrospectively investigated using the hospital database. Of the 406 patients reached as a result of the assessment, 164 patients between the ages of 2 and 15 who were treated with closed reduction and long-arm casting and who came for regular check-ups

until the cast was removed were evaluated. The parents of these 164 patients were contacted by phone and invited to the study. Isolated radius or ulna fractures, operated patients, patients with refracture, patients with a history of fracture in the opposite forearm, greenstick fractures, patients with Monteggia or Galeazzi fractures, patients diagnosed with pathological or open fractures, polytrauma patients and patients with insufficient radiographic follow-up in plaster cast were excluded. Of the 45 patients who agreed to participate in the study, 35 were male and 10 were female (Table 1). 25 patients had left forearm and 20 had right forearm fractured extremities in the study, and the average follow-up period was 61.6 months (36-90 months). For all patients, the degrees of supination and pronation in both forearms were measured using a goniometer with 2 movable arms of 20 cm, with the arm adducted touching the body and the elbow flexed at 90 degrees (Figure 1). Angulations of the radius and ulna were measured on the radiographs taken on the day the plaster cast for the treatment of the fracture was removed (T1) and on the radiographs after remodeling at the last follow-up (T2). For angulation measurement, the central longitudinal axis was determined in the proximal and distal parts of the fracture line in the radius and ulna in the anteroposterior and lateral radiographs, and the angle between them was recorded, and whichever was the maximum angulation amount was included in the analysis [6]. While commonly accepted reference ranges in the literature were used to evaluate angulation at T1, angulation of more than 10° was defined as malunion to evaluate the post-remodeling situation at T2 [3]. For interobserver variability, the difference between 10 consecutive measurements made by two experienced orthopedic surgeons. When there was a difference as low as 3° (0-5°), the measurement of a single orthopedic surgeon was included in the study.

Table 1. Demographic, radiographical and clinical parameters of the study population.

	Mean ± standart deviation/ frequency (n)	Median (min.-max.) / percent (%)
Age at fracture	7.6±2.9	7 (2-13)
Sex		
Boy	35	77.8
Girl	10	22.2
Side (R/L)		
L	25	55.6
R	20	44.4
Follow-up	61.6±16.1	59 (36-90)
Radial angulation at T1, anteroposterior	4.6±4.3	3.4 (0.4-21.9)
Ulnar angulation at T1, anteroposterior	4.2±3.6	2.7 (0.0-16.7)
Radial angulation at T1, lateral	9.9±6.4	10.0 (0.8-24.8)
Ulnar angulation at T1, lateral	4.9±4.0	3.6 (0.0-20.0)
Radial angulation at T2, anteroposterior	2.2±1.5	1.7 (0.6-6.3)
Ulnar angulation at T2, anteroposterior	2.6±1.9	1.8 (0.5-9.2)
Radial angulation at T2, lateral	4.4±3.1	3.6 (0.8-13.1)
Ulnar angulation at T2, lateral	2.9±2.6	2.1 (0.5-13.4)
Pronation in the fractured forearm	64.5±7.9	65.0 (45.0-80.0)
Pronation in the healthy forearm	73.7±7.8	74.0 (55.0-87.0)
Pronation limitation	9.1±6.7	7.0 (1.0-25.0)
Supination in the fractured forearm	84.4±6.4	85.0 (71.0-96.0)
Supination in the healthy forearm	90.0±6.5	90.0 (74.0-103.0)
Supination limitation	5.6±3.1	6.0 (1.0-12.0)

Abbreviations: T1, cast removal; T2, last follow-up.



Figure 1. Patient with pronation limitation in the right forearm.

3. Results

The patients were divided into 2 groups according to the angulation in the radiographs taken on the day the cast was removed (T1): Group 1 was determined as acceptable angulation, and Group 2 was determined as unacceptable angulation. There were 19 patients (15 boys, 4 girls) in Group 1, and 26 patients (20 boys, 6 girls) in Group 2. The mean age was 6.9 (± 2.8) in Group 1 and 8.1 (± 2.9) in Group 2. Mean follow-up periods were 62.2 and 61.2 months, respectively. There was no significant difference between the groups in terms of gender, age and follow-up periods ($p > 0.05$).

While the mean maximum angulation values at T1 on anteroposterior or lateral radiographs in Group 1 was 8.2° (± 2.6) it was 15.4° (± 4.1) in Group 2, and there was a significant difference between the two groups ($p = 0.002$). While the mean residual angulation value at T2 was 3.5° (± 1.8) in Group 1, it was 6.8° (± 3.1) in Group 2, and there was a significant difference between both groups ($p = 0.002$).

In Group 1, the average pronation was 64° in the fractured forearm and 73° in the healthy forearm, while in Group 2 the same values were 65° and 74°, respectively. In Group 1, the average supination was 84 in the fractured forearm and 90° in the healthy forearm, while in Group 2 the same values were 84° and 90°, respectively. When the groups were evaluated in terms of whether there was a limitation of more than 10° in pronation or supination relative to the opposite forearm, it was determined that 7 of 19 patients in Group 1 and 13 of 26 patients in Group 2 had a limitation of more than 10°. In this respect, no significant difference was detected between the groups ($p = 0.382$).

Considering the entire population of 45 patients included in the study, the average supination limitation was 5.6° (± 3.1) and pronation limitation was 9.1° (± 6.7). While patients with more than 10° pronation and/or supination limitation had 5.7° residual angulation, patients with less than 10° movement limitation had 5.2° residual angulation. No significant difference was

detected between residual angulations according to pronation/supination limitation ($p > 0.05$).

Although it was determined that 4 out of 45 patients healed with malunion, the amount of movement limitation in these patients was found to be 4°, 14°, 21° and 25°, respectively.

4. Discussion and Conclusion

The main finding of this study is that even if conservatively treated pediatric forearm double bone fractures have unacceptable angulation levels, they have the potential to heal after remodeling to reduce high angulations to normal limits. Additionally, there is no direct relationship between pronation/supination limitation and the degree of residual angulation.

Malunion, which occurs after pediatric forearm double bone fractures, is a complication that may include not only residual angulation but also translation and rotation deformities and is generally seen after conservatively treated fractures [4, 5]. Considering cadaveric studies, it has been shown that malunion of less than 10° causes minimal pronation and supination limitation, while higher degrees cause significant loss in the same movements [4, 5, 7]. Surgical treatment is recommended to prevent functional and cosmetic problems [8-10].

However, in childhood, bones have a weapon called remodeling. The remodeling phase of fracture healing is a process in which callus tissue is gradually eliminated and new bone is formed along the stress lines, which can last months or even years in some bone structures [11]. Even though fractures distant from the physis, such as forearm double bone fractures, have relatively less remodeling capacity than fractures closer to the physis, such as metaphysis, this process often provides almost perfect cosmetic recovery, especially in young children [12, 13]. In the patient cohort in our study, of the 26 patients who had unacceptable angulation according to the literature upon removal of the cast and constituted Group 2, angulation persistence was less than 5° in 7 patients, 5-10° in 15 patients, and more than 10° in only 4 patients. That is, successful remodeling occurred in

22/26 (84%) patients, and although they remodeled with higher degrees of angulation than patients within acceptable limits, most forearms healed without developing malunion (Figure 2). This shows that remodeling in

pediatric forearm fractures is better than expected, and therefore the acceptability limits should be reconsidered with new long-term studies.



Figure 2. Radiographs of a 6-year-old patient. a. Radiograph after closed reduction, b. Unacceptable angulation was observed 2-weeks after reduction, c. Radiography after cast removal, d,e. Successful remodeling 7 years after fracture.

Malunion is not the only cause of movement limitation after a forearm fracture. After trauma, not only bone fractures occur, but soft tissue structures such as interosseous membrane and surrounding muscles can also be damaged [14]. Especially while the interosseous membrane damage is healing, fibrotic tissues may form, which may cause contracture and cause limitation of pronation and supination [15]. In our study, when comparing patients who developed and did not develop pronation and supination restriction, there was no significant difference in the amount of residual angulation, which can be explained by contractures secondary to the soft tissue injuries mentioned above.

The strengths of this study are that the follow-up period is long enough to complete remodeling and that it consists of patients treated similarly in a single center. The

limitations of the study are that it was retrospective, the number of patients was small, the age range was wide, elbow and wrist ranges of motion were not compared, possible rotational deformities were not evaluated, analysis was not made according to forearm fracture levels, and soft tissue injuries that could explain the limitation of movement were not evaluated.

In conclusion, it should be known that even if there is a significant angulation in conservatively treated patients, this can be corrected by remodeling before malunion develops, and in patients who develop pronation/supination movement limitation, residual angulation may not be the only reason. Soft tissue injuries such as interosseous membrane damage should also be evaluated in order to predict which patients are likely to develop movement limitations.

REFERENCES

1. Rennie, L., C.M. Court-Brown, J.Y. Mok, and T.F. Beattie, The epidemiology of fractures in children. *Injury*, 2007. 38(8): p. 913-22.
2. Schulte, L.M., C.G. Meals, and R.J. Neviasser, Management of adult diaphyseal both-bone forearm fractures. *J Am Acad Orthop Surg*, 2014. 22(7): p. 437-46.
3. Noonan, K.J. and C.T. Price, Forearm and distal radius fractures in children. *J Am Acad Orthop Surg*, 1998. 6(3): p. 146-56.
4. Matthews, L.S., H. Kaufer, D.F. Garver, and D.A. Sonstegard, The effect on supination-pronation of angular malalignment of fractures of both bones of the forearm. *J Bone Joint Surg Am*, 1982. 64(1): p. 14-7.

5. Price, C.T., D.S. Scott, M.E. Kurzner, and J.C. Flynn, Malunited forearm fractures in children. *J Pediatr Orthop*, 1990. 10(6): p. 705-12.
6. Hansen, B.A., J. Greiff, and F. Bergmann, Fractures of the tibia in children. *Acta Orthop Scand*, 1976. 47(4): p. 448-53.
7. Tarr, R.R., A.I. Garfinkel, and A. Sarmiento, The effects of angular and rotational deformities of both bones of the forearm. An in vitro study. *J Bone Joint Surg Am*, 1984. 66(1): p. 65-70.
8. Li, T.P., A. Wollstein, S. Sabharwal, S.K. Nayar, and S. Sabharwal, Malunion of Pediatric Forearm Shaft Fractures: Management Principles and Techniques. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2022. 15(6): p. 427-437.
9. Colaris, J., M. Reijman, J.H. Allema, M. de Vries, U. Biter, R. Bloem, C. van de Ven, and J. Verhaar, Angular malalignment as cause of limitation of forearm rotation: an analysis of prospectively collected data of both-bone forearm fractures in children. *Injury*, 2014. 45(6): p. 955-9.
10. Price, C.T. and D.R. Knapp, Osteotomy for malunited forearm shaft fractures in children. *J Pediatr Orthop*, 2006. 26(2): p. 193-6.
11. Wilkins, K.E., Principles of fracture remodeling in children. *Injury*, 2005. 36 Suppl 1: p. A3-11.
12. Vittas, D., E. Larsen, and S. Torp-Pedersen, Angular remodeling of midshaft forearm fractures in children. *Clin Orthop Relat Res*, 1991(265): p. 261-4.
13. Johari, A.N. and M. Sinha, Remodeling of forearm fractures in children. *J Pediatr Orthop B*, 1999. 8(2): p. 84-7.
14. Nagy, L., L. Jankauskas, and C.E. Dumont, Correction of forearm malunion guided by the preoperative complaint. *Clin Orthop Relat Res*, 2008. 466(6): p. 1419-28.
15. Soubeyrand, M., B. Assabah, M. Begin, E. Laemmel, A. Dos Santos, and M. Creze, Pronation and supination of the hand: Anatomy and biomechanics. *Hand Surg Rehabil*, 2017. 36(1): p. 2-11.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Hacettepe University Ethics Committee (Decision no: 2023/05-21, Date: 24.10.2023).

Informed Consent: All patients provided a written informed consent.

Authorship Contributions: : Concept: MD, SK. Design: MD, AE. Data Collection or Processing: MD, İAK, İMG. Analysis or Interpretation: MD, SK. Literature research: MD, AE, İAK, İMG, SK. Writing: MD. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Uric Acid Elevations Differ Between Equivalent Hydrochlorothiazide and Indapamide Doses
Ürik Asit Artışları Eşdeğer Hidroklorotiyazid ve İndapamid Dozları Arasında Farklılık Gösterir

¹Alper Tuna Güven, ²Murat Özdede, ³Yusuf Ziya Şener, ⁴Ali Osman Yıldırım

¹ Başkent University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of General Internal Medicine, Ankara, Türkiye

² Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of General Internal Medicine, Ankara, Türkiye

³ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Türkiye

⁴ Medical Park Ankara Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Türkiye

Abstract: Thiazide diuretics are among the major anti-hypertensive medications. Hydrochlorothiazide and indapamide are among the most commonly used thiazides. Common side effects include impaired renal function and electrolyte disturbances. Whether hydrochlorothiazide and indapamide cause the same amount of disturbance at equivalent doses is uncertain. Patient data from four different clinics was analyzed. Patients whose thiazide diuretic was initiated or dose escalated were included if they met the inclusion criteria. Patient characteristics, including demographics, comorbidities, medications, renal function, and electrolyte values at the initial visit and control visit, and hydrochlorothiazide or indapamide exposure per milligram, were acquired. Indapamide doses were multiplied by ten to convert into equivalent thiazide doses. Changes in renal function and electrolyte values, and renal function and electrolyte changes per equivalent thiazide exposure, were calculated. The uric acid increase and potassium decrease were different for the indapamide and hydrochlorothiazide groups. However, when these changes were analyzed per equivalent thiazide exposure, potassium was not different, but the uric acid increase was still significantly different between indapamide and hydrochlorothiazide (.05(.08) vs .03 (.08) mg/dL per equivalent mg thiazide, $p = .049$). This study demonstrated that indapamide's hyperuricemic effect is more profound than that of hydrochlorothiazide. Choosing hydrochlorothiazide instead of indapamide may be more appropriate in patients with higher initial uric acid levels.

