



**KAHRAMANMARAŞ  
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

Cilt / Volume: 18  
Sayı / Number: 3  
e-ISSN: 2547-9598

**2023**

**KSU MEDICAL JOURNAL**





<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ksutfd/board>



**Dergi Sahibi**  
Prof. Dr. Alptekin YASIM

**Yayın Kurulu**  
**Baş Editör**  
Doç. Dr. Tuba Tülay KOCA  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

**Editörler**  
Prof. Dr. Dilek TÜZÜN  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç. Dr. Selçuk NAZİK  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç. Dr. Mahmut ARSLAN  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç. Dr. Aslı YAYLALI  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç. Dr. Raziye Şule GÜMÜŞTAKIM  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç. Dr. Selma URFALIOĞLU  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç. Dr. Celal KUŞ  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Doç. Dr. Erhan KAYA  
(KSÜ Tıp Fakültesi)  
Dr. Öğretim Üyesi Burcu AKKÖK  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

**Yabancı Dil Editörü**  
Doç. Dr. Tuba Tülay KOCA  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

**İstatistik Editörü**  
Doç. Dr. Adem DOĞANER  
(KSÜ Tıp Fakültesi)

**Sekreter**  
Mustafa TÜRKER

**Yazışma Adresi**  
KSÜ Tıp Fakültesi  
Dekanlık Dergi Editörlüğü  
46100 Kahramanmaraş

**Mail**  
tkoca@ksu.edu.tr  
Tel: 0344 300 34 08  
Faks: 0344 300 34 09

# DERGİ DANIŞMA

## Kurulu

Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Perihan ÖZTÜRK	(Kahramanmaraş)
Sena ULU	(İstanbul)
İsmail KOÇYİĞİT	(Kayseri)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Özgür ÖZMEN	(Erzurum)
Behice KURTARAN	(Adana)
Mehmet BOŞNAK	(Kahramanmaraş)
Şeyda ÇANKAYA	(Alanya)
Cengiz DİLBER	(Kahramanmaraş)
Mehmet Muhittin YALÇIN	(Ankara)
Salih TAŞKIN	(Ankara)
Kenan TOPAL	(Adana)
Mehmet BEKEREÇİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Alanya)
Erhan TATAR	(İzmir)
Deniz Cemgil ARIKAN	(Kahramanmaraş)
Sibel EYİĞÖR	(İzmir)
Fatih TEMİZ	(Kahramanmaraş)
Fatma Özlem ORHAN	(Kahramanmaraş)
Osman CELBİŞ	(Malatya)
Juan Jesus CARRERO	(İsveç)
Jamal MUSAYEV	(Azerbaycan)
Prem CHARLES	(Hindistan)
Anar İBRAHİMOV	(Azerbaycan)
Müşfiq ORUCOV	(Azerbaycan)
Evren KOCABAŞ ARGON	(ABD)
Nazan GURU NAİDU	(İngiltere)
Subramaniam GURU NAİDU	(İngiltere)
Soe Moe AUNG	(Nijerya)
Morsi ABDALLAH	(Danimarka)

## AMAÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup, tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar

## KAPSAM

Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup, ulusal ve uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Derginin yayın prensipleri, bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine dayanmaktadır. Yayın Kurulu, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE) ve Yayın Etik İlkeleri Komisyonu (COPE) ilkeleri çerçevesinde çalışır.

Yayın aşamasında ve kabul sonrasında yazarlardan hiçbir ücret talep edilmemektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir (Mart, Temmuz, Kasım) bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

## AIM

KSU Medical Journal is a scientific journal which aims to publish original articles, case reports and reviews on different fields of medicine.

## SCOPE

KSU Medical Journal is the official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine and aims to reach all national and international medical institutions and staff. It has the highest ethical and scientific standards and has no commercial concerns in publishing manuscript. The publication principles of the journal are based on the principles of independent, peer-review and double-blinded refereeing. Editorial Board of the KSU Medical Journal complies with the criteria of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), and Committee on Publication Ethics (COPE).

No fee is requested from the authors at the publishing stage and after acceptance. Journal is published every 4 months (March, July, December), 3 times a year. The publication language of the journal is Turkish and English.

## YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmamış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

## BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

## ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygunluk (Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Web sayfası erişim adresi: [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

## PUBLICATION GUIDELINES

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

## SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

## ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving “Human beings” conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Material And Methods section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that Informed Consent was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and indicating approval by the institutional ethical review board. If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

## **İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir

## **YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME**

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.org/dergi](http://www.tdk.org/dergi) adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

## **MAKALE GÖNDERMEK İÇİN**

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

## **YAYIN HAKKI**

1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

## **STATISTICAL EVALUATION**

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts

## **EVALUATION OF THE WRITING LANGUAGE**

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules

## **FOR SUBMITTING AN ARTICLE**

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial Office <http://dergipark.gov.tr/ksutfd>. Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

## **COPYRIGHT STATEMENT**

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).



## YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

**Orijinal Araştırma:** Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

### **Yapısı:**

Özet: Ortalama 200-250 kelimeden oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

### **Derleme:**

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

### **Yapısı:**

Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

**Olgu Sunumu:** Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

### **Yapısı:**

Özet (ortalama 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

Giriş

Olgu Sunumu

Tartışma

Kaynaklar

## CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

**Original Research Articles:** Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

### **Content:**

Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

**Review Articles:** The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

### **Content:**

Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Titles on related topics

References

**Case Reports:** A unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

### **Content:**

Abstract (average 200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Introduction

Case report

Discussion

References

## YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşığıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

## KISALTMALAR

Kelimenin ilk geçtiğı yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özetle ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

## ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiğı yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir.

Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir

Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

## MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in computers with Microsoft Word.

## ABBREVIATIONS

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH...)

## FIGURES, PICTURES, TABLES AND GRAPHICS

All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.

Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.

Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.

For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.

Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast.

## BAŞLIK SAYFASI

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

## ÖZETLER

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

## ANAHTAR KELİMELER

- En az 3 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MeSH)”e uygun olarak verilmelidir (Bkz: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).
- Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından “<http://www.bilimterimleri.com/>” adresini ziyaret edebilirler.

## TEŞEKKÜR

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/ Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

## KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda “ve ark.” eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no’su belirtilmelidir.

Örnek: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):169-172.

## TITLE PAGE

A concise, informative title and short title (English and Turkish), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

## ABSTRACT

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

## KEYWORDS

- They should be minimally three, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” (Look: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).

## ACKNOWLEDGEMENTS

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

## REFERENCES

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, doublespaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):169-172.

**Kitap için;**

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

**Türkçe kitaplar için;**

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2003. p.9-16.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için; Yazar(-lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

**Türkçe kitaplar için;**

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

**İletişim:**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

**Format for books;**

Initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

**Example;**

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Format for books of which the editor and author are the same person; Initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

**Example;**

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

**Communication:**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

# İÇİNDEKİLER

## Contents

Yıl / Year: 2023  
Cilt / Volume: 18  
Sayı / Number: 3

### Araştırma Makaleleri (Research Articles)

- 1.**  
Sayfa
- Evaluation of Radiation Exposure in Pediatric Cranial Trauma Patients**
- Çocuk Kraniyal Travma Hastalarında Radyasyon Maruziyetinin Değerlendirilmesi*
- Kamil DOĞAN, Adil DOĞAN,  
Seda Nida KARAKUCUK,  
Hakan HAKKOYMAZ, Sukru GUNGOR
- 7.**  
Sayfa
- Evaluation of Corneal Changes in Uveitic Patients by Non-Contact Specular Microscopy: A Retrospective Study**
- Üveitik Hastalarda Korneal Değişikliklerin Non-Kontakt Speküler Mikroskopi ile Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma*
- Abdullah BEYOGLU,  
Banu TURGUT OZTURK, Ali MESEN,  
Yalcin KARAKUCUK
- 13.**  
Sayfa
- A Simple MRI-Based Visual Guide To Differentiate Alzheimer's Disease From Mild Cognitive Impairment**
- Alzheimer Hastalığını Hafif Bilişsel Bozukluktan Ayırmak İçin Basit Bir MRI-Tabanlı Görsel Kılavuz*
- Seyda CANKAYA
- 17.**  
Sayfa
- Çocukluk Çağı Kan ve Kan Ürünü Transfüzyonu Yapılan Hastaların Özellikleri, Transfüzyon Sıklığı, Eşik Değerleri ve Mortalite ile İlişkisi**
- Features, Transfusion Frequency, Threshold Values, The Mortality Relationship of Patients With Childhood-Age Blood and Blood Product Transfusion*
- Özge ÖZDEMİR, Can ACIPAYAM,  
Murat ARAL, Sedef TERZİOĞLU ÖZTÜRK
- 22.**  
Sayfa
- Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tez Konularının Değerlendirilmesi**
- Evaluation of Master's Thesis Topics of The Faculty of Medicine Department of Anatomy*
- Mehmet DEMİR, Sibel ATEŞOĞLU  
KARABAŞ, Fatma Beyzanur SUBAŞI,  
Atila YOLDAŞ
- 29.**  
Sayfa
- Relationship Between Obesity with Galanin and Vaspin Levels**
- Obezitenin Galanin ve Vaspin Düzeyleri ile İlişkisi*
- Murat TAKMET, Dilek TUZUN,  
Murat SAHIN, Adem DOGANER,  
Metin KILINC

37.

Sayfa

**Management of Intussusception: Follow-up or Reduction?**

*İnvajinasyonda Tedavi Yaklaşımı: Takip mi, Cerrahi mi?*

Omer KATI, Sukru GUNGOR,  
Yasar KANDUR, Ahmet Gokhan GULER

41.

Sayfa

**Yanık Merkezinde Tedavisi Yapılan Elektrik Yanıklı Hastaların Kronik Yaraya Dönüşümünün Değerlendirilmesi**

*Evaluation of the Transformation of Electrical Burn Patients Treated at the Burn Center into Chronic Wounds*

Zeynep Irmak KAYA, Bülent Çağlar BİLGİN

47.