Keywords: Hypertension, Uric Acid, Thiazides, Hydrochlorothiazide, Indapamide

Özet: Tiyazid diüretikleri ana anti-hipertansif ilaç gruplarından. Hidroklorotiyazid ve indapamid en sık kullanılan tiyazidler arasındadır. Sık izlenen yan etkileri böbrek fonksiyon ve elektrolit bozukluklarıdır. Hidroklorotiyazid ve indapamidin aynı eşdeğer dozlarında aynı miktarda bozukluğa neden olup olmadığı net değildir. Dört farklı klinikten hasta bilgileri incelendi. Tiyazid diüretik başlanan veya dozu artırılan hastalar, dahil olma koşullarını karşılamaları durumunda çalışmaya dahil edildiler. Demografik veri, hastalıklar, ilaçlar, başlangıç ve kontrol vizitlerindeki böbrek fonksiyon ve elektrolit değerleri ile maruz kalınan hidroklorotiyazid veya indapamid dozlarından oluşan hasta özellikleri elde edildi. İndapamid dozu eşdeğer tiyazid dozuna çevrim için on ile çarpıldı. Böbrek fonksiyon ve elektrolit değerlerindeki değişimler ile eşdeğer tiyazid maruziyeti başına oluşan böbrek fonksiyon ve elektrolit değişimleri hesaplandı. İndapamid ve hidroklorotiyazid grupları arasında ürik asit artışı ve potasyum düşüşü açısından fark vardı. Bu değişimler eşdeğer tiyazid maruziyeti başına incelendiğinde potasyum düşüşü arasında fark yoktu ancak ürik asit artışı indapamid ve hidroklorotiyazid grupları arasında hala anlamlı derecede farklıydı (eşdeğer tiyazid mg'si başına .05(.08)mg/dL vs .03 (.08) mg/dL, $p = .049$). Bu çalışma indapamidin hiperürisemik etkisinin hidroklorotiyazidin olduğundan daha derin olduğunu göstermiştir. Başlangıç ürik asit seviyeleri daha yüksek olan hastalarda indapamid yerine hidroklorotiyazid seçilmesi daha uygun olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Ürik Asit, Tiyazid, Hidroklorotiyazid, İndapamid

ORCID ID of the authors: ATG. [0000-0002-6310-4240](https://orcid.org/0000-0002-6310-4240) MÖ. [0000-0002-6981-1210](https://orcid.org/0000-0002-6981-1210) YZŞ. [0000-0001-5151-5133](https://orcid.org/0000-0001-5151-5133)
AOY. [0000-0002-2464-5589](https://orcid.org/0000-0002-2464-5589)

Received 21.08.2023

Accepted 02.01.2024

Online published 11.02.2024

Correspondence: Alper Tuna GÜVEN – Başkent University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of General Internal Medicine, Ankara, Türkiye e-mail alper.tuna.guven@gmail.com

1. Introduction

Hypertension is one of the most common cardiovascular diseases in the world (1). Anti-hypertensive medications slow or reverse hypertension-mediated organ damage; hence, strict blood pressure control is targeted in hypertensive patients (2, 3). Although many anti-hypertensive drug groups exist, only five of them are regarded as the "major drug classes" based on their efficacy and tolerability (3). Two of them are renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitors (RAASi), namely, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB). The remaining drugs include calcium channel blockers (CCB), beta blockers (Bb) and thiazide diuretics (THZ). Commonly available THZs include hydrochlorothiazide (HCTZ) and the thiazide-like diuretic indapamide. Indapamide is more potent and has a longer duration of action compared with HCTZ (4). 1 milligram (mg) of indapamide is equivalent to 10 mg of HCTZ in terms of efficacy (5).

Recent guidelines recommend the initiation of therapy with a two-drug combination for the majority of hypertensive patients (3). Of those two drugs, it is recommended that they comprise either RAASi + THZ or RAASi + CCB. The preferred side effect profile of these medications rather than their efficacy largely determines whether THZ or CCB is the better option. THZ's main side effects are metabolic and renal side effects (6). Metabolic side effects include glucose intolerance and dyslipidemia. Renal side effects include hyponatremia, hypokalemia, hyperuricemia, and hypercalcemia (6). Uric acid increases may lead to gout development and progression, as well as renal disease and cardiovascular diseases (7). Although these side effects are more pronounced with the historic HCTZ doses of 50 and 100mg, lower HCTZ doses of 12.5 and 25mg do not eliminate renal side effects completely (8, 9). Although they do not confer an absolute contraindication, these metabolic and renal side effects may cause cautious and limited use of THZs among patients with metabolic syndrome, dyslipidemia, gout, and cancer patients with bone metastasis (3). Limited and hesitant use of THZs among patients with a

probable tendency for those side effects may cause inadequate hypertension control and lead to increased adverse cardiovascular outcomes.

The aim of this study was to elucidate whether there is a difference in renal function and electrolyte changes between two different THZ groups and calculate the changes in renal functions and electrolytes for a given amount of THZ medication. These data can then be embedded into clinical decision-making or machine learning algorithms in order to improve THZ utilization among high-THZ side effect-risk patients.

2. Materials and Methods

Design, Settings, and the Study Population

This study was designed as a post-hoc analysis of our previously published study (10). All patient data was acquired using electronic medical records (EMR). Four different clinics contributed to the study, of which one is a tertiary care university hospital general internal medicine clinic, one is a secondary care private hospital cardiology clinic, and two are secondary care state hospital general internal medicine and cardiology clinics. Outpatients admitted to these clinics between October 1st, 2020, and October 30th, 2021, were evaluated for the study.

The inclusion criteria were as follows:

- Being over 18 years old
- Having a hypertension diagnosis
- Having hydrochlorothiazide or indapamide initiated or their dose increased
- Having the control visit for renal function and electrolyte check within 4 weeks
- Having the relevant EMR data for the study

The exclusion criteria were as follows:

- Having missing or inadequate EMR data

- Being treated with mineralocorticoid receptor antagonists or loop diuretics
- Having end-stage renal or liver disease

In routine clinical practice, physicians do not routinely check renal functions and electrolytes within 4 weeks when they only initiate or dose increase thiazide medications, but they do when they initiate or dose increase RAASi. Therefore, the dose acquired via EMR represents both thiazide and RAASi initiation or dose increase. However, because RAASi other than losartan—which was used only in a few patients in the study cohort—is known not to affect uric acid levels and because there is no equivalency data for different RAASi, we did not consider which RAASi was initiated or dose increased due to the expected lack of effect on uric acid levels.

Clinical Data

The data acquired (and some calculated) for each patient were as follows:

- Demographics: age and sex
- Relevant comorbidities: diabetes mellitus, coronary artery disease, heart failure, chronic kidney disease, pulmonary diseases, active cancer, and connective tissue disorders
- Anti-hypertensive medications other than thiazides: ACEi, ARB, CCB, beta blockers, and alpha blockers
- Other common medications: insulin, oral anti-diabetics (i.e., metformin, sulphonylurea, pioglitazone, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4i), sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT-2i)), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), beta-2 agonists, proton pump inhibitors (PPI), and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI).
- Initial and control laboratory values: Urea (mg/dL), creatinine (mg/dL), estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m²), uric acid (mg/dL), sodium (mEq/L), potassium (mEq/L), calcium (mg/dL), albumin (g/dL), glucose (mg/dL), low density lipoprotein (mg/dL),

and triglyceride (mg/dL). These values, except for albumin, glucose, low-density lipoprotein, and triglycerides, were acquired from the EMR within 4 weeks of medication initiation or dose increase.

- Change in values: control and initial renal function and electrolyte values were subtracted to calculate the changes.
- Thiazide equivalency: 1mg of indapamide is known to be equivalent to 10 mg of hydrochlorothiazide. Therefore, all indapamide doses were multiplied by ten to make valid calculations and comparisons.
- Equivalent thiazide exposure: The thiazide medication doses to which each patient is exposed were calculated as the equivalent thiazide dose at the control visit minus the equivalent thiazide dose at the initial visit (e.g., consider a patient whose medication at the index visit was indapamide 1.5mg and it was found to be changed to hydrochlorothiazide 25 mg). First, the indapamide dose was multiplied by ten to find the equivalent thiazide dose, which is 15mg. Then, it was subtracted from the 25mg, resulting in 10mg of equivalent thiazide exposure.
- Renal function and electrolyte changes were divided by the equivalent thiazide exposures to elucidate renal function and electrolyte changes for the same amount of equivalent thiazide medication exposure.

Ethics

Each patient in the study was assigned an anonymous identification number to protect confidentiality. Processing of the data did not require informed consent, and written informed consent was not obtained due to the study's retrospective design. The study complies with the principles outlined in the Declaration of Helsinki, and this study was approved by the Hacettepe University Institutional Review Board (Project number GO22/734).

Statistics

Continuous variables were presented as median (interquartile range) and mean (\pm standard deviation), whereas categorical variables were presented as numbers (percentages). Pearson's chi-squared test (χ^2 test) or Fisher's exact test were used for categorical variables to analyze between-group differences. The student's t-test or Mann-Whitney U test, was used for continuous variables between two groups according to their normality pattern. Statistics were provided according to the thiazide patients received. All analyses were conducted using IBM SPSS Software version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL), licensed to the institution where the study was carried out. Two-sided significance testing was performed, and p-values less than 0.05 were considered significant.

3. Results

Patient Characteristics

A total of 144 patients were included in the study. Of whom, 62 were exposed to indapamide, while 82 were exposed to HCTZ. The majority of patients (66%) were female, and the mean age was 60.3 (\pm 10.5). There was a statistically significant difference between the mean age of indapamide users (57.8 \pm 10.3) and HCTZ users (62.1 \pm 10.3). The most common comorbidities were diabetes mellitus (43.8%) and coronary artery disease (20.1%). Comorbidities were not different between indapamide users and HCTZ users ($p > .05$), except for chronic kidney disease, with zero patients in the indapamide group vs. 7 patients in the HCTZ group ($p = .01$). Regarding initial anti-hypertensive medications other than THZ, Bb was the most common (31.9%) drug, followed by CCB (27.1%) and ACEi (25.7%). Initial anti-hypertensive medications did not differ for CCB and Bb ($p > .05$) but differed between ACEi and ARB ($p < .05$). Regarding other medications, metformin (35.4%) and PPIs (20.1%) were the two most commonly used medications, and no other medications differed between the indapamide and HCTZ groups ($p > .05$). Table 1 illustrates in detail the patient characteristics for all patients and according to THZ groups.

Renal Function, Electrolytes, and Metabolic Values

Regarding initial renal functions, electrolyte values, and metabolic values, there was no difference between the indapamide and HCTZ groups ($p > .05$). Regarding the control visit's renal function and electrolyte values, there was no difference between the indapamide and HCTZ groups as well ($p > .05$).

In terms of change from initial values to control values, there was a statistically significant difference between uric acid change and potassium change. While the uric acid increase in the indapamide group was .80 (1.0), it was .47 (1.0) in the HCTZ group ($p = .014$). The potassium decrease was .2 (.5) in the indapamide group, while it was .07 (.5) in the HCTZ group ($p = .03$). Other renal function and electrolyte values did not differ between the two groups ($p > .05$). Table 2 illustrates in detail the renal function, electrolyte, and metabolic values at the initial visit, the control visit, and the change between visits, according to the THZ groups.

Equivalent Thiazide Exposure

A total of 2080mg equivalent thiazide exposure was noted in the study cohort. While indapamide initiation or dose escalation was 95.25mg in 62 patients, which is equivalent to 952.5mg of HCTZ, 1127.5mg of HCTZ initiation or dose escalation took place in 82 patients. The median equivalent thiazide exposures in the groups were used to calculate the equivalent thiazide exposure per patient. While the median equivalent thiazide exposure per patient was 12.5mg in total in the indapamide group and in the HCTZ group, there was a difference between the equivalent thiazide exposure per patient in the indapamide and HCTZ groups ($p = .04$) due to the different distribution of values (Table 3).

Renal Function and Electrolyte Changes per Equivalent Thiazide Exposure

Urea, creatinine, glomerular filtration rate, sodium, potassium, and calcium changes between the initial measurement and the control measurement per the equivalent of thiazide exposed were not different between

the indapamide and HCTZ groups ($p > .05$). However, the uric acid change per equivalent thiazide exposure difference was statistically significant between the two groups ($p = .049$). While the uric acid increased by .05 (.08) per equivalent thiazide exposure in the

indapamide group, it was .03 (.08) in the HCTZ group. Table 3 illustrates in detail the equivalent thiazide exposures in total, per patient, and their associations with renal function and electrolyte changes, according to THZ groups.

Table 1. Patient characteristics according to different thiazides

	Total n = 144	Indapamide n = 62	HCTZ n = 82	P*
Demographics				
Age	60.3 (± 10.5)	57.8 (± 10.3)	62.1 (± 10.3)	.01
Female Gender	95 (66%)	41 (66.1%)	54 (65.9%)	.97
Comorbidities				
Diabetes Mellitus	63 (43.8%)	23 (36.5%)	40 (48.8%)	.16
Coronary Artery Disease	29 (20.1%)	14 (22.6%)	15 (18.3%)	.53
Heart Failure	4 (2.8%)	2 (3.2%)	2 (2.4%)	.77
Chronic Kidney Disease	7 (4.9%)	0	7 (8.5%)	.01
Pulmonary Disease	15 (10.4%)	4 (6.5%)	11 (13.4%)	.17
Active Cancer	3 (2.1%)	1 (1.6%)	2 (2.4%)	.73
Connective Tissue Disorder	3 (2.1%)	1 (1.6%)	2 (2.4%)	.73
Initial Major Anti-Hypertensive Medications				
ACEi	37 (25.7%)	23 (37.1%)	14 (17.1%)	.00
ARB	8 (18.1%)	6 (9.7%)	20 (24.4%)	.02
CCB	39 (27.1%)	14 (22.6%)	25 (30.5%)	.29
Beta blocker	46 (31.9%)	17 (27.4%)	29 (35.4%)	.31
Other Medications				
Insulin	19 (13.2%)	9 (14.5%)	10 (12.2%)	.80
Metformin	51 (35.4%)	19 (30.6%)	32 (39%)	.29
Sulphonylurea	13 (9%)	4 (6.5%)	9 (11%)	.34
Pioglitazone	8 (5.6%)	2 (3.2%)	6 (7.3%)	.27
DPP-4i	9 (6.3%)	2 (3.2%)	7 (8.5%)	.17
SGLT-2i	13 (9%)	6 (9.7%)	7 (8.5%)	.81
NSAID	8 (5.6%)	3 (4.8%)	5 (6.1%)	.74
Beta-2 agonists	9 (6.3%)	1 (1.6%)	8 (9.8%)	.07
Proton pump inhibitors	29 (20.1%)	9 (14.5%)	20 (24.4%)	.14
SSRI	7 (4.9%)	2 (3.2%)	5 (6.1%)	.69

ACEi: Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: Angiotensin receptor blocker, CCB: Calcium channel blocker, DPP4i: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, HCTZ: Hydrochlorothiazide, NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drug, SGLT-2i: Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor
Numbers in the brackets illustrate (\pm standard deviation) or (percentage %)

* $P < .05$ was shown in bold

Table 2. Renal function, electrolyte, and metabolic values at the initial visit, control visit, and the change between control and initial values, according to different thiazides

Renal Function, Electrolyte, and Metabolic Values	Total n = 144	Indapamide n = 62	HCTZ n = 82	P*
Initial Values				
Urea	29 (11)	30 (10)	29 (11)	.98
Creatinine	.74 (.25)	.75 (.22)	.74 (.28)	.72
Glomerular Filtration Rate	95 (20)	97 (21)	93 (19)	.60
Uric Acid	5.1 (1.4)	5.0 (1.2)	5.1 (1.6)	.35
Sodium	139 (3)	140 (2)	139 (3)	.14
Potassium	4.3 (.4)	4.3 (.6)	4.4 (.4)	.40
Calcium	9.6 (.6)	9.6 (.7)	9.6 (.6)	.98
Albumin	4.3 (.5)	4.3 (.5)	4.2 (.4)	.99
Glucose	109 (33)	105 (24)	112 (34)	.23
Low Density Lipoprotein	126 (60)	119 (65)	130 (56)	.47

Triglycerides	155 (100)	153 (99)	156 (102)	.93
Control Values				
Urea	34 (13)	35 (15)	34 (13)	.69
Creatinine	.76 (.27)	.76 (.26)	.75 (.28)	.60
Glomerular Filtration Rate	93 (24)	92 (25)	93 (24)	.94
Uric Acid	5.7 (1.5)	5.7 (1.3)	5.7 (1.6)	.53
Sodium	139 (3)	139 (2)	139 (3)	.96
Potassium	4.2 (.5)	4.1 (.6)	4.2 (.5)	.052
Calcium	9.7 (.7)	9.9 (.7)	9.6 (.6)	.24
Change in Values				
Urea	4.0 (10)	4.0 (10)	3. (9.9)	.65
Creatinine	.02 (.11)	.02 (.10)	.02 (.12)	.61
Glomerular Filtration Rate	-2 (9)	-1 (10)	-2 (10)	.85
Uric Acid	.6 (1.1)	.80 (1.0)	.47 (1.0)	.014
Sodium	-1.0 (3.7)	-1.7 (3.1)	-1 (3.6)	.23
Potassium	-.1 (.5)	-.2 (.5)	-.07 (.5)	.03
Calcium	.05 (.4)	-.05 (.4)	.1 (.4)	.47

HCTZ: Hydrochlorothiazide

Numbers in the brackets illustrate interquartile range

* $P < .05$ was shown in bold

Table 3. Equivalent thiazide exposures and their associations with renal function and electrolyte changes, according to different thiazides

	Total n = 144	Indapamide n = 62	HCTZ n = 82	P*
Equivalent thiazide exposure (mg)				
Total	2080	952.5	1127.5	
Per patient	12.5 (0)	12.5 (2.5)	12.5 (0)	.04
Renal function and electrolyte changes per equivalent thiazide exposure				
Urea	.24 (.72)	.24 (.72)	.24 (.71)	.77
Creatinine	.001 (.01)	.001 (.01)	.001 (.01)	.69
Glomerular Filtration Rate	-.15 (.73)	-.08 (.73)	-.16 (.74)	.89
Uric acid	.04 (.08)	.05 (.08)	.03 (.08)	.049
Sodium	-.08 (.28)	-.09 (.23)	-.06 (.28)	.34
Potassium	-.008 (.03)	-.008 (.04)	-.005 (.04)	.066
Calcium	.002 (.03)	-.004 (.03)	.008 (.03)	.47

HCTZ: Hydrochlorothiazide, Mg: Milligrams

Numbers in the brackets illustrate interquartile range

* $P < .05$ was shown in bold

4. Discussion

This study demonstrated that indapamide causes a further increase in uric acid than does hydrochlorothiazide, per the same amount of equivalent thiazide dose. However, sodium, calcium, and potassium changes are not different between these two drugs.

Thiazide diuretics are among the first-line agents in the treatment of hypertension, both due to their high tolerability and proven ability to reduce cardiovascular morbidity and mortality (6). Thiazide diuretics can be divided into two groups: Molecules containing the benzothiadiazine ring structure are called "thiazide-type" thiazide diuretics,

and hydrochlorothiazide is the prototype of this group. Those lacking the benzothiadiazine ring are called "thiazide-like" thiazide diuretics and include chlorthalidone and indapamide drugs (11). The pharmacokinetics of HCTZ, indapamide, and chlorthalidone differ markedly, with the latter two having a longer half-life and higher protein binding (12). The pharmacodynamics of HCTZ, indapamide, and chlorthalidone also differ markedly, especially about their pleiotropic properties (4). Regarding side effects, while hyponatremia appears similarly across agents when adjusted for potency (11), a meta-analysis illustrated that uric acid levels

slightly increase after treatment initiation with indapamide but decrease over the long term (13). Our study data included data from the first 4 weeks of drug initiation; therefore, the indapamide-induced uric acid increase could be attributed to the early uric acid measurement, but this does not explain the observed uric acid difference between equivalent hydrochlorothiazide and indapamide doses since hydrochlorothiazide would also be expected to generate a similar uric acid pattern.

Thiazide-related uric acid elevations occur due to volume contraction and competition with uric acid for renal tubular secretion. However, it does not necessarily contraindicate using a thiazide, especially if a uric acid-lowering drug such as allopurinol or SGLT-2i is also used (6, 14). On the other hand, this observation may give rise to a tendency to choose hydrochlorothiazide rather than indapamide in patients with uric acid levels at the high end.

Strengths of this study include the fact that adherence to strict inclusion and exclusion criteria caused no data to be missed. Moreover, similar patient characteristics between groups eliminated the risk of chance. Illustrating the more profound hyperuricemic

effect of indapamide not only by comparing the groups directly but also by comparing them according to changes per equivalent thiazide dose eliminated the risk of comparing the effects of two unequal thiazide doses. We do acknowledge our limitations as well. First of all, this study was designed in a retrospective fashion, causing susceptibility to selection, misclassification, and recall bias. Secondly, we did not calculate the RAASi dose changes that may have caused a type B error for potassium change per equivalent thiazide exposure. Thirdly, the low number of patients in the cohort may have caused a type B error due to the lack of differences in other renal function and electrolyte changes per equivalent thiazide exposure.

In conclusion, this study showed that equivalent thiazide doses of indapamide cause a higher uric acid increase than hydrochlorothiazide. Further studies incorporating these findings into clinical decision-making and machine learning algorithms can aid clinicians in tailoring medications for different patient groups. Clinicians should opt for hydrochlorothiazide rather than indapamide when uric acid levels are of concern and thiazides are pursued.

REFERENCES

- Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;398(10296):249-261.
- Lønnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, et al. Left Ventricular Hypertrophy Regression During Antihypertensive Treatment in an Outpatient Clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e004152.
- Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH) [published online ahead of print, 2023 Jun 21]. *J Hypertens*.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65(5):1041-1046.
- Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(19):1527-1534.
- Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(9):639-643.
- Ohta Y, Kamide K, Hanada H, et al. Genetic factors associated with elevation of uric acid after treatment with thiazide-like diuretic in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2020;43(3):220-226.
- Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic?. *J Hypertens*. 2019;37(8):1574-1586.
- Lin JJ, Chang HC, Ku CT, Chen HY. Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2926-2934.
- Güven AT, Özdede M, Şener YZ, et al. Evaluation of machine learning algorithms for

- renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors associated renal adverse event prediction. *Eur J Intern Med.* 2023;114:74-83. doi:10.1016/j.ejim.2023.05.021
11. Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. *Am J Hypertens.* 2022;35(7):573-586.
 12. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Clinical pharmacokinetics of diuretics. *Clin Pharmacokinet.* 1980;5(3):221-245.
 13. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf.* 2001;24(15):1155-1165.
 14. Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM, et al. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(5):663-671.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Hacettepe University Non-Clinical Research Ethical Committee (Decision no:2022/12-29 Date:05.07.2022).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: "Concept: ATG, MÖ. Design: ATG, MÖ, YZS, AOY Data Collection or Processing: ATG, MÖ, YZS, AOY. Analysis or Interpretation: ATG, MÖ, YZS, AOY. Literature Search: ATG, MÖ Writing: ATG"

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

The Potential Effect of Berberine on 5-Fluorouracil Induced Gastrointestinal Mucositis in Rats
Sıçanlarda 5-Fluorourasil ile Oluşturulmuş Gastrointestinal Mukozitte Berberinin Terapötik Etkisi

¹Melike Kırçadere, ¹Nuşin Harmancı, ¹Ezgi Eroğlu, ¹Çiğdem Çengelli Ünel, ²Erhan Şahin, ¹Semra Yigitaslan

¹Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Eskişehir, Türkiye
²Bilecik Şeyh Edebali University Medicine School, Department of Histology and Embryology, Bilecik, Türkiye

Abstract: 5-Fluorouracil (5-FU), an antineoplastic agent, causes intestinal mucositis (IM) that limits the drug efficacy. The aim of this study was to reveal the protective and/or therapeutic effects of berberine (BER), an isoquinoline quaternary alkaloid, on IM induced by 5-FU in rats. Forty Wistar albino male rats were randomly divided into five groups: Control, 5-FU, 5-FU+BER75 (75 mg/kg/day), 5-FU+BER150 (150 mg/kg/day) and 5-FU+BER300 (300 mg/kg/day). 5-FU was intraperitoneally (i.p) injected at a dose of 60 mg/kg on alternate days for 4 days, while other groups were orally received BER daily for 7 days. By the end of study, intracardiac blood samples were collected and intestinal tissues were removed for histological examination. TNF- α , IL-6 and NF- κ B levels were measured in serum using commercial ELISA kits. Results showed that BER at increasing doses ameliorated body weight loss and histopathological damage. It was concluded that BER may be effective in the treatment and/or prophylaxis of the damage in the gastrointestinal system caused by 5-FU in a dose-dependent manner.

Keywords: 5-Fluorouracil, Berberine, Gastrointestinal mucositis, In vivo

Özet: Çalışmamızda, sıçanlara 5-florourasil uygulanması ile oluşturulan gastrointestinal mukoza hasarına karşı berberinin terapötik potansiyelinin araştırılması. Gereç ve Yöntem: Çalışmada 6-8 haftalık Wistar Albino erkek sıçanlar kontrol, 5FU, BER75, BER150 ve BER300 olarak 5 gruba ayrılmıştır (n=8/grup). 5FU, BER75, BER150 ve BER300 gruplarına 0-7. günler arasında gün aşırı 5-FU (60 mg/kg, ip) uygulanarak mukozit oluşturuldu. BER75, BER150 ve BER300 gruplarına sırasıyla 75, 150 ve 300 mg/kg/gün dozlarda berberin yine 0-7. günler arasında hergün po uygulandı. Deneyin başında ve sonunda hayvanların vücut ağırlıkları ölçüldü. Total antioksidan aktivite (TAS), total oksidan aktivite (TOS), TNF- α , IL-6 ve NF- κ B düzeylerinin serumda tayinleri için ELISA yöntemi kullanıldı. Jejunum ve ileum doku kesitlerinde histopatolojik değerlendirme yapıldı. Bulgular: Deneyin sonunda hayvanların vücut ağırlıklarındaki yüzde değişimi (%VA) tedavi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü (her biri için p <0,001), ancak berberin tedavisi 5-FU'in oluşturduğu kilo kaybını düzeltmemiştir. Oksidatif stres indeks değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p >0,05). IL-6 düzeyi 5FU grubuna kıyasla BER75 grubunda hafif, BER150 ve BER300 gruplarında anlamlı derecede azaldı (sırasıyla, p>0,05; p=0,002 ve p=0,002). TNF- α düzeyi 5-FU grubuna kıyasla BER75, BER150 ve BER300 gruplarında azaldı (sırasıyla p> 0,05; p=0,003; p> 0,05). NF- κ B düzeyi kontrol grubuna kıyasla 5FU grubunda bir miktar yüksek bulunmuştur (p> 0,05). BER75, BER150 ve BER300 gruplarında ise anlamlı derecede azaldı (sırasıyla p<0,05, p<0,001 ve p<0,05). Histopatolojik olarak 5-FU grubunda yoğun epitel hasarı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kanama ve ödem odakları görüldü. Tedavi gruplarında ise berberinin doz bağımlı bir şekilde bu hasarı azalttığı tespit edildi. Sonuç: Berberinin doz bağımlı olarak sıçanlarda 5-florourasil ile oluşturulan gastrointestinal mukozitte potansiyel bir terapötik ajan olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: 5-Florourasil, Berberin, gastrointestinal mukozit, invivo

ORCID ID of the authors: MK. [0000-0003-1740-7416](https://orcid.org/0000-0003-1740-7416) NH. [0000-0002-5777-2162](https://orcid.org/0000-0002-5777-2162) EE. [0000-0002-9878-3431](https://orcid.org/0000-0002-9878-3431)
ÇÇÜ. [0000-0001-7680-0141](https://orcid.org/0000-0001-7680-0141) EŞ. [0000-0003-2152-0542](https://orcid.org/0000-0003-2152-0542) SY. [0000-0001-6722-2394](https://orcid.org/0000-0001-6722-2394)

Received 26.12.2023

Accepted 04.01.2024

Online published 10.01.2024

Correspondence: Nuşin HARMANCI- Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Eskişehir, Türkiye e-mail : nushinharmanci@yahoo.com

1. Introduction

5-fluorouracil (5-FU), an antimetabolite agent, has been used for almost 70 years in the treatment of several malignant tumors such as hepatocellular, breast, colorectal, head and neck cancer (1). It inhibits thymidylate synthase (TS) enzyme, which plays a role in nucleotide synthesis (2).

Because 5-FU has cytotoxic effects on tumor cells, it is also highly irritant and toxic drug for healthy cells. Therefore, one of the important challenges in the treatment with 5-FU is the narrowness of its therapeutic window (3). Although 5-FU has many hematological, dermatological, neurological, and acute cardiotoxic adverse effects (4-6), the most commonly seen adverse effects are in gastrointestinal system (nausea, vomiting, diarrhea and mucositis). One of the major adverse effects decreasing the treatment compliance of patients receiving 5-FU is mucositis which also reduces the quality of life (7).

Mucositis, can develop in entire gastrointestinal tract from the mouth to the anus, and increases the risk of ulceration and inflammation of the mucosal tissue. The pathological change in the intestinal mucosa caused by chemotherapy occurs in five stages. The formation and up-regulation of the chemotherapy-induced messenger signals, followed by the increase of mucosal damage, ulceration and the onset of the healing process via inflammatory mediators, respectively (7). The mechanisms involved in the development of mucositis due to 5-FU administration are oxidative stress, proinflammatory cytokines [especially IL-6, interleukin-1 β (IL-1 β), and TNF-alpha] and apoptosis (7, 8). Although opioid receptor agonists or cannabinoid receptor antagonists are currently used in the treatment of mucositis to inhibit the gastrointestinal motility, these treatments can also cause serious adverse effects (7).

It has been reported that essential oils, tannins, saponins, flavonoids and alkaloid derivatives play a role in the healing of mucositis by reducing the synthesis of proinflammatory cytokines (9). Berberine (BER), a constituent of *Rhizoma coptidis* (RC), commonly used for the treatment of

gastroenteritis for a long time in Chinese medicine (10) is currently used as an over-the-counter drug for colitis, diarrhea, and gastroenteritis (11). In a previous study, BER was reported to improve 5-FU induced intestinal mucositis in mice by modulating the gut microbiota (12). There are also several studies reporting many beneficial effects of BER including antidiarrheic, anti-inflammatory, and antitumoral effects (13).

In our study, the preventive effect of BER in 5-FU-induced gastrointestinal damage in rats was evaluated through its anti-inflammatory activity. It is among the objectives of the study to enrich the literature on berberine and to be a step in bringing this active substance to modern medicine as well as traditional medicine.

2. Materials and Methods

Forty adult male Wistar Albino rats (8-10 weeks old, weighing 200-300 g) were used in the experiment. They were housed in a temperature (24 \pm 1 $^{\circ}$ C) and relative humidity of 65%-70% controlled room with a 12:12-h light-dark cycle with food and water ad libitum.

Study design

5-FU (Kocak Farma, Turkey) has been reported to induce intestinal mucositis in rats by intraperitoneal (i.p.) administration for 7 days on alternate days (14). BER (Fluoro Chem, England) was administered daily for the same 7 days. Forty male Wistar albino rats were randomly divided into five groups (n=8/per group).