Sayfa

**Pre-Treatment Serum Complement 3 Levels And Rituximab Response In Idiopathic Membranous Nephropathy**

*İdiopatik Membranöz Nefropatide Tedavi Öncesi Serum Kompleman 3 Seviyesi ve Rituksimab Yanıtı*

Engin ONAN, Dilek TORUN,  
Ruya KOZANOGLU,  
Hasan MICOZKADIOGLU

51.

Sayfa

**Status of Hepatitis B Virus Serological In Patients With Multipl Sclerosis Using Ocrelizumab**

*Ocrelizumab Kullanan Multipl Skleroz Hastalarında Hepatit B Virüsü Serolojisi*

Yılmaz INANC, Selcuk NAZIK

55.

Sayfa

**Miadında Gebelerde Membran Stripping Yönteminin Gebelik Süresine Etkisi**

*Membrane Stripping Method's Effect on Pregnancy Period for Term Pregnants*

Fatih ADANACIOĞLU, Kadir GÜZİN

62.

Sayfa

**Anesthesiologist View on Endovascular Aortic Aneurysm Repair; A Single Center Retrospective Study**

*Endovasküler Aort Anevrizması Onarım Cerrahilerine Anestezist Bakışı; Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma*

Gamze ERTAS, Hamiyet Senol CAKMAK,  
Sevda AKDENİZ, Ebru POLAT, Ilker  
Hasan KARAL, Serkan TULGAR

69.

Sayfa

**COVID-19 Tanısı Alıp Yoğun Bakımda Takip Edilen Sürekli Renal Replasman Tedavisi İhtiyacı Olan Hastaların APACHE-II ve SOFA Skoru ile Değerlendirilmesi**

*Evaluation of Patients Diagnosed with COVID-19 and Followed up in Intensive Care Unit Requiring Continuous Renal Replacement Therapy Using APACHE-II and SOFA Scores*

İrem AKIN ŞEN, Şenol ARSLAN, Cem ŞEN

78.

Sayfa

**Knowledge, Attitudes, and Behaviors of Medical School Students about Human Papilloma Virus (HPV) And HPV Vaccine**

*Tıp Fakültesi Öğrencilerinin İnsan Papilloma Virüsü (HPV) ve HPV Aşısı Hakkındaki Bilgi, Tutum ve Davranışları*

Seher KARAHAN, Ezgi AGADAYI,  
Mehmet Mert KOC, Bilgehan YAVUZ,  
Zeynep Irem YILDIZ, Ilgın ECE, Selin  
KARAPINAR, Melih OZELLI

86.

Sayfa

**Levels of Serum and Urine Catecholaminergic and Apelinergic System Members in Acute Ischemic Stroke Patients**

*Akut İskemik İnme Hastalarında Serum ve İdrar Katekolaminerjik ve Apelinerjik Sistem Üyelerinin Düzeyleri*

Ozlem GULER, Cemile Buket TUGAN  
YILDIZ, Hakan HAKKOYMAZ, Suleyman  
AYDIN, Meltem YARDIM

95.

Sayfa

**HIV ile Enfekte Bireylerde Sifilis Koenfeksiyonu**

*Syphilis Co-infection in HIV-Infected Individuals*

Ahmet ŞAHİN, Selda ASLAN,  
Esin DOĞANTEKİN, Akif DOĞANTEKİN

## Derleme (Review)

99.

### Sarkopeni'ye Genel Bakış ve İlişkili Faktörler

Sayfa

*Overview of Sarcopenia and Related Factors*

Tuba Tülay KOCA,  
Cemile Buket TUGAN YILDIZ

105.

### Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease Patients

Sayfa

*Parkinson Hastalarında Nöropsikiyatrik Semptomlar*

Tugba KAYA, Buket Tugan YILDIZ

110.

### SARS-CoV-2 Hangi Dokularda Patolojiye Neden Oluyor?

Sayfa

*In Which Tissues Does SARS-CoV-2 Cause Pathology?*

Müzeyyen İZMİRLİ

## Olgu Sunumu (Case Report)

117.

### Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERCP) Uygulanan Koledokolitiazis Hastası ve Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu

Sayfa

*Choledocholithiasis Patient Applied to Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography (ERCP) and Nursing Care: A Case Report*

Servet KALYONCU, Özlem CEYHAN

# Evaluation of Radiation Exposure in Pediatric Cranial Trauma Patients

## Çocuk Kraniyal Travma Hastalarında Radyasyon Maruziyetinin Değerlendirilmesi

Kamil DOĞAN<sup>1</sup>, Adil DOĞAN<sup>1</sup>, Seda Nida KARAKUCUK<sup>1</sup>, Hakan HAKKOYMAZ<sup>2</sup>, Sukru GUNGOR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Kahramanmaraş, Turkey.

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kahramanmaraş, Turkey.

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Kahramanmaraş, Turkey.

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, acil servislere minör kafa travması ile başvuran çocuklarda kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarının radyasyon maruziyetini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Minör kafa travması nedeniyle acil serviste BT çekilen 1199 hastanın radyasyon dozu hesap edilmiştir.

**Bulgular:** Beyin BT çekilen 0-5 yaş arası çocuklarda 5-16 yaş arası çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek dozda radyasyona maruz kaldıklarını tespit ettik ( $p<0.001$ ). Servikal BT ve abdominal BT çekilen çocuk hastalarda yaş gruplarına göre radyasyon maruziyetleri arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla  $p=0.838$ ,  $p=0.106$ ). Toraks BT çekilen çocuk hastalarda 10-16 yaş arası çocuklarda 0-1 yaş arası çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek dozda radyasyona maruz kaldıkları tespit edildi ( $p=0.001$ ).

**Sonuç:** Acil servise kafa travması ile gelen çocuklarda kraniyal BT kullanımının klinik gözlem ve iyonizan radyasyonun olumsuz etkileri konusunda hasta - yakınlarının bilgilendirilmesi ile ve istem yapan doktorların eğitimi ile azaltılabileceğini öneriyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Bilgisayarlı tomografi, Çocuklar, Kafa travması, Radyasyon dozu, Radyasyon maruziyeti

### Abstract

**Objective:** The present study aims to evaluate radiation exposure in cranial computed tomography (CT) scans of children who were admitted to an emergency service due to minor cranial trauma.

**Materials and Methods:** Radiation exposure doses of 1199 patients with CT scans due to minor cranial trauma in an emergency service were calculated.

**Results:** It was found that children aged 0 to 5 were exposed to a significantly higher radiation dose compared to those aged 5 to 16. ( $p<0.001$ ). However, no significant differences were observed among children with cervical and abdominal CT scans in terms of their age groups ( $p=0.838$  and  $p=0.106$ , respectively). Finally, it was observed that among children with thorax CT scans, those aged 10 to 16 were exposed to a significantly higher radiation dose compared to those aged 0 to 1. ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** We suggest that the use of cranial CT scan in children admitted to an emergency service due to cranial trauma can be reduced by clinical monitoring, informing the patient and parents about negative effects of ionizing radiation and training physicians about CT scan orders.

**Keywords:** Computed tomography, Children, Cranial trauma, Radiation dose, Radiation exposure

**Correspondence:** Kamil DOĞAN Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Phone:** +905055941393 **e-mail:** dr.kamil.dogan@gmail.com

**ORCID No (respectively):** 0000-0002- 8558-6295, 0000-0002-2501-1852, 0000-0002-3789-6571, 0000-0002-8568-8283, 0000-0002-0433-5970

**Submission date:** 18.11.2022

**Acceptance date:** 26.12.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1206132



## INTRODUCTION

Every year, 185 in 100.000 people are admitted to an emergency service due to minor cranial trauma. Cranial traumas are one of the leading causes of morbidity and mortality among children age groups (1,2). Since Computed Tomography (CT) takes a relatively short time and is a reliable diagnosis method, it is frequently used in emergency services in the diagnosis of patients suffering from cranial traumas (3,4). Given that children are more sensitive to radiation compared to adults, such medical practices are likely to result in serious health problems (4,5). One of the most visible effects of radiation exposure is that it contributes to the likelihood of cancer development. It was reported that radiation exposure at an early age may increase risk of cancer at a higher level when compared to adulthood (6).

Cranial CT is a widely used imaging method for cranial traumas. However, the use of CT scans in pediatric cranial traumas have been controversial until today.

As the rate of negative CT scans varies between 83% and 97% in minor cranial traumas, the rate of patients with positive CT scan diagnosis which requires brain surgery is less than 1% (6, 7). It is understood from the literature that there is unnecessary ionizing radiation exposure. The main objective of the present study is to evaluate radiation exposure doses in pediatric cranial CT scans for minor cranial traumas in an emergency service and thus contribute to CT scan order criteria.

## MATERIALS AND METHODS

The present study was approved by the local ethical committee in session 29/08/2018 with the protocol number 07. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

## Study Design

1199 patients who were admitted to our pediatric emergency service due to minor cranial trauma and underwent cranial CT scan in accordance with PECARN criteria between January 2018 and January 2019 were included in the present study. The average age of the patients was  $6.87 \pm 4.57$  (0.08-16). 408 (34%) patients were female, while 791 (66%) of them were male. All 1199 patients underwent cranial CT scan. In addition, the number of patients with a cervical CT, thorax CT or an abdominal CT scan was 335, 209 and 176, respectively.

Each patient's radiation dose value was calculated for each CT scan. The formula  $DLP \times k = mSv$  was used for radiation exposure calculation (8). Because  $k$  value in this equation differed among different anatomical regions and age groups (Table 1) (8), the patients were divided into four different groups: Group A (aged 0 to 1), Group B (aged 1 to 5), Group C (aged 5 to 10) and Group D (aged 10 to 16).

Brain CT was applied using a 16-detector-array CT device (Alexion, Toshiba Medical Systems, Nasu, Japan) with a tube voltage of 80 to 120 kVp and a current of 200 mAs. The slice thickness was 3 mm, reconstruction increment was 1.5 mm, and volume CT dose index was 53.10–68.50 mGy.