- Control group: Phosphate-buffered saline (PBS) (Biomatik, Canada) (p.o by gavage) for 7 days
- 5FU group: 5-FU (60 mg/kg) i.p for 7 days on alternate days
- BER75 group: Berberine (75 mg/kg, p.o, daily), 5-FU (60 mg/kg, i.p, on alternate days) for 7 days
- BER150 group: Berberine (150 mg/kg, p.o, daily), 5-FU (60 mg/kg, i.p, on alternate days) for 7 days

- BER300 group: Berberine (300 mg/kg, p.o, daily), 5-FU (60 mg/kg, i.p, on alternate days) for 7 days

At the end of the 7-day treatment period and 24 hours after the last drug dose, all animals were euthanized by cervical dislocation under high-dose general anesthesia. Intracardiac blood was collected, and centrifuged at 5000 rpm for 15 minutes at room temperature. Serum samples were stored at -80°C. The ileum and jejunum were removed and stored in 10% formaldehyde solution until histological evaluation. Animals were weighed on Day 0 (BW1) and on Day 7 (BW2) of the experiment. Body weight change (BW%) was calculated as percentages [BW% = (BW2–BW1)×100/BW1].

Biochemical evaluation

Commercially available IL-6 (Shanghai YI biotech Co. Ltd. Rat Interleukin 6 ELISA Kit, China), NF-κB (Shanghai YI biotech Co. Ltd. Rat NF-κB ELISA Kit, China) and TNF-α (Shanghai YI biotech Co. Ltd. Rat TNF-α ELISA Kit, China) ELISA kits were used to evaluate cytokine levels in rat plasma samples.

Histological evaluation

Jejunum and ileum tissues were fixed in 10% formaldehyde solution for 24 hours. After the fixed tissues were washed for 6 hours, they were turned into paraffin blocks by going through routine tissue follow-up processes (dehydration, clearing, paraffin impregnation and embedding in paraffin). 5 μm thick sections were taken from paraffin blocks and routine hematoxylin-eosin (H&E) staining (deparaffinization, hydration, HE dye steps and dehydration) was performed and the slides were closed with entellam. Images representing the findings of the examination performed under a binocular microscope were taken with a digital camera.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS Version 21.0 statistics software package program (IBM, Armonk, NY, USA). One-way analysis of variance (ANOVA) followed by

post hoc Tukey's test was applied to the variables consisting of independent groups and showing normal distribution (IL-6). The comparison of continuous variables of more than two groups that did not meet the normal distribution was analyzed by the Kruskal-Wallis test (TNF-α, NF-κB). Descriptive data were expressed as mean± standard error of the mean (SEM) and median (25%-75% percentiles). The p-value less than 0.05 was considered as statistically significant.

3. Results

Body weight change

The percentage change in body weight (BW%) was significantly different in 5FU, BER75, BER150 and BER300 group compared to the control group (p<0.001). BW% was significantly decreased in 5-FU group compared to control group (p<0.001). Berberine treatment at the dose of 150 mg/kg slightly prevented weight loss induced by 5-FU (p>0.05) (Figure 1).

Biochemical evaluation

Serum IL-6 level was not found to be significantly different in 5-FU group compared to control group (p>0.05), however it was significantly decreased in the BER150 and BER300 groups compared to 5FU group (p=0.002) (Figure 2)

Serum TNF-α level was not found to be significantly different in 5-FU group compared to control group (p>0.05), however it was significantly decreased in the BER150 group compared to 5FU group (p=0.003). Serum NF-κB level was slightly increased in 5-Fu group compared to control group and it was significantly decreased in BER75, BER150 and BER300 groups compared to 5FU (p<0.001, p=0.003 and p=0.043, respectively) (Table 1)

Histological Evaluation

In contrast to the normal histological structure seen in both jejunum and ileum preparations of control group, epithelial damage, inflammatory cell infiltration, bleeding and edema foci were observed in the 5-FU group.

However, all these pathological changes seen in 5-FU group were more intense in the jejunum than the ileum. On the other hand, berberine treatment reduced the damage caused by 5-FU in a dose-dependent manner both in jejunum and ileum (Figure 3 and 4).

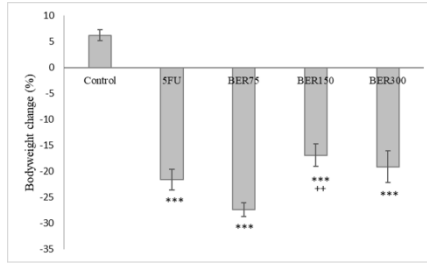


Figure 1. The percent change observed in body weight at the end of the study (BW%).

***, $p < 0.001$ compared to control; ++, $p < 0.01$ compared to BER75

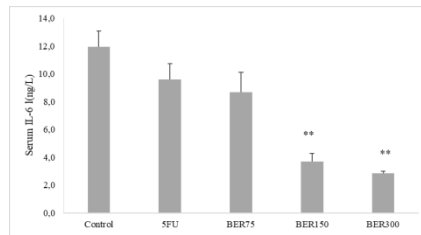


Figure 2. Serum IL-6 levels of rats in all groups.

** : $p = 0.002$ compared to 5FU
(One-way analysis of variance)

Table 1. Serum TNF- α and NF- κ B levels

	Groups	N	Mean Std. error of mean	Median (25%-75%)	p	Pairwise comparisons
TNF-α (ng/l)	Control	8	109.843 \pm 10.820	92.06 (86.01-144.13)	p=0.003**	p=0.003 5FU vs BER150
	5FU	8	125.718 \pm 11.413	109.81 (104.98-148.47)		
	BER75	7	96.709 \pm 11.618	94.72 (77.51-118.73)		
	BER150	8	63.467 \pm 8.763	63.69 (46.34-81.98)		
	BER300	5	69.511 \pm 15.173	85.39 (43.79-96.44)		
NF-κB (ng/l)	Control	8	1.839 \pm 0.116	1.9635 (1.787-2.0375)	p=0.002**	p=0.003 BER150 vs 5FU; p=0.043 BER300 vs 5FU; p<0.001 BER75 vs 5FU
	5FU	8	2.262 \pm 0.113	2.281 (2.0235-2.49)		
	BER75	7	1.612 \pm 0.171	1.575 (1.3085-1.779)		
	BER150	8	1.402 \pm 0.086	1.3045 (1.2095-1.6315)		
	BER300	5	1.470 \pm 1.162	1.283 (1.2-1.823)		

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks (Median 25%-75%)

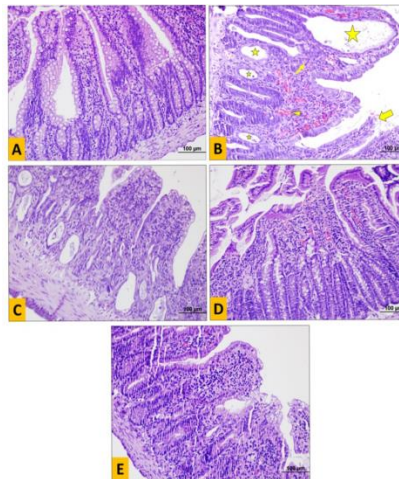


Figure 3. Hematoxylin-eosin staining of jejunum sections.

The control group (A) was found to have normal histology. In the 5FU group (B), epithelial damage (thick arrow), inflammatory cell infiltration (thin arrow), bleeding (arrowhead) and edema (star) foci were determined. It was determined that the damage caused by 5-FU was reduced in a dose-dependent manner in the groups administered 75 (C), 150 (D) and 300 (E) mg/kg berberine. All bars are 100 µm

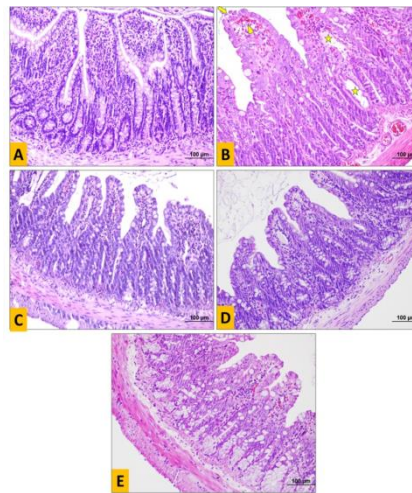


Figure 4. Hematoxylin-eosin staining of ileum sections.

The control group (A) was found to have normal histology. Epithelial damage (Bold arrow), bleeding (Arrowhead) and edema (Star) foci were determined in the 5FU group (B). It was determined that the damage caused by 5-FU was reduced in a dose-dependent manner in the groups administered 75 (C),

150 (D) and 300 (E) mg/kg berberine. All bars are 100 µm.

4. Discussion and Conclusion

This study was carried out to investigate the effect of berberine at different doses against

5-FU-induced tissue damage in the gastrointestinal tract in rats in terms of body weight change, cytokine levels and histological findings.

There are studies in the literature showing that there is a decrease in body weight of experimental animals due to 5-FU administration (15-17). Following the increase in apoptosis and decrease in proliferation in the intestines due to treatment with 5-FU, the homeostasis of crypt cells is impaired and the villus structures are shortened (12, 18). These processes result in the formation of intestinal mucositis. Worsening of intestinal mucositis with continued treatment results in decreased absorption of nutrients and loss of appetite and is the main cause of weight loss (19, 20). Moreover, some studies reported that death occurred in experimental animals due to excessive weight loss (20).

In the study of Chen et al (12), 100 mg/kg berberine treatment significantly decreased weight loss in rats treated with 40 mg/kg 5-FU. Although not statistically different, weight loss was also slightly decreased in BER150 and BER300 groups in our study. Because it is possible that adverse effects of 5-FU can increase dose-dependently, higher 5-FU dose used in our study might result in the ineffectiveness of berberine to decrease the general toxic effects of 5-FU (21). In addition, the statistically significant higher weight loss in the BER75 group compared to the BER150 group can be considered as an insufficient berberine dose against intestinal mucositis induced by 5-FU (12). On the other hand, there was a slightly greater decrease in body weight in the BER300 group compared to the BER150, suggesting that the dose-dependent side effects of berberine may have an additional effect in 300 mg/kg berberine administration (22).

Two separate mechanisms play a fundamental role in the formation of intestinal mucositis. The first of these is the damage to cells, tissues and vessels following the formation of reactive oxygen derivatives due to chemotherapy. The other mechanism is through the synthesis of proinflammatory cytokines. The main cytokines synthesized are

interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and interferon gamma (IFN- γ). The synthesis of cytokines is the first step in the formation of advanced tissue damage (23, 24). All these processes are of great importance in the destructive effect of 5-FU on intestinal barrier functions (25).

It is known that one of the important processes that affect tissue damage with cytokines is the activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B). (25, 26). In their study, Pandey et al suggested that the effect of berberine is mediated by the NF- κ B pathway, based on its regulatory effects on apoptotic, carcinogenic and inflammatory processes and on cyclooxygenase-2 (COX-2), IL-6, TNF- α levels (26). This study also supports our results that berberine decreased TNF- α and IL-6 proinflammatory cytokine levels besides the NF- κ B level. Moreover, in a study conducted to prevent the development of mucositis induced by 5-FU through the inhibition of cytokines by using pentoxifylline and thalidomide, Lima et al. (27) reported that TNF- α inhibition has an important role in alleviating weight loss along with the improvement of diarrhea. In a similar study with cyclosporine, the effect of TNF- α inhibitor etanercept on chemotherapy-induced mucositis was investigated and it was reported that etanercept decreases the apoptosis induced in the intestinal epithelium, but does not cause any effect on diarrhea and weight loss (28). This can be explained by the possibility that cytokines other than TNF- α also have an important role in the development of chemotherapy-induced mucositis and gastrointestinal adverse effects (29). In this study, berberine treatment significantly decreased IL-6 and NF- κ B levels, as well as TNF- α in varying doses, however, weight loss was less affected.

In accordance with the literature, histopathological evaluation in our study revealed normal jejunum and ileum tissues with no damage in the control group. On the other hand, tissue damage characterized by epithelial damage, inflammatory cell infiltration, hemorrhage and edema foci was observed in 5-FU group (17, 30, 31). It should

be noted that, 5-FU caused greatest damage on the jejunum compared to the ileum. All these histopathological changes were dose-dependently decreased in berberine-treated groups. Histopathological evaluation in this study support the biochemical and morphological findings and are compatible with the literature.

In summary, one of the most important results obtained from our study is the possibility that

tissue damage in the gastrointestinal tract due to 5-FU administration can be prevented by increasing the dose of berberine. This study will contribute to the literature of berberine, which has been mentioned many times in different studies in the prevention of side effects that may occur in cancer chemotherapy

REFERENCES

1. AlQahtani SA, Harisa GI, Alomrani AH, Alanazi FK, Badran MM. Improved pharmacokinetic and biodistribution of 5-fluorouracil loaded biomimetic nanoerythrocytes decorated nanocarriers for liver cancer treatment. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2021;197:111380.
2. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(5):330-8.
3. Goirand F, Lemaitre F, Launay M, Tron C, Chatelut E, Boyer JC, et al. How can we best monitor 5-FU administration to maximize benefit to risk ratio? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(12):1303-13.
4. Depetris I, Marino D, Bonzano A, Cagnazzo C, Filippi R, Aglietta M, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;124:1-10.
5. Boileve A, Thomas L, Lillo-Le Louet A, Gaboriau L, Chouchana L, Ducreux M, et al. 5-Fluorouracil-induced hyperammonaemic encephalopathy: A French national survey. *Eur J Cancer*. 2020;129:32-40.
6. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(8):974-84.
7. Atiq A, Shal B, Naveed M, Khan A, Ali J, Zeeshan S, et al. Diadzein ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis by suppressing oxidative stress and inflammatory mediators in rodents. *Eur J Pharmacol*. 2019;843:292-306.
8. Gori S, Inno A, Belluomini L, Bocus P, Bisoffi Z, Russo A, et al. Gut microbiota and cancer: How gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;143:139-47.
9. de Morais EF, Batista Severo ML, Dantas Martins HD, Trevizani Martins MA, Martins MD, de Almeida Freitas R, et al. Effectiveness of phytotherapeutics in the prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced oral mucositis in animal models: A systematic review. *Arch Oral Biol*. 2021;123:104998.
10. Wang Y, Liu J, Huang Z, Li Y, Liang Y, Luo C, et al. Coptisine ameliorates DSS-induced ulcerative colitis via improving intestinal barrier dysfunction and suppressing inflammatory response. *Eur J Pharmacol*. 2021;896:173912.
11. Li C, Ai G, Wang Y, Lu Q, Luo C, Tan L, et al. Oxyberberine, a novel gut microbiota-mediated metabolite of berberine, possesses superior anti-colitis effect: Impact on intestinal epithelial barrier, gut microbiota profile and TLR4-MyD88-NF-kappaB pathway. *Pharmacol Res*. 2020;152:104603.
12. Chen H, Zhang F, Li R, Liu Y, Wang X, Zhang X, et al. Berberine regulates fecal metabolites to ameliorate 5-fluorouracil induced intestinal mucositis through modulating gut microbiota. *Biomed Pharmacother*. 2020;124:109829.
13. Lu Y, Huang J, Zhang Y, Huang Z, Yan W, Zhou T, et al. Therapeutic Effects of Berberine Hydrochloride on Stress-Induced Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Rats by Inhibiting Neurotransmission in Colonic Smooth Muscle. *Front Pharmacol*. 2021;12:596686.
14. Yigitaslan S. ÖA, Açıkgöz A., Balcı A.G., Toprak Ç., Göger F., Şahin E. Therapeutic Potential of *Morus Nigra* on 5-Fluorouracil-Induced Gastrointestinal Mucositis in Rats. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2020;42(4):363 - 72.
15. Sakai H, Sagara A, Matsumoto K, Jo A, Hirotsuki A, Takase K, et al. Neutrophil recruitment is critical for 5-fluorouracil-induced diarrhea and the decrease in aquaporins in the colon. *Pharmacol Res*. 2014;87:71-9.
16. Cool JC, Dyer JL, Xian CJ, Butler RN, Geier MS, Howarth GS. Pre-treatment with insulin-like growth factor-I partially

- ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15(1):72-82.
17. Ali J, Khan AU, Shah FA, Ali H, Islam SU, Kim YS, et al. Mucoprotective effects of Saikosaponin-A in 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice model. *Life Sci.* 2019;239:116888.
 18. Torres DM, Tooley KL, Butler RN, Smith CL, Geier MS, Howarth GS. Lyprinol only partially improves indicators of small intestinal integrity in a rat model of 5-fluorouracil-induced mucositis. *Cancer Biol Ther.* 2008;7(2):295-302.
 19. Trindade LM, Martins VD, Rodrigues NM, Souza ELS, Martins FS, Costa GMF, et al. Oral administration of Simbioflora(R) (synbiotic) attenuates intestinal damage in a mouse model of 5-fluorouracil-induced mucositis. *Benef Microbes.* 2018;9(3):477-86.
 20. Yasuda M, Kato S, Yamanaka N, Iimori M, Matsumoto K, Utsumi D, et al. 5-HT(3) receptor antagonists ameliorate 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis by suppression of apoptosis in murine intestinal crypt cells. *Br J Pharmacol.* 2013;168(6):1388-400.
 21. Kline CL, Schiccitano A, Zhu J, Beachler C, Sheikh H, Harvey HA, et al. Personalized dosing via pharmacokinetic monitoring of 5-fluorouracil might reduce toxicity in early- or late-stage colorectal cancer patients treated with infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens. *Clin Colorectal Cancer.* 2014;13(2):119-26.
 22. Liu CS, Zheng YR, Zhang YF, Long XY. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia.* 2016;109:274-82.
 23. Smith CL, Geier MS, Yazbeck R, Torres DM, Butler RN, Howarth GS. Lactobacillus fermentum BR11 and fructo-oligosaccharide partially reduce jejunal inflammation in a model of intestinal mucositis in rats. *Nutr Cancer.* 2008;60(6):757-67.
 24. Mashtoub S, Tran CD, Howarth GS. Emu oil expedites small intestinal repair following 5-fluorouracil-induced mucositis in rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2013;238(11):1305-17.
 25. Liu JH, Hsieh CH, Liu CY, Chang CW, Chen YJ, Tsai TH. Anti-inflammatory effects of Radix Aucklandiae herbal preparation ameliorate intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in mice. *J Ethnopharmacol.* 2021;271:113912.
 26. Pandey MK, Sung B, Kunnumakkara AB, Sethi G, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Berberine modifies cysteine 179 of I κ B α kinase, suppresses nuclear factor- κ B-regulated antiapoptotic gene products, and potentiates apoptosis. *Cancer Res.* 2008;68(13):5370-9.
 27. Lima V, Brito GA, Cunha FQ, Reboucas CG, Falcao BA, Augusto RF, et al. Effects of the tumour necrosis factor- α inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. *Eur J Oral Sci.* 2005;113(3):210-7.
 28. Tung D, Cheung PH, Tudor G, Booth C, Saha S. In vivo effects of immunomodulators in a murine model of Fluorouracil-induced mucositis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2011;72(6):262-72.
 29. Huang L, Chiang Chiau JS, Cheng ML, Chan WT, Jiang CB, Chang SW, et al. SCID/NOD mice model for 5-FU induced intestinal mucositis: Safety and effects of probiotics as therapy. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):252-60.
 30. de Barros PAV, Rabelo Andrade ME, de Vasconcelos Generoso S, Mendes Miranda SE, Dos Reis DC, Lacerda Leocadio PC, et al. Conjugated linoleic acid prevents damage caused by intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in an experimental model. *Biomed Pharmacother.* 2018;103:1567-76.
 31. Zhang L, Jin Y, Peng J, Chen W, Lisha L, Lin J. Qingjie Fuzheng Granule attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucosal damage. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109223.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was performed in accordance with the guidelines for the care and use of laboratory animals approved by the local Ethics Committee (Decision no:693-1, Date: 14.10.2022).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: MK and SY conceived and planned this research. MK, NH, and EE conducted the experiments. MK, EŞ, and NH contributed to sample preparation. SY, ÇÇÜ and MK contributed to the interpretation of the results. SY took the lead in writing the manuscript. All authors provided critical feedback and helped shape the research, analysis and manuscript.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This study was supported by Eskisehir Osmangazi University Scientific Research Projects Commission within the scope of the project numbered 201911A106

Case Report / Olgu Sunumu

Çapraz Testis Ektopisi: Testisin Nadir Migrasyon Anomalisi
Cross Testicular Ectopia: A Rare Migration Anomaly of the Testicle

Semih Sağlık

Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye

Abstract: Cross testicular ectopia is an extremely rare congenital testicular migration anomaly in which both testes migrate to the same hemiscrotum, usually associated with inguinal hernia. Although the exact incidence is unknown, fewer than 150 cases have been reported in published studies, in contrast to undescended testis which is seen in approximately 1% of cases. In this case report, we aimed to present a cross testicular ectopia, a rare testicular migration anomaly diagnosed by preoperative ultrasonography. A 25-month-old male infant with swelling in the right inguinal region since birth was referred to our radiology unit for imaging because of the presence of an inguinal hernia on the right and failure to palpate both testes in the scrotum on physical examination. Ultrasonography performed with a linear probe with a frequency of 14 MHz showed that the scrotum was empty, both testes were observed in the middle part of the right inguinal canal and the presence of intestinal ans herniated into the canal. Early diagnosis and treatment is extremely important in these patients due to the fertility problems and risk of malignancy that may develop in the future.

Keywords: Crossed Ectopia, Testis, Ultrasonography

Özet: Çapraz testis ektopisi, her iki testisin aynı hemiskrotuma göç ettiği genellikle kasık fıtığı ile ilişkili son derece nadir görülen konjenital testis migrasyon anomalisidir. Kesin insidansı bilinmemekle beraber yaklaşık %1 oranında görülen inmemiş testisin aksine yayınlanmış çalışmalarda 150'den az vaka bildirilmiştir. Bu vaka taktiminde ameliyat öncesi ultrasonografi ile tanısı konulan oldukça nadir bir testis migrasyon anomalisi olan çapraz testis ektopisinin sunulması amaçlanmıştır. Doğumundan bu yana sağ kasık bölgesinde şişlik bulunan 25 aylık erkek bebek, fizik muayenesinde sağda inguinal herni varlığı ve skrotumda her iki testisin palpe edilememesi üzerine görüntüleme amacı ile radyoloji birimimize yönlendirildi. Hastanın 14 MHz frekansa sahip lineer prob ile yapılan ultrasonografisinde skrotumun boş olduğu, her iki testisin sağ inguinal kanal orta kesimde yerleşik olduğu ve kanala herniye bağırsak anslarının varlığı görüldü. Bu hastalarda ilerde gelişebilecek fertilité sorunları ve malignite riski nedeniyle erken tanı ve tedavi son derece önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çapraz Ektopi, Testis, Ultrasonografi

ORCID ID of the author: SS. [0000-0002-4224-9272](https://orcid.org/0000-0002-4224-9272)

Received 03.09.2023

Accepted 08.11.2023

Online published 15.11.2023

Correspondence: Semih SAĞLIK - Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye
e-mail: drsmhsclk@gmail.com

1. Giriş

Transvers testis ektopisi olarak da bilinen çapraz testis ektopisi (ÇTE), her iki testisin aynı hemiskrotuma göç ettiği genellikle kasık fitiği ile ilişkili son derece nadir görülen konjenital testis migrasyon anomalisidir (1). Kesin insidansı bilinmemekle beraber yaklaşık %1 oranında görülen inmemiş testisin aksine yayınlanmış çalışmalarda 150'den az vaka bildirilmiştir (2). Çapraz testis ektopisinin tipik görünümü aynı tarafta kasık fitiği ve karşı tarafta inmemiş testistir (3).

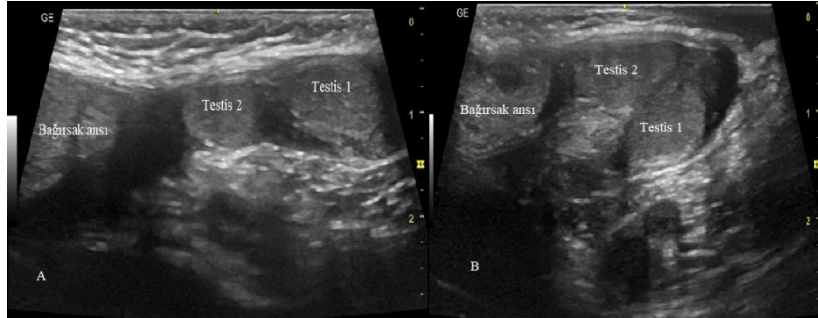
Vakaların çoğu genellikle 4 yaşından önce tanı alır ve genellikle cerrahi eksplorasyona kadar teşhis edilmez (4). Öyle ki bildirilen vakaların çoğuna ameliyat öncesinde doğru tanı konulamamıştır (3). Son zamanlarda tanı için ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya laparoskopi gibi tanısal yöntemler kullanılmaktadır (5,6). Her ne kadar kesin tanı ameliyat esnasında konulsa da görüntüleme yöntemleri diğer ilişkili anomaliler hakkında cerrahiden daha fazla bilgi verir (7).

Bu vaka takdiminde ameliyat öncesi USG ile tanısı konulan oldukça nadir bir testis

migrasyon anomalisi olan çapraz testis ektopisinin sunulması amaçlanmıştır.

2. Olgu Sunumu

Doğumundan bu yana sağ kasık bölgesinde şişlik bulunan 25 aylık erkek bebek, fizik muayenesinde sağda inguinal herni varlığı ve skrotumda her iki testisin palpe edilememesi üzerine görüntüleme amacı ile radyoloji birimimize yönlendirildi. Aile öyküsünde özellik bulunmayan bebeğin laboratuvar bulgularında herhangi bir anormallik saptanmadı. Hastanın 14 MHz frekansa sahip lineer prob ile yapılan USG'sinde skrotumun boş olduğu görüldü. Her iki inguinal bölge incelemesinde sol inguinal kanalda testis bulgusuna rastlanmadı. Sağ inguinal bölge incelemesinde ise her iki testisin inguinal kanal orta kesimde yan yana yerleşik olduğu ve kanala herniye bağırsak anslarının varlığı görüldü (Resim 1). Her iki testis boyut, şekil ve parankim ekojenitesi açısından normal görünümdeydi. Eş zamanlı yapılan genitoüriner USG'sinde başka herhangi bir anormallik saptanmadı. Çapraz testis ektopisi tanısı alan hasta cerrahi amaçlı ileri merkeze yönlendirildi.



Resim 1. A ve B: Hastanın ultrasonografi görüntüsünde her iki testisin sağ inguinal kanalda yerleştiği ve inguinal kanala herniye bağırsak anslarının varlığı görülmektedir.

3. Tartışma

İlk kez 1886 yılında von Lenhossek tarafından raporlanan çapraz testis ektopisi nadir fakat iyi bilinen bir konjenital testis anomalisidir (8). Çapraz testis ektopisi olan hastaların %2 ila %97'sinde genitoüriner sistem anomalileri eşlik edebilir. En sık görülen anomaliler

arasında persistan müllerian kanal sendromu, hermafroditizm, inguinal herni, hipospadias ve skrotal anomalilerdir (9).

Çapraz testis ektopisinin kesin etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber bazı endokrin

bozuklukların veya embriyolojik gelişim sırasında gelişen bazı lokal faktörlerin etkili olduğu öne sürülmektedir. En kabul gören teoriler arasında gelişmekte olan Wolffian kanallarının füzyonu, anormal gubernakulum, testiküler yapışıklıklar veya kalıcı Müllerian yapıların testis üzerindeki traksiyon etkisi yer almaktadır (10). Gauderer *ve ark.*, eşlik eden anomali varlığına göre çapraz testis ektopisi için bir sınıflandırma sistemi tanımlamışlardır (11). Sadece kasık fitiği eşlik ediyor ise tip 1 (%40-50), persistent veya rudimenter Müllerian kanal yapılar eşlik ediyorsa tip 2 (%30) ve müllerian kanal anomalisi dışındaki genitoüriner anormallikler eşlik ediyor ise tip 3 (%20) şeklinde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre, bizim vakamız tip 1 çapraz testis ektopi özelliklerini taşıyordu. Bu tip testis ektopisinde genellikle bir tarafta kasık fitiği ve kontralateral veya bilateral kriptorşidizm bulunur.

Çapraz testis ektopi tanısı genellikle kasık fitiği onarımı sırasında intraoperatif olarak veya nadiren radyolojik görüntüleme sırasında konur (4). Kolay erişilebilir olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle USG, özellikle çocuklarda çapraz testis ektopisi tanısında ilk başvuru görüntüleme yöntemi olmalıdır (6). Özellikle son yıllarda USG teknolojisi, testisleri komşu dokulardan ayırt etmede daha yüksek çözünürlük gücüne sahip olan yeni transdüserlerin kullanılmasıyla ilerlemiştir. USG incelemede testisler görüntülenemediğinde MRG çekilebilir (7). MRG seminal veziküllerin, spermatik vasküler yapıların, vas deferens uzunluğu ve anatomisinin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesine olanak sağlar (12). MRG'nin ulaşılabilirliğinin kolay olmaması, artefakt duyarlılığı, maliyeti ve çoğu zaman pediatrik hastalarda genel anestezi ihtiyacı en önemli dezavantajlarıdır. BT böbrek agenezisi veya malformasyon gibi ürogenital anomalileri dışlamak için kullanılabilir fakat radyasyon maruziyeti nedeniyle tercih edilen

bir yöntem değildir. Son zamanlarda tanısallaparakoskopi, tanıyı doğrulamak, eşlik eden anomali varlığını kontrol etmek, anatomiyi haritalandırmak, kord yapılarını değerlendirmek ve kesin cerrahi tedaviyi planlamak için son derece önemli hale gelmiştir (13).

Çapraz testis ektopisi hastalarında malign transformasyon riski yüksektir. İnmemiş testis zemininde seminom başta olmak üzere embriyonel karsinom, yolk sac tümörü ve teratom gibi maligniteler gelişebilir (13,14). Walsh *ve ark.* yaptıkları çalışmada, geç tanı alan veya ameliyatları 10-11 yaş sonrasına ertelenen kriptorşidizm vakalarında malignite gelişme olasılığının yaklaşık 6 kat arttığını belirtmişlerdir (15). ÇTE tedavisindeki cerrahi hedefler fertilitenin korunması ve potansiyel malign gelişim riskine karşı testisin hemiskrotuma yerleştirilmesidir. Testislerin yerleşimine ve eşlik eden batın içi bulgulara göre çeşitli cerrahi teknikler kullanılabilir. Ektopik testis yeterli vas deferens uzunluğuna sahip ise transseptal orşiopeksi, vas deferense giden damar desteğinin uzunluğu yetersiz ise transabdominal orşiopeksi önerilir. Potansiyel yaralanmaları önlemek için vas deferensin geniş diseksiyonu ve kalıcı Müllerian kanal yapılarının eksizyonundan kaçınılmalıdır (13).

4. Sonuç

Sonuç olarak tek taraflı kasık fitiği ve kriptorşidizm varlığında çapraz testis ektopisi düşünülmesi gereken tanılar arasında yer almalıdır. Bu hastalarda ilerde gelişebilecek fertilitate sorunları ve malignite riski nedeniyle erken tanı ve tedavi son derece önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Shah M, Odugoudar A, Chawla A, Hameed ZB. Transverse testicular ectopia: two rare adult cases and a review of literature. *BMJ Case Reports CP*. 2020; 13(5).
2. Jabali SS, Mohammed AA. Crossed testicular ectopia: Case report with review of literature. *Int J Surg*. 2020; 75, 189-192.
3. Akin M, Erginel B, Bilici S, Gedik Ş, Yıldız A, Karadağ ÇA, Dokucu Aİ. Crossed

- testicular ectopia: Report of six cases. Afr J Paediatr Surg. 2014; 11(3), 269-272.
4. Abokrecha A, Sayed AG, Syed H, Joueidi F, Alzaharani L. Transverse testicular ectopia: two case reports and literature review. Int J Surg. 2023; 111, 108807.
 5. Chen KC, Chu CC, Chou TY. Transverse testicular ectopia: preoperative diagnosis by ultrasonography. Pediatr Surg Int. 2000; 16, 77-79.
 6. Lam WW, Le SD, Chan KL, Chan FL, Tam PK. Transverse testicular ectopia detected by MR imaging and MR venography. Pediatr Radiol. 2002;32:126-9.
 7. Pradhan A, Panta OB, Karki DB, Gurung G. Crossed testicular ectopia. JNMA J Nepal Med Assoc. 2014; 52, 943-5.
 8. von Lenhossek MN. Ectopia testis transversa. Anta Anz. 1886;1:376.
 9. Joda AE. Five different cases of ectopic testes in children: a self-experience with literature review. World Journal of Pediatric Surgery. 2019; 2(3).
 10. Bothra JM, Shah HS, Jayaswal S, Sandlas G. Transverse Testicular Ectopia: A Rare Anomaly. J Pediatr Neonatal Care 2014;1:12
 11. Gauderer MW, Grisoni ER, Stellato TA, Ponsky JL, Izant RJ Jr. Transvers testiküler ektopya J Pediatr Surg. 1982;17:43-7.
 12. Tepeler A, Ozkuvanci U, Kezer C, Muslumanoglu AY. A rare anomaly of testicular descend: transverse testicular ectopia and review of the literature. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. 2011; 21(10), 987-989.
 13. Prakash A, Jain S, Kela M, Yadav C, Lohiya R, Maheshwari T. Transverse testicular ectopia: What surgeons must know; Insights in embryology and management. Archives of International Surgery. 2016; 6(4), 191.
 14. Abdullayev T, Korkmaz M. Transvers testicular ectopia: a case report and literature review. Int J Surg. 2019; 65, 361-364.
 15. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. J Urol. 2007;178(4).

Etik Bilgiler

Aydınlatılmış Onam: Hastaya aydınlatılmış onam formu imzalatıldığı beyan edilmiştir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: SS. Tasarım: SS. Veri Toplama veya İşleme: SS. Analiz veya Yorum: SS. Literatür Taraması: SS. Yazma: SS.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Review / Derleme

Use of Artificial Intelligence in Breast Cancer: Current Approach Meme Kanserinde Yapay Zekâ Kullanımı: Güncel Yaklaşım

Meme Kanserinde Yapay Zekâ Kullanımı: Güncel Yaklaşım

Arda Şakir Yılmaz

Yunus Emre State Hospital, Clinic of General Surgery, Eskisehir, Türkiye

Abstract: Breast cancer is one of the most common types of cancer among women worldwide and is still a major cause of death. More than 2 million women are diagnosed with breast cancer annually. Artificial intelligence has great potential in breast cancer diagnosis, treatment, and management. In addition to traditional imaging techniques, the analysis of genetic data is used by artificial intelligence in the process of breast cancer diagnosis. In addition, artificial intelligence plays an important role in treatment planning and follow-up of patients. Data analytics and extensive data integration also contribute to developments in this field. However, the audit and ethical responsibilities of artificial intelligence applications should be considered.

Keywords: Breast cancer, Artificial intelligence, Mammography, Diagnosis

Özet: Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın kanser türlerinden biridir ve hala ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Yılda 2 milyondan fazla kadına meme kanseri teşhisi konmaktadır. Yapay zekâ, meme kanseri teşhisi, tedavisi ve yönetimi konularında büyük bir potansiyele sahiptir. Geleneksel görüntüleme tekniklerinin yanı sıra genetik verilerin analizi, yapay zekâ tarafından meme kanseri teşhisi sürecinde kullanılmaktadır. Ayrıca yapay zekâ, tedavi planlaması ve hastaların takibi süreçlerinde de önemli bir rol oynamaktadır. Veri analitiği ve büyük veri entegrasyonu da bu alandaki gelişmelere katkı sağlamaktadır. Ancak yapay zekâ uygulamalarının denetim ve etik sorumlulukları göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Yapay zekâ, Mamografi, Tanı

ORCID ID of the authors: AŞY. [0000-0003-1269-0814](https://orcid.org/0000-0003-1269-0814)

Received 19.10.2023

Accepted 27.10.2023

Online published 30.10.2023

Correspondence- Arda Şakir YILMAZ- Clinic of General Surgery, Yunus Emre State Hospital, Eskisehir, Türkiye
e-mail: dr.ardayilmaz@hotmail.com

1. Introduction

Breast cancer is one of the most common types of cancer among women and is still among the leading causes of cancer-related deaths worldwide. More than 2 million women are diagnosed with breast cancer each year (1). Early diagnosis and effective treatment of breast cancer can significantly increase the survival rates of patients. Artificial intelligence (AI) has great potential in this field and makes important contributions to breast cancer diagnosis, treatment and management. Therefore, in this article, we would like to demonstrate the success of the use of artificial intelligence in breast cancer screening, diagnosis and prediction of disease severity and emphasise that it should become widespread.

2. Artificial Intelligence in Breast Cancer Diagnosis

Early diagnosis of breast cancer can improve the patient's chances of survival. When diagnosing breast cancer, the traditional approach is to examine patients using imaging techniques such as mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI). The interpretation of these images is performed by specialised radiologists. However, this process is time-consuming and may cause radiologists to work under a heavy workload.

By analysing mammography images, artificial intelligence can detect potential lesions and assess cancer risk. Deep learning algorithms can interpret mammography images more precisely and provide doctors with more accurate results. In addition, artificial intelligence can use genetic data to assess risk factors and predict disease risk.

We can identify two main ways to apply AI to breast cancer diagnosis; the first is based on image analysis and the second is based on histological data. State-of-the-art deep learning algorithms, when trained with large datasets of annotated images, allow very accurate image classification and can be easily used on histological images. In the context of breast cancer, deep learning methods can reliably assess whether the histological image indicates a normal tissue, a benign tumour, an

in-situ carcinoma or an invasive carcinoma (2).

Artificial intelligence plays an important role in breast cancer diagnosis to improve and speed up the process: It can analyse genetic data and clinical information to assess patients' risk of breast cancer. This can help create personalised screening and monitoring plans. It can quickly process large amounts of image data and reduce the workload of radiologists. In addition, algorithms can be more sensitive than humans and can sometimes detect cancer lesions in the early stages (3).

Artificial intelligence in breast cancer diagnosis offers a number of advantages, such as speeding up the diagnostic process, improving accuracy and helping expert radiologists focus on more complex cases. However, this technology also faces some challenges, such as the quality of training data, the reliability of algorithms and ethical issues. Therefore, the use of AI in medical applications should be carefully managed and supervised by medical professionals.

3. Use of Artificial Intelligence in Treatment Planning

Breast cancer treatment includes various methods such as surgery, radiotherapy, chemotherapy and targeted therapy. Artificial intelligence can be used to personalise treatment plans, taking into account the individual patient's condition. In addition, artificial intelligence can make decisions based on important data to predict treatment outcomes and minimise side effects.

Today, people die not from primary tumours but from secondary tumours, i.e. metastases, which account for 90% of tumour deaths. According to World Health Organisation (WHO) statistics, about one third of these cancer deaths could be prevented by early detection and treatment. Estimating the risk of individual aggressiveness of primary breast cancer will allow physicians to choose the best treatment strategy, limiting overtreatment and side effects that harm the patient's quality

of life. Therefore, there is an urgent need to develop more sustainable and economically affordable predictive tools for personalised therapies. This seems particularly urgent in the context of immunotherapy, which in some cases is very effective but also extremely expensive. It is clear that it is crucial to identify in advance those patients who are most likely to respond. In this respect, artificial intelligence shows great promise in achieving the goal of classifying breast cancer patients according to the aggressiveness of their specific tumours, their individual risk of metastasis and their likelihood of responding to a particular treatment (3).

Correct identification of breast cancer patients at high risk of metastasis, prophylactic treatment and close follow-up may improve the prognosis of breast cancer patients. By identifying breast cancer patients at high metastatic risk, an earlier window for treatment can potentially be created. Previous studies predicted metastasis in breast cancer patients with established mathematical models (4, 5). Currently, most models are based solely on clinical or radiographic data. However, it is known that artificial intelligence-assisted models have wide application potential (6-8).

Högberg et al. aimed to validate the performance of prognostic prediction for breast cancer through artificial intelligence and to investigate the accuracy of prediction models for metachronous metastatic disease, bone metastasis and visceral metastasis. He emphasised that these models could potentially guide screening for metachronous metastatic disease and lead to the implementation of personalised prophylactic treatment for breast cancer patients at high risk of metastatic disease (9).

4. Artificial Intelligence in Follow-up and Recovery Monitoring

Monitoring and recovery process after breast cancer treatment is important. Artificial intelligence can analyse medical images and data to follow the recovery process of patients. This can be useful for detecting complications that need to be diagnosed early and evaluating response to treatment.

5. Data Integration and Big Data Analytics

Breast cancer diagnosis and treatment processes generate large amounts of data. Artificial intelligence can effectively analyse this data and guide medical professionals to make better decisions. It can also provide a broader perspective by integrating data from different hospitals and sources.

6. Conclusion

Artificial intelligence has significant potential in the field of breast cancer diagnosis, treatment and management. This technology can improve patients' chances of survival and help medical professionals make better decisions. However, it is also critical to consider ethical responsibilities when monitoring developments in this field.

Lesions suggestive of malignancy on breast imaging can be broadly classified as soft tissue lesions, microcalcifications or a combination of these. Therefore, several AI-based detection algorithms have been developed that identify or localise these lesion types and then analyse lesion characteristics to determine the likelihood of malignancy (10). It is also important to understand how to use these AI-based decision support systems. A suitable application would be for the radiologist to first interpret the examination without the help of AI and then interpret it with the help of AI (11). Dang et al. show that mammograms classified according to BI-RADS categories are obtained with better agreement with the expert radiologist when reading with the support of artificial intelligence (12).

Histopathological analysis of breast cancer remains at the forefront of AI-clinical integration, offering new scientific value and significantly higher reliability than human assessment. With the widespread application of whole slide images in breast pathological practice, the application of AI algorithms has become increasingly popular. The integration of AI algorithms into the digital workflow makes it possible to significantly improve pathologists' efficiency and diagnostic accuracy by reducing workload (e.g. repetitive

tasks such as lymph node metastasis detection) and diagnostic errors. Some AI algorithms can provide pathologists with new tools to address the resulting pathological assessment, such as measurement of tumour-infiltrating lymphocytes, prediction of treatment response and classification of recurrence risk. Furthermore, AI algorithms can complement or replace some expensive

molecular tests such as Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, California) and genetic testing in breast pathology (13, 14).

After all, artificial intelligence will not immediately replace pathologists and radiologists, but it will certainly help health professionals in the coming years.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Aresta G, Araújo T, Kwok S, Chennamsetty SS, Safwan M, Alex V, et al. BACH: Grand challenge on breast cancer histology images. *Med Image Anal.* 2019;56:122-39.
3. La Porta CA, Zapperi S. Artificial intelligence in breast cancer diagnostics. *Cell Rep Med.* 2022;3(12):100851.
4. Gouri A, Benarba B, Dekaken A, Aoures H, Benharkat S. Prediction of Late Recurrence and Distant Metastasis in Early-stage Breast Cancer: Overview of Current and Emerging Biomarkers. *Curr Drug Targets.* 2020;21(10):1008-25.
5. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget.* 2017;8(17):27990-6.
6. Liu X, Zhang D, Liu Z, Li Z, Xie P, Sun K, et al. Deep learning radiomics-based prediction of distant metastasis in patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: A multicentre study. *EBioMedicine.* 2021;69:103442.
7. Tian L, Zhang D, Bao S, Nie P, Hao D, Liu Y, et al. Radiomics-based machine-learning method for prediction of distant metastasis from soft-tissue sarcomas. *Clin Radiol.* 2021;76(2):158.e19-.e25.
8. Liu Z, Meng X, Zhang H, Li Z, Liu J, Sun K, et al. Predicting distant metastasis and chemotherapy benefit in locally advanced rectal cancer. *Nat Commun.* 2020;11(1):4308.
9. Högberg C, Larsson S, Lång K. Anticipating artificial intelligence in mammography screening: views of Swedish breast radiologists. *BMJ Health Care Inform.* 2023;30(1).
10. Kooi T, Litjens G, van Ginneken B, Gubern-Mérida A, Sánchez CI, Mann R, et al. Large scale deep learning for computer aided detection of mammographic lesions. *Med Image Anal.* 2017;35:303-12.
11. Vedantham S, Shazeeb MS, Chiang A, Vijayaraghavan GR. Artificial Intelligence in Breast X-Ray Imaging. *Semin Ultrasound CT MR.* 2023;44(1):2-7.
12. Dang LA, Chazard E, Poncelet E, Serb T, Rusu A, Pauwels X, et al. Impact of artificial intelligence in breast cancer screening with mammography. *Breast Cancer.* 2022;29(6):967-77.
13. Liu Y, Han D, Parwani AV, Li Z. Applications of Artificial Intelligence in Breast Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147(9):1003-13.
14. Chan RC, To CKC, Cheng KCT, Yoshikazu T, Yan LLA, Tse GM. Artificial intelligence in breast cancer histopathology. *Histopathology.* 2023;82(1):198-210.

Ethics

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form has been signed by the corresponding author

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: AŞY. Concept: AŞY. Design: AŞY. Data Collection or Processing: AŞY. Analysis or Interpretation: AŞY. Literature Search: AŞY. Writing: AŞY

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Funding Sources: There is no funding/sponsorship for this study.

©Copyright 2024 by Osmangazi Tıp Dergisi - Available online at tip.ogu.edu.tr ©Telif Hakkı 2024 ESOGÜ Tıp Fakültesi - Makale metnine dergipark.org.tr/otd web sayfasından ulaşılabilir.