CT scan symptoms of the patients were classified as follows:

1. No radiological symptoms
2. Cranial injury
3. Extremity fracture
4. Abdominal solid organ injury
5. Thoracic injury
6. Spinal injury

Cranial injury symptoms in the list above were divided into seven different sub-categories as follows:

**Table 1. Changing  $k$  values in radiation dose calculation for different age groups and regions of the body**

Region of Body	$k$ (mSv mGy <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )				
	0 year old	1 year old	5 year old	10 year old	Adult
Head and neck	0.013	0.0085	0.0057	0.0042	0.0031
Head	0.011	0.0067	0.0040	0.0032	0.0021
Neck	0.017	0.012	0.011	0.0079	0.0059
Chest	0.039	0.026	0.018	0.013	0.014
Abdomen-pelvis	0.049	0.030	0.020	0.015	0.015
Trunk	0.044	0.028	0.019	0.014	0.015

- 2;1-Contusion
- 2;2-Subdural hematoma
- 2;3-Epidural hematoma
- 2;4-Subarachnoid hemorrhage
- 2;5-Skull fracture
- 2;6-Soft tissue trauma
- 2;7-Multiple injury

Soft tissue trauma was included in a separate sub-category (2;6) on its own. It was included in skull fracture sub-category (2;5) if skull fracture was present without any intracranial symptoms, regardless of the presence of soft tissue components. When only a single intracranial symptom, i.e. contusion, subdural hematoma, epidural hematoma and subarachnoid hemorrhage, was present, each of them was included in its own sub-category. However, it was included in multiple injury sub-category (2;7) in the presence of two or more intracranial symptoms.

### Exclude Criteria

Apart from patients with CT scans due to minor cranial trauma, the patients who underwent a CT scan due to another trauma or other reasons were not included in the present study. In addition, patients aged over 16 were also excluded.

### Statistical Analysis

Statistical studies were conducted using Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS Inc, Chicago) 22 package program. Variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, number (n), and percentage (%). Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate whether numerical variables were normally distributed. A Chi-square test was used to compare categorical variables. Student's t-test or one-way analysis of variance (ANOVA) was used for normally distributed parameters. Mann Whitney U-test or Kruskal Wallis test was used for non-normally distributed parameters. When significant differences were observed between more than two groups according to post hoc analysis using Scheffe's method to determine the differences between the groups.

The present study was approved by the Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Medical Research, local ethical committee in session 29/08/2018 with the protocol number 07.

## RESULTS

Following the exclusion criteria, the number of patients who were admitted to our emergency service due to minor cranial trauma and underwent cranial CT scan in accordance with PECARN criteria was 1199, and their ratio to all patients with minor cranial trauma was 28.9%. The patients without any cranial CT scans were discharged after a direct radiographic evaluation and monitoring.

**The distribution of the patients in different age groups (Table 2):** There were 150 patients (12.5%) in Group A (aged 0 to 1), 351 patients (29.3%) in Group B (aged 1 to 5), 347 patients (28.9%) in Group C (aged 5 to 10), and 351 patients (29.3%) in Group D (aged 10 to 16).

**The distribution of the patients' CT scan symptoms in different age groups (Table 3):** When the patients' pathological radiology symptoms are analyzed in terms of their age groups, it can be observed that the rate of absence of pathological symptoms (915 patients, 76.3%) was significantly higher in all age groups ( $p=0.019$ ). Cranial injury was the most frequent form of cranial traumas.

**The distribution of the cranial trauma symptoms in CT scans in all age groups (Table 4):** When the patients' cranial traumas were analyzed in terms of their age groups, no significant differences were found among their age groups in terms of their types of cranial trauma ( $p=0.069$ ). However, the most frequent cranial trauma diagnoses were soft tissue trauma and skull fracture. The age group with the most frequent rate of cranial trauma was 5 to 10.

**The patients' radiation exposure rates in terms of their age groups and CT scan regions (Table 5):** It was demonstrated in the present study that children with cranial CT scan aged between 5 and 10 were exposed to a higher radiation dose compared to those aged between

**Table 2. The distribution of the patients in different age groups**

Group	A	B	C	D
Age group (years)	0-1	1-5	5-10	10-16
Number of patients	150	351	347	351
%	12.5	29.3	28.9	29.3

**Table 3. The distribution of the patients' CT scan symptoms in different age groups**

Pathological symptom (N-%)	Age Groups					P
	A (N-%)	B (N-%)	C (N-%)	D (N-%)		
No findings (915) (76.3)	118-78.7	285-81.2	246-70.9	269-76.6		0.019
Cranial injury (235) (19.5)	30-20	58-16.6	88-25.4	269-76.6		
Extremity fracture (27) (2.2)	2-1.3	5-1.4	9-2.6	11-3.2		
Solid organ injury (11) (0.9)	0-0	1-0.3	3-0.9	7-2		
Thorax injury (5) (0.4)	0-0	2-0.6	0-0	3-0.9		
Spinal injury (3) (0.2)	0-0	0-0	1-0.3	2-0.6		

Statistics: Crosstab, chi-square test

Abbreviations: CT: Computed tomography

**Table 4. The distribution of the cranial trauma symptoms in CT scans in all age groups**

Cranial Injury (N-%)	Age Groups					p
	A (N-%)	B (N-%)	C (N-%)	D (N-%)		
Contusion (6) (0.2)	0-0	0-0	4-4.5	2-3.4		0.069
Subdural hematoma (2) (0.8)	1-3.4	0-0	0-0	1-1.7		
Epidural hematoma (2) (0.8)	0-0	0-0	1-1.1	1-1.7		
Subarachnoid hemorrhage (0) (0)	0-0	0-0	0-0	0-0		
Skull fracture (57) (24.2)	10-34.5	17-29.3	13-14.8	17-28.8		
STT (137) (58.2)	12-41.4	34-58.6	63-71.6	28-47.5		
Multiple injury (30) (12.7)	6-20.7	7-12.1	7-8	10-16.9		

Statistics: Crosstab, chi-square test

Abbreviations: STT: Soft tissue trauma

**Table 5. The patients' radiation exposure rates in terms of their age groups and CT scan regions**

CT scan region (N-%)	Age groups					p
	A Mean±SD	B Mean±SD	C Mean±SD	D Mean±SD		
Cranial (1199) (100)	4.07±0.95	3.85±1.04	3.22±1.18	3.12±1.45		<0.001
Cervical (335) (27.9)	0.45±0.29	0.44±0.44	0.42±0.26	0.41±0.16		0.838
Thorax (209) (17.4)	1.47±0.78	1.72±0.84	1.78±0.61	2.12±0.80		0.001
Abdominal (176) (14.6)	2.19±1.03	3.47±1.82	3.74±1.01	3.55±1.28		0.106

Statistics: One Way ANOVA, Post Hoc Tests

Abbreviations: CT: Computed tomography

SD: Standard deviation

5 and 16 ( $p < 0.001$ ). On the other hand, there were no significant differences among radiation exposure doses in children with cervical and abdominal CT scans in terms of their age groups ( $p = 0.838$  and  $p = 0.106$ , respectively). Finally, it was observed that children with thorax CT scan aged between 10 and 16 were exposed to a higher radiation dose compared to those aged between 0 and 1 ( $p = 0.001$ ).

## DISCUSSION

One of the most common imaging techniques for pediatric cranial trauma patients in an emergency service is CT (9). However, no symptoms are found in relation to minor cranial trauma as far as 83% to 97% of these CT scans are concerned (5, 7). Similar to the findings in the existing literature, no symptoms were observed in 76.3% of CT scans in the present study. In addition, the most frequent diagnosis in the patients with CT scan was soft tissue trauma in the present study. More than half of the patients with CT scan symptoms were outpatients, which points to an unnecessary use of CT scan and, unsurprisingly, unnecessary radiation exposure.

Radiation exposure leads to a higher risk of cancer, respiratory tract diseases, heart diseases and paralysis. The risk of cancer is attributed to a higher radiation dose, while children, women and pregnant women may face a risk of cancer even in lower doses (10, 11). There are many studies emphasizing the relationship between radiation doses and risk of cancer in the current literature. A study at University of Oxford reported that a radiation exposure dose of 10 to 20 mSv may increase risk of cancer in children aged between 0 and 15 by 40% (10- 12). In the present study, the radiation exposure dose resulting from a cranial CT scan was nearly 3 to 4 mSv.

In the light of the findings and discussion above (mostly risky CT scans with no visible symptoms), it is of vital importance to re-evaluate CT scan order criteria. There is no international consensus on the management pediatric cranial traumas. Various international hospitals and trauma centers often rely on different guidelines to manage their pediatric cranial trauma patients (13). Among these are US-based Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN), UK-based algorithm for the prediction of important clinical events in children's head injuries (CHALICE) and Canadian Assessment of Tomography for Childhood Head Injury (CATCH) (14-16). The most widely used guideline in the world is PECARN, which is also acknowledged by our emergency service unit. Nevertheless, these criteria pose some problems in terms of

universality such as different patient populations, availability of different fundamental sources and a different understanding of injury mechanism and injury severity (17).

Another subjective factor which can disrupt the universality of these criteria is the parents' approach. In general, parents are asked to answer some questions regarding their child's post-trauma condition, which is particularly important in younger children. The responses to this question are among CT indication criteria. It must be still noted that parents may be overwhelmed by their emotions when their child is under medical risk. In this respect, they may assume that any non-invasive procedures may contribute to the final diagnosis positively. However, radiological procedures do not usually involve invasive content, and thus the parents may urge the physician to include radiological procedures in the medical examination process. These subjective opinions will eventually decrease the objectivity of a medical diagnosis. It was observed in some studies that cranial CT scan orders dropped by 50% when the patient's relatives were informed about ionizing radiation (18, 19). As a result, some brief information about the findings of the present study prior to a CT scan may help a child's parents take a more objective decision.