Derleme / Review

COVID-19 Pandemisi sonrası Choosing Wisely Kavramı ve Önemi
The Notion and Importance of Choosing Wisely in the post-COVID-19 Pandemic Era

¹Oğuz Abdullah Uyaroglu, ²Pınar Yıldız

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokrat'tan genç hekimlere 'Önce Zarar Verme' ilkesi miras kalmıştır. Günümüzde önemi ve önceliği devam eden bu ilkenin kapsamını 'Önce Zarar Verme ve Faydalı Ol' olarak genişleterek, bir yandan hasta bakımında güvenliği öne çıkarırken diğer yandan da fayda sağlayan uygulamaların seçilmesi gerekli görülmektedir. Bu bağlamda Choosing Wisely kavramı; akılcı seçimler yapılarak aşırı ve gereksiz tetkik, tanı ve tedavi süreçlerinin engellenmesini ve bu şekilde hastaya en fazla faydanın yanında en az zararın verilmesini sağlamayı amaçlamaktadır. Tüm dünyada sosyokültürel ve ekonomik yönden dengeleri değiştiren COVID-19 pandemisi ülkelerin sağlık sistemlerini yeniden gözden geçirmelerini ve uygulamalarını sağlamış, var olan kaynakların akılcı kullanılmasının ne kadar önemli olduğunu bir kez daha bizlere hatırlatmıştır. COVID-19 pandemisi sonrası dünya gündeminde iklim krizi başta olmak üzere her gün yeni krizler ortaya çıkmakta ve tüm bu sorunların yönetiminde akılcı seçimler yapılarak kaynakların etkin kullanımı öne çıkmaktadır. Bu yazıda COVID-19 pandemisi sonrası yeni dünyada kaynakların akılcı yönetimi ana başlığı ile "Choosing Wisely" kavramının özellikle sağlık sistemimizdeki önemi üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Pandemi, Akılcı Seçimler, Choosing Wisely, İklim Krizi

Abstract: Young physicians inherited the principle of 'First Do No Harm' from Hippocrates, considered the father of medicine. It is necessary to expand this principle's scope, which is also the importance and priority today, as "First Do No Harm and Be Helpful," and choose the practice that provides benefits while emphasizing safety in patient care. In this context, the "Choosing Wisely Notion" ; aims to prevent excessive and unnecessary exams, diagnosis and treatment processes by making rational choices to provide the minimum harm as well as the maximum benefit to the patient. The COVID-19 pandemic, which changed the socio-cultural and economic balances worldwide, has enabled countries to reconsider and question their health systems and reminded us once again how important it is to use existing resources rationally. It has become even more important to prevent excessive and unnecessary use of available resources by making rational choices in the post-COVID-19 pandemic World. This article will focus on the rational management of resources in the COVID-19 and post-COVID-19 pandemic, the "Choosing Wisely" campaign, its place, and its importance in the COVID-19 pandemic and post-COVID-19 pandemic World.

Keywords: COVID-19, post-COVID, Pandemic, Rational Choices, Choosing Wisely

ORCID ID of the authors: OAİ. [0000-0003-0440-2026](https://orcid.org/0000-0003-0440-2026), PY. [0000-0002-3625-9829](https://orcid.org/0000-0002-3625-9829)

Received 19.10.2023

Accepted 14.11.2023

Online published 17.11.2023

Correspondence- Oğuz Abdullah UYAROĞLU- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: oguzuyaroglu@hotmail.com

1. Tıbbi Uygulamalarda ‘Choosing Wisely’

Sağlık bilimleri alanında teknolojik gelişmelerle birlikte hasta bakımında yeni sağlık yönetim modelleri gelişse de hekimin rolü değişmemiştir. Hekim; hastayı değerlendiren ve hastanın koşullarına göre tetkik- tanı- tedavi süreçlerini yürüten kişidir. Hasta merkezli hizmet sunumunda hekimin karar verici rolü halen önceliğini ve önemini korumaktadır. Bu süreçte her hastaya özel bir bakış açısı sergilemek, bireyselleştirilmiş yönetim ve mümkün olduğunca genel yaklaşımlardan kaçınmak gerekir. Bu konuyla da ilişkili olarak 2012 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde sağlık hizmetlerindeki aşırı ve gereksiz uygulamaların engellenmesi amaçlanarak ortaya çıkan ‘Choosing Wisely’ projesi bugün için tüm dünyada önemini ortaya koymaktadır (1).

Choosing Wisely (CW); akılcı seçimler yaparak öncelikle hasta güvenliğini etkileyecek ve sağlık kaynaklarında artan tüketime bağlı israfa yol açabilecek aşırı ve gereksiz uygulamaların önlenmesine dayanır (2). 2011 yılında New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanan ‘Medicine’s ethical responsibility for health care reform-the Top Five List’ makalesinde Prof. Dr. Howard Brody, sağlık reformunda hekimlerin tıbbın uygulayıcısı olarak etik sorumluluğuna dikkat çekmiş ve sağlık harcamalarındaki israf giderlerini engellemenin yolunun aşırı ve gereksiz tüm prosedürlere odaklanmak ve onları azaltmaktan geçtiğini vurgulamıştır (3). Tüm uzmanlık derneklerinin kendi alanlarında hasta güvenliğini tehdit edebilecek ve sağlık kaynaklarındaki tükenmenin önüne geçecek uygulamaları belirlemesi ve bu uygulamaların engellenmesine yönelik düzenlemeler yapmasını önermiştir.

Sağlık kaynaklarını tüketen ve çok daha önemlisi aşırı ve gereksiz uygulamalar ile hastaya zarar verebilecek süreçlerle ilgili bu çağrıya kulak veren Amerikan İç Hastalıkları Komisyonu (ABIM; American Board of Internal Medicine) ve Kanada, Avusturalya gibi dünya genelinde pek çok ülkede birçok uzmanlık derneği kanıtlara dayalı olarak kendi alanlarında aşırı - gereksiz uygulamaları belirleyip ‘ilk beş listelerini’ oluşturdu (4). Bu listelerdeki uygulamaların hastaya fayda sunmak yerine zararı dokunabileceğini ve her

hastanın kendi özelinde çok daha kapsamlı düşünülerek karar verilmesi gerektiğini belirttiler. 2017 yılında da Avrupa İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği (EFIM; European Federation of Internal Medicine) 24 Avrupa ülkesinin de katılımı ve desteği ile ilk toplantısını yaparak ‘Choosing Wisely EFIM Project’ isimli bir proje başlattı (5). Ülkeler kendi “ ilk beş ” listelerini belirleyerek kendi ülkelerinde tıbbi uygulamalardaki paradigmalara dikkat çekmeye çalıştılar. Ana fikri ‘Less is More’ olan bu projede, hasta bakımını yönetirken yapılan tüm prosedürlerde ‘Az Çoktur’ prensibini gözden geçirmenin, gereksiz ve otomatize uygulamalardan kaçınılmasının önemi vurgulandı. Bu projenin içerisinde yer alan Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği de aynı yıl oluşturduğu çalışma grubu ile ilk beş listesini 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi’nde ilan etmiş ve konu ile ilgili eğitimlere başlamıştır (6).

Dünyada tüketim her alanda problemlili bir konu olup ülkelerin ekonomilerinde ciddi sorun teşkil etmektedir. Ancak sağlık sisteminde yarattığı sorun sadece ekonomik boyutuyla kalmamakta aynı zamanda bireysel ve toplumsal sağlıkta telafisi imkansız morbidite ve mortaliteyi de beraberinde getirmektedir. Bu açıdan bu yazının da esasını teşkil eden sağlıkta kaliteli ve yüksek değerli hasta bakımının gündelik pratiğe yansımaları ve her koşulda (pandemi koşullarında dahi) sunulabilmesinin temel koşulu sabit, genelleyici yaklaşımlardan uzak durmak, akılcı tercihler yapmak, bireysel hasta yönetmek ve aşırı - gereksiz uygulamaların önüne geçebilmektir.

Sağlıkta gereksiz ve/veya aşırı uygulamaların nedenlerine bakıldığında ilk sırada defansif tıbbi uygulamalar gelmektedir. Hekimlerin hata yapma ya da malpraktis kaygısıyla başvurdukları, hastaların hastalık kaygısının yol açtığı fazladan tetkik, tarama veya tedavi isteği defansif tıp olarak adlandırılabilir. Bunun yanında tekrarlayan hastane yatışları, tıbbi hatalar, gereksiz acil servis başvuruları, tedavi değişimleri, aşırı reçete yazılması gibi durumları sağlıkta tüketimi arttıran nedenler olarak sıralayabiliriz (7). 2012-2019 yılları arasını değerlendiren bir maliyet analizinde,

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sağlık harcamalarının dörtte birinin müdahale edilebilir olduğu ve bu giderlerin başlıcalarının tıbbi prosedürlerin karmaşıklığı, koruyucu hekimlik uygulamalarındaki açıklar, düşük değerli hasta bakımı ve aşırı kullanımlar nedeniyle meydana geldiği bildirilmiştir (8). Ülkemizde de gayrisafı milli hasıla içinde sağlık harcamalarının payı her geçen yıl artmaktadır (9).

Hekim, hasta ile ilk karşılaştığı andan itibaren tıp sanatının temel basamaklarına öncelik vermeli, anamnez, semptom sorgusu ve fizik muayeneye birlikte hastaya özgü değerlendirme sürecini uygun ve yeterli ileri tetkik ile sürdürmelidir. Hastaya göre tetkik ve ileri inceleme belirlenmelidir. Bu konunun önemi, sadece uzmanlık basamağında değil mezuniyet öncesi tıp eğitiminde de vurgulanmalı, tıp eğitimi müfredatlarında zorunlu olarak yer bulmalıdır (10). Gereksiz istenen bir tetkikin hastaya zarar verebileceği ve hatta bir başka hastaya kullanılması gereken kaynakları da eksiltebileceği unutulmamalıdır. Başka bir durumda yine gereksiz yazılmış bir reçetede hasta güvenliğini tehdit edebilecek ilaç etkileşimleri ve diğer ilaçları etkileyebilecek etkinlik sorunu olabileceği akılda tutulmalıdır. Günümüzde önüne geçilmeye çalışılan ilaç ilişkili en önemli sorunlardan biri de “antibiyotik direnci” gibi görülmektedir. Gereksiz ve uygun olmayan bir antibiyotiğin reçetelenmesinin sadece ilgili bireyi değil tüm toplumu etkileyebilecek ciddi zararlara yol açabilmesi bu duruma bir örnek olarak gösterilebilir (11).

Yaşlı nüfusun artması ve kronik hastalık yükü kişiye özgü yaklaşımları ve bireyselleştirilmiş kaliteli bakım ihtiyacını mecbur hale getirmekte (12) ve CW kavramına olan ihtiyacı gözler önüne sermektedir. Tüm ülkelerin sağlık eğitimleri ve politikalarında bu yaklaşımla hareket etmeleri, gelecek günlerde gelişebilecek zorluklarla mücadele edebilmelerini kolaylaştıracak bir fırsat sunacaktır.

2. COVID-19 Pandemisi ve sonrasında ‘Choosing Wisely’ Kavramının Önemi

Aralık 2019’ da Çin’de başlayan ve hızla tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) pandemisi mevcut kaynakların akılcı kullanılmasının ne kadar önemli olduğunu bir kez daha gözler önüne sermiştir. Pandemi döneminde tüm dünya ülkelerinde karantina önlemleri alınmış, sokağa çıkma yasakları ile sosyal hayat kısıtlanmış, toplantı ve seyahat kısıtlamaları ile de hayat adeta felce uğramıştır. Bu durum ciddi ekonomik kayıplara neden olmuş ve ekonomik yönden en güçlü devletler bile derinden sarsılmıştır (13). Şüphesiz ki bu yıkıcı etkilerin en büyüğü sağlık hizmetleri üzerine olmuştur. Yeni ve hiç bilinmeyen bir hastalıkla mücadele etmenin yarattığı korku ve endişe, çoğu kez kanıta dayalı olmayan, gereksiz ve zararlı olabilecek klinik uygulamalara yol açmıştır. İzolasyon önlemleri, kişisel koruyucu ekipmanların kullanımı, tarama ve tanı ile ilgili test protokolleri, hastane/yoğun bakım yatış endikasyonları, tedavi ve son olarak da aşılama gibi birçok konuda hem küresel hem de bölgesel farklılıklar yaşanmış, tüm bu basamaklarda zaman zaman akılcı olmayan uygulamalar gerçekleşmiştir (14). Özellikle pandeminin ilk dönemlerinde birçok ülkenin COVID-19 hastalarının bakımına yetecek yatak sayısına ve yoğun bakım kapasitesine sahip olmadığı, kişisel koruyucu ekipman ve ventilatör ihtiyaçlarını bile karşılayamadıkları görülmüştür (15). Bu da var olan kaynakları akılcı kullanmanın önemini bir kez daha hatırlatmıştır.

ABİM vakfi önderliğinde faaliyetlerine devam eden CW topluluğu pandemi dönemini; her gün yeniden değerlendirmeyi gerektiren bir süreç olarak yorumlamış ve virüsle ilgili en güncel bilgiler için Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC) önerilerinin izlenmesini önermiştir. Bununla birlikte, CW kampanyasını destekleyen tıbbi derneklerin/kuruluşların önerilerini takip etmeyi tavsiye etmiştir (16).

CW hareketinin bir parçası olan “*Choosing Wisely Canada*” kampanyası 30 Nisan 2020’de “COVID-19 önerileri” başlığı ile ilk

dördü toplum için ve geri kalan beşi klinisyenler için olan dokuz öneride bulunmuştur (17). Bu öneriler şu şekildedir;

1. *Gereksiz nedenlerden dolayı dışarı çıkmayın. Güvenli fiziksel mesafede bulunun (2 metre veya 6 adım). Ulusal ve yerel halk sağlığı otoritelerinizin rehberlerini takip edin.*
2. *Rutin kontrol (tarama amaçlı, rutin kan tekiki) veya gereksiz kontrol amaçlı, randevu almadan kendi başınıza hastaneye, kliniğe veya sağlık uzmanına gitmeyin.*
3. *Hafif COVID-19 semptomlarının değerlendirilmesi için acil servislere gitmeyin. Varsa sanal yöntemleri veya değerlendirme merkezlerini kullanın.*
4. *Kendi kendinize ilaç kullanmayın veya COVID-19'u önlemek veya tedavi etmek için kanıtlanmamış tedaviler talep etmeyin.*
5. *Telefon veya çevrimiçi ziyaretler gibi sanal araçlar mevcutsa, hastalara gereksiz hizmetleri önermeyin. Mümkünse gereksiz kontrol ve laboratuvar testlerini geciktirin.*
6. *Bakım evlerinde kalan düşükün hastaları temel bakım ve tıbbi ihtiyaçları yerinde karşılandığı sürece hastaneye göndermeyin.*
7. *Bir seferde bir ünite Eritrosit Süspansiyonu verin, daha fazlasına olan ihtiyacı yeniden değerlendirerek karar verin.*
8. *Hastanın yaşamı ile ilgili karar verecek kişiler ile bir anlaşmazlık olmadığı durumlarda mümkün ise düşükün, yaşlı hastaları entübe etmeyin.*
9. *Onaylanmış bir klinik çalışma olmadan COVID-19 hastaları için kanıtlanmamış tedavileri kullanmayın.*

EFIM *Choosing Wisely* çalışma grubu da bu önerileri kabul etmiş ve ülkemiz de olmak üzere Avrupa'daki hekimlere bu önerileri uygulamasını tavsiye etmiştir (18). Ancak pandeminin seyri, ülkelerin sağlık politikaları ve olanakları arasındaki farklılıklar bu önerilerin evrensel olmasını kısıtlamıştır. Bunun üzerine CW Kanada grubu Ocak 2021'

de bu önerilerle birlikte COVID-19 ile ilgili güncellenmiş kaynaklar ve yönergeler için ulusal veya yerel kılavuzların takip edilmesini ve uygulanmasını önermiştir (16).