Another point which cannot be associated with universality principle is a physician's level of knowledge in an emergency service. It must be questioned to what extent physicians are informed about ionizing radiation exposure doses in a CT scan as well as its consequent effects on children. Therefore, in-service trainings focusing on this particular topic is likely to diminish a physician's subjectivity towards CT scan orders. The findings of the present study are also expected to contribute to such trainings.

Despite its visible ionizing radiation exposure rates, CT scans are still popular in routine medical practices because of its diagnostic contribution. First of all, it must be used according to predetermined criteria for medical indications. If the number of medical cases without any symptoms is still high, these predetermined criteria must be further strengthened. The present study attempted to draw attention to some subjective aspects of the above-mentioned criteria. Further studies can be conducted in order to mitigate negative CT scan rates and minimize the effects of ionizing radiation exposure.

Children admitted to an emergency service due to minor cranial trauma may not always require a CT scan order. The main decision factors here must take into account the patient's medical conditions, age, parents' consent and clinical monitoring.

Limitations of the study are; In our emergency service, the degree to which parents were asked to express their opinions on CT scan orders (according to PE-CARN criteria) was not scored. Another limitation of the present study is its retrospectivity. It can be suggested that future studies focus on the impact of parents' opinions for CT scan orders to gain more insight into this aspect.

We suggest that in addition to clinical monitoring in pediatric cranial trauma in an emergency service, CT scan orders must be reduced through informing parents about radiation exposure doses and its negative effects and training physicians about the necessity of a CT scan order.

**Ethical Approval:** The present study was approved by the Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Clinic Research, local ethical committee in session 29/08/2018 with the protocol number 07. The study is compatible with the ethical standards of the national research committee and the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments.

**Funding:** This work has not received any funding.

**Declaration of Competing Interest:** None

**Author Contribution Statement:** KD designed the study and transcribed the data. AD was included in the measurements. SNK contributed to the evaluation of the measurements. HH performed the clinical correlation of the patients. SG performed the statistical analyses. All authors saw and approved the final version of the study.

## REFERENCES

1. Wendling-Keim DS, König A, Dietz H-G, Lehner M. Ambulatory or inpatient management of mild TBI in children: a post-concussion analysis. *Pediatric surgery international* 2017;33(2):249-61.
2. Olsen M, Vik A, Nilsen TIL, Uleberg O, Moen KG, Fredriksli O, et al. Incidence and mortality of moderate and severe traumatic brain injury in children: A ten year population-based cohort study in Norway. *European journal of paediatric neurology* 2019;23(3):500-6.
3. Griffey RT, Sodickson A. Cumulative radiation exposure and cancer risk estimates in emergency department patients undergoing repeat or multiple CT. *American Journal of Roentgenology* 2009;192(4):887-92.
4. Amis Jr ES, Butler PF, Applegate KE, Birnbaum SB, Brateman LF, Hevezi JM, et al. American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *Journal of the American college of radiology* 2007;4(5):272-84.
5. Tynpis S, Rieter W, Patel D, Stalcup S, Matheus M, Spampinato M. Radiation Dose and Image Quality in Pediatric Neck CT. *American Journal of Neuroradiology* 2019;40(6):1067-73.
6. Mastrangelo M, Midulla F. Minor head trauma in the pediatric emergency department: decision making nodes. *Current pediatric reviews* 2017;13(2):92-9.
7. Klora M, Zeidler J, Bassler S, Hirsch FW, Gosemann J-H, Lacher M, et al. Frequency of neuroimaging for pediatric minor brain injury is determined by the primary treating medical department. *Medicine* 2019;98(28).
8. Cynthia McCollough C, Cody D, Edyvean S, Geise R, Gould B, Keat N, et al. The Measurement, Reporting, and Management of Radiation Dose in CT. American Association of Physicists in Medicine One Physics Ellipse College Park, MD 20740-3846; 2008:12-3.
9. Stanley RM, Hoyle Jr JD, Dayan PS, Atabaki S, Lee L, Lillis K, et al. Emergency department practice variation in computed tomography use for children with minor blunt head trauma. *The Journal of pediatrics* 2014;165(6):1201-6. e2.
10. Council NR. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. 2006.
11. UNSCEAR S. effects of Ionizing Radiation. United Nations, New York 2000:453-87.
12. Stather J, Muirhead C, Cox R. Radiation-induced cancer at low doses and low dose rates. *Radiological Protection Bulletin* 1995:8-12.
13. Stopa BM, Amoroso S, Ronfani L, Neri E, Barbi E, Lee LK. Comparison of minor head trauma management in the emergency departments of a United States and Italian Children's hospital. *Ital J Pediatr* 2019;45(1):24.
14. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, Hoyle JD, Atabaki SM, Holubkov R, et al. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *The Lancet* 2009;374(9696):1160-70.
15. Dunning J, Daly JP, Lomas J, Lecky F, Batchelor J, Mackway-Jones K. Derivation of the children's head injury algorithm for the prediction of important clinical events decision rule for head injury in children. *Archives of disease in childhood* 2006;91(11):885-91.
16. Osmond MH, Klassen TP, Wells GA, Correll R, Jarvis A, Joubert G, et al. CATCH: a clinical decision rule for the use of computed tomography in children with minor head injury. *Cmaj* 2010;182(4):341-8.
17. Schonfeld D, Bressan S, Da Dalt L, Henien MN, Winnett JA, Nigrovic LE. Pediatric Emergency Care Applied Research Network head injury clinical prediction rules are reliable in practice. *Archives of disease in childhood* 2014;99(5):427-31.
18. Karpas A, Finkelstein M, Reid S. Which management strategy do parents prefer for their head-injured child: immediate computed tomography scan or observation? *Pediatric emergency care* 2013;29(1):30-5.
19. Boutis K, Cogollo W, Fischer J, Freedman SB, Ben David G, Thomas KE. Parental knowledge of potential cancer risks from exposure to computed tomography. *Pediatrics* 2013;132(2):305-11.