Takip eden süreçte birçok kurum ve kuruluş da COVID-19 pandemisinde izolasyon, tarama ve tanı testlerinin uygun kullanımı, gereksiz tedavilerin önüne geçilmesi, uygun aşı programlarının oluşturulması gibi tanı aşamasından aşılama kadar her basamakla ilgili CW önerilerinde bulunmuştur (19-21). Bu öneriler COVID-19 dışı hastalıkların uygun şekilde yönetimini de içermektedir.

Pandemi nedeniyle neredeyse durdurulan koruyucu hekimlik uygulamaları (kanseri taraması, kardiyovasküler risk taraması), kronik hastalıkların takibi (diyabet, hipertansiyon gibi), bebek ve çocuk gelişim kontrolleri, doğum öncesi ziyaretler gibi birinci basamak sağlık hizmetlerinin yeniden uygulanmaya başlaması, bu kez pandemiden alınan dersler ile yeniden şekillendirilmeye başlanılmış, kaynakların akılcı kullanımının ne kadar önemli olduğunun farkına varılmıştır. Sık, gereksiz ve masraflı hastane başvurularının yerini uzaktan erişimle tele sağlık hizmetlerinin alması, hastaneye gelmesi gereken hastalara mevcut durumlarına göre öncelik verilerek koruyucu önlemler çerçevesinde muayenelerinin yapılması, kronik hastalıkların uzaktan, elektronik sistemlerle takip edilmesi gibi birçok öneri pandemi sonrası yeni dünya düzeninde mevcut kaynakların akılcı kullanımına yönelik çözümler bulmak için şekillendirilmiştir (22). Tüm bu öneriler gereksiz tetkiklerin ve tedavilerin önüne geçilerek, hastaya en az zarar ile en fazla yararın verilmesi ilkesine dayanan temel hekimlik felsefesinin kurallarına dayanmaktadır.

SARS-CoV-2 virusu yeni mutasyonları ile birlikte hala bir tehdit olarak dünyada yerini alsada Dünya Sağlık Örgütü 5 Mayıs 2023'te yaptığı açıklama ile COVID-19 pandemisini küresel acil halk sağlığı durumu olmaktan çıkarmıştır (23). Her ne kadar pandemi bitmiş olarak değerlendirilse de pandeminin ilk zamanlarından itibaren hastalarda görülen uzamış semptomlar hastalığın akut ve geçici bir hastalık olmadığını göstermiş ve tüm dünyadan uzamış COVID veya COVID-19 sonrası gelişen sekeller ile ilgili vaka

raporlarının da yayınlanmaya başlaması ile “ Long COVID ” terimi gerçek yaşam verileri ile tıbbi literatürde yer almıştır (24). Long COVID ile birlikte *yeni normal* hayat CW kavramının pandemi sonrası dünyada hala geçerli olduğunu gözler önüne sermektedir. Dünya COVID-19 pandemisinin yarattığı ağır ekonomik yükün altından kalkmaya çalışırken bu seferde yeni bir kriz ile karşı karşıya kalmıştır; İklim Değişikliği. Değişen iklimin sağlık üzerindeki sonuçlarını bağımsız olarak izleyen uluslararası bir işbirliği olan *Lancet Countdown 2021* yılında yayınladığı raporunda sağlığı ve iklimi tehdit eden ve giderek artan riskleri özetlemiş ve bu risklerin, özellikle gıda ve su güvensizliğine, sıcak hava dalgalarına ve bulaşıcı hastalıkların yayılmasına maruz kalan topluluklarda, birçok kişinin halihazırda karşı karşıya olduğu sağlık

tehditlerini daha da kötüleştireceğini bildirmiş ve çözüm olarak mevcut kaynakların akılcı kullanılması gerektiğini vurgulamıştır (25).

3. Sonuç

Bugün “Less is more” felsefesine hiç olmadığı kadar ihtiyacımızın olduğu aşıkardır. Pandemi sonrası dünyada mevcut kaynakların akılcı kullanılmasının ve ‘Choosing Wisely’ kavramının önemi bir kez daha öne çıkmış, dünyadaki kaynakların sonsuz olmadığı, başta sağlık alanı olmak üzere her alanda kaynakların etkin ve adil kullanılmasının gerekliliği gözler önüne serilmiştir. Bu durum aslında gelecekte yaşayacağımız yeni pandemiler, iklim krizi ve doğal afetler sonucu gelişebilecek olağanüstü durumlarda insanlığın yoklukla baş etmesine de imkan sunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Choosing Wisely. Erişim Tarihi: 23.12.2021. <https://www.choosingwisely.org/our-mission/>
2. Choosing Wisely. Unnecessary Tests and Procedures In the Health Care System Erişim Tarihi: 01.05.2014. <https://choosingwisely.org>
3. Brody H. Medicine's ethical responsibility for health care reform--the Top Five list. *N Engl J Med.* 2010;362(4):283-5.
4. Good Stewardship Working Group. The "top 5" lists in primary care: meeting the responsibility of professionalism. *Arch Intern Med.* 2011;171(15):1385-90.
5. European Federation of Internal Medicine. Erişim Tarihi: 23.12.2021. https://efim.org/system/files/downloads/cw_efim_milan_20012017.pdf
6. Yıldız P., Tanrıover MD., Unal S. Turkish Society of Internal Medicine choosing wisely Project. *Eur J Intern Med.* 2020; 76:125-126.
7. Berwick DM., Hackbarth AD. Eliminating Waste in US Health Care. *JAMA.* 2012 ;307(14):1513-6.
8. Shrank WH., Rogstad TL., Parekh N. Waste in the US Health Care System Estimated Costs and Potential for Savings. *JAMA.* 2019;322(15):1501-1509
9. Türkiye İstatistik Kurumu. Erişim Tarihi: 23.12.2021. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Saglik-Harcamalari-Istatistikleri-2020-37192>
10. Schultz MA., Doty M. Why the history and physical examination still matter. *JAAPA.* 2016;29(3):41-5.
11. World Health Organization (WHO). Erişim Tarihi: 23.12.2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
12. Vincenzo Atella V., Mortari AP., Kopinska J., Belotti F., Lapi F., Cricelli C., et al. Trends in age - related disease burden and healthcare utilization. *Aging Cell.* 2019; 18(1): e12861.
13. Nicola M., Alsafi Z., Sohrabi C., Kerwan A., Al-Jabir A., Iosifidis C., et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020;78:185-193.
14. Wolrd Health Organisation (WHO). Erişim Tarihi: 23.12.2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Country_IAR-2020.1
15. Sen-Crowe B., Sutherland M., McKenney M., Elkbuli A. A Closer Look Into Global Hospital Beds Capacity and Resource Shortages During the COVID-19 Pandemic. *J Surg Res.* 2021;260:56-63.
16. The Choosing Wisely® Campaign. COVID-19 updates. Erişim Tarihi: 23.12.2021. <https://www.choosingwisely.org/coronavirus-update/>
17. The Choosing Wisely® Campaigns. Choosing Wisely COVID-19 Recommendations. Erişim Tarihi: January 26, 2021.

- <https://choosingwiselycanada.org/perspective/cw-covid-19/>
18. EFIM. Choosing Wisely - COVID-19 Recommendations. Submitted by Aneta on 6 April 2020 - 8:47. Erişim Tarihi: 23.12.2021. <http://efim.org/working-groups/choosing-wisely-covid-19-recommendations>
 19. Cho HJ., Feldman LS., Keller S., Hoffman A., Pahwa AK., Krouss M. Choosing Wisely in the COVID-19 Era: Preventing Harm to Healthcare Workers. J Hosp Med. 2020;15(6):360-362.
 20. Choosing Wisely Australia. Pandemic guidance for clinicians. Erişim Tarihi: 23.12.2021. <https://www.choosingwisely.org.au/resources/health-professionals/choosing-wisely-australia-pandemic-guidance>
 21. The Collage of Family Physicians of Canada. Choosing Wisely Through Primary Care. Erişim tarihi: 23.12.2021.
 22. Kimberly Wintemute. Post-COVID primary care reboot? Erişim Tarihi: 07.05.2020. <https://www.cfp.ca/news/2020/05/07/5-07>
 23. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. World Health Organization. <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
 24. Prevention CfDCA. Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance 2021 (updated June 14, 2021). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-index.html>.
 25. Romanello, Marina, et al. "The 2021 report of the Lancet Countdown on health and climate change: code red for a healthy future." The Lancet 398.10311 (2021): 1619-1662.

Etik Bilgiler

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkıları: Yazarlar çalışmanın her aşamasına eşit katkı sunduğunu beyan etmiştir.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Letter to the Editor / Editöre Mektup

The Effect of Back Massage Applied to Palliative Care Patients on Sleep Quality and Pain
Palyatif Bakım Hastalarına Uygulanan Sırt Masajının Uyku Kalitesi ve Ağrıya Etkisi

Uğur Ertem

Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Bursa, Türkiye

Abstract: In this article, I would like to share my opinions about the article titled 'The Effect of Back Massage Applied to Palliative Care Patients on Sleep Quality and Pain'. In the current article, Durmaz et al. determined that there was a statistically significant increase in the patients' sleep quality and a significant decrease in their pain levels, starting from the 4th day of applying back massage to palliative care patients for 7 days. Pain may occur in patients in palliative care centers due to various reasons. In this article, I will try to contribute to the article from the perspective of a physical medicine and rehabilitation physician.

Keywords: Pain, Physiotherapy, Exercise

Özet: Bu yazımda 'Palyatif Bakım Hastalarına Uygulanan Sırt Masajının Uyku Kalitesi ve Ağrı Üzerine Etkisi' başlıklı yazı hakkındaki görüşlerimi paylaşmak istiyorum. Bu makalede Durmaz ve ark.'ları palyatif bakım hastalarına 7 gün süreyle sırt masajı uygulanmasının 4. gününden itibaren hastaların uyku kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve ağrı düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu belirlemiştir. Palyatif bakım merkezlerindeki hastalarda çeşitli nedenlerden dolayı ağrı ortaya çıkabilmektedir. Bu yazımda bir fiziksel tıp ve rehabilitasyon hekimi bakış açısıyla yazıya katkı sağlamaya çalışacağım.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, Fizyoterapi, Egzersiz

ORCID ID of the authors: UE. [0000-0003-2142-2264](https://orcid.org/0000-0003-2142-2264)

Received 07.12.2023

Accepted 02.01.2024

Online published 02.01.2024

Correspondence- Uğur ERTEM- Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Bursa, Türkiye
e-mail: ugurertem@hotmail.com

1. To the editor

In this article, I would like to share my opinions about the article titled 'The Effect of Back Massage Applied to Palliative Care Patients on Sleep Quality and Pain' (1). In the current article, Durmaz et al. determined that there was a statistically significant increase in the patients' sleep quality and a significant decrease in their pain levels, starting from the 4th day of applying back massage to palliative care patients for 7 days (1). Pain may occur in patients in palliative care centers due to various reasons. In this article, I will try to contribute to the article from the perspective of a physical medicine and rehabilitation physician.

Palliative care units are predominantly based on the traditional hospice-like model for patients with short life expectancy. Many care services, especially pain relief, are provided in these units (2). Especially end-stage malignancy patients constitute an important part of palliative care centers. Palliative rehabilitation has an important role in the treatment of people with advanced cancer by helping to improve quality of life and relieve pain, symptoms and distress. Rehabilitation and palliative care services should be considered as inseparable elements (3). Patients in need of palliative care experience a high rate of difficult-to-control symptoms such as pain, fatigue, anxiety and depression (4). From this perspective, symptoms, especially pain, need to be controlled in order to increase the quality of life of patients in palliative care centers. Durmaz et al. determined the positive effects of back massage applied to palliative care patients on sleep quality and pain (1). But it is clear that

massage alone is not enough to reduce pain. In addition, we can say that combining exercise and physiotherapy practices will be more effective. In reviews of palliative rehabilitation, there is a growing body of evidence that exercise and rehabilitation practices improve patients' quality of life and symptoms such as pain and anxiety (5). In a study, the effect of the physiotherapy program applied to palliative care patients on the patients' functional independence and quality of life was examined. As a result of the study, it was determined that the quality of life in the physiotherapy group was better than standard care group. In addition, in the same study, it was determined that physiotherapy group experienced less pain and fatigue (6). In a retrospective study by Montagnini et al. investigating the use of physical therapy in the palliative care unit, it was determined that physical therapy practices were not common in the palliative care unit. Apart from this, it was determined that 56% of the patients who received physical therapy benefited (7).

Durmaz et al.'s study makes a significant contribution to the literature in terms of showing the effect of back massage applied to palliative care patients (1). As stated in the literature, the quality of life of palliative care patients is negatively affected and symptoms such as pain and fatigue are observed. If we look at the current study from this perspective, it is clear that physical therapy methods applied to patients in addition to massage can reduce the patient's pain and increase the quality of life. Therefore, I think that physical therapy practices should be included in future studies.

REFERENCES

1. Durmaz H, Pamuk Cebeci S. The Effect of Back Massage Applied to Palliative Care Patients on Sleep Quality and Pain 2023;45(6):963-77.
2. Mercadante S, Bruera E. Acute palliative care units: characteristics, activities and outcomes - scoping review. *BMJ Support Palliat Care*. 2023;13(4):386-92.
3. Rezende G, Gomes-Ferraz CA, Bacon IGFI, Rodrigues do Prado De Carlo MM. The importance of a continuum of rehabilitation from diagnosis of advanced cancer to palliative care. *Disabil Rehabil*. 2023 ;45(24):3978-88.
4. Gomes-Ferraz CA, Rezende G, Fagundes AA, Rodrigues do Prado De Carlo MM. Assessment of total pain in people in oncologic palliative care: integrative literature review. *Palliat Care Soc Pract*. 2022 Sep 22;16:26323524221125244.
5. Javier NSC, Montagnini ML. Rehabilitation of the hospice and palliative care patient. *J Palliat Med*. 2011 ;14(5):638-48.

6. Laakso EL, McAullffe AJ, Cantlay A. The impact of physiotherapy intervention on functional independence and quality of life in palliative patients. *Cancer Forum* 2003;27(1):15-20.
7. Montagnini M, Lodhi M, Born W. The utilization of physical therapy in a palliative care unit. *J Palliat Med.* 2003 ;6(1):11-7.

Ethics

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Medical Practices: UE, Concept: UE. Design: UE.. Data Collection or Processing: UE.. Analysis or Interpretation: UE.. Literature Search: UE.. Writing: UE.

Conflict of Interest: The author of this paper have no conflicts of interest, including specific financial interests, relationships, and/or affiliations relevant to the subject matter or materials included.