# Evaluation of Corneal Changes in Uveitic Patients by Non-Contact Specular Microscopy: A Retrospective Study

## Üveitik Hastalarda Korneal Değişikliklerin Non-Kontakt Speküler Mikroskopi ile Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma

Abdullah BEYOĞLU<sup>1</sup>, Banu TURGUT OZTURK<sup>2</sup>, Ali MESEN<sup>1</sup>, Yalcin KARAKUCUK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup> Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya, Turkey

### Özet

**Amaç:** Üveitik gözler ile sağlıklı gözler arasında speküler mikrokopideki değişimlerin gösterilmesi.

**Gereç ve Yöntemler:** Retrospektif çalışmaya 2015-2018 yıllarında Selçuk Üniversitesinde takip edilen 66 hasta alındı. Tüm hastaların sağ gözleri değerlendirildi. Kontrol grubu olarak normal göz muayene bulgularına sahip 37 bireyin sağ göz verileri kullanıldı. Hastalar, anterior, intermedyer ve posterior üveit olarak gruplara ayrıldı. Speküler mikroskopi ölçümleri Confo Scan 4 ile yapıldı. Endotel hücre yoğunluğu (EHY), pleomorfizm (%), polimegatizm (%), santral kornea kalınlığı (SKK) ve intraoküler basınç yönünden (GİB) gruplar karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Yaş ortalaması üveitlerde 33.71±15.29, kontrol grubunda ise 37.78±13.17 olarak saptandı (p=0.432). EHY, pleomorfizm ve polimegatizm açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi (tüm gruplar; p<0.01). SKK ve GİB açısından ise anlamlı bir fark bulunamadı (sırası ile; p=0.812, p=0.381). Alt grup analizinde EHY açısından ön üveit ile intermedyer ve posterior üveit grubu arasında anlamlı fark tespit edildi (sırası ile; p=0.020, p=0.018). Ancak intermedyer üveiti olan grup ile posterior üveiti olan grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (p=0.999). Monoküler üveiti olan hastaların sağ gözleri ile karşılaştırmalarında ise tüm değişkenlerde fark vardı (tüm gruplar; p<0.01).

**Sonuç:** Üveit hastalarında EHY'nun azalmakta, pleomorfizm ve polimegatizmin artmaktadır. Bu sonuç, üveit hastalarında erken tedavi ile sekel oluşumunun önüne geçilmesinin önemini gösterdi. İntraoküler cerrahi planlanan üveitik hastalarda speküler veya konfokal mikroskopi taraması önem arz etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Endotel hücre yoğunluğu, Pleomorfizm, Polimegatizm, Speküler mikroskopi, Üveit

### Abstract

**Objective:** To demonstrate the changes in specular microscopy between uveitic eyes and healthy eyes.

**Material and Methods:** A retrospective study included 66 patients followed in the Uvea clinic of Selçuk University between 2015-2018. The right eyes of all patients were evaluated. The right eye data of 37 healthy individuals were used as the control group. The patients were divided into subgroups anterior, intermediate, and posterior uveitis. Specular microscopy measurements were made with Confo Scan 4. Comparisons were made between the groups in terms of endothelial cell density (ECD), pleomorphism (%), polymegatism (%), central corneal thickness (CCT), and intraocular pressure (IOP). A p-value less than 0.05 was considered significant.

**Results:** The mean age was 33.71±15.29 in the uveitis and 37.78±13.17 in the control group (p=0.432). There was a significant difference between the groups in terms of ECD, pleomorphism and polymegatism (all groups; p<0.01). No significant difference was found in terms of CCT and IOP (respectively; p=0.812, p=0.381). In the subgroup analysis, a significant difference was found between anterior, intermediate and posterior uveitis groups in terms of ECD (respectively; p=0.020, p=0.018). However, no significant difference in other groups (p=0.999). In comparison with healthy eyes of patients with monocular uveitis were significant differences in all parameters (all groups; p<0.01).

**Conclusion:** It is seen that ECD decreases, pleomorphism and polymegatism increase in patients with uveitis. This result showed the importance of preventing sequelae with early treatment in patients with uveitis. Specular or confocal microscopy scanning is important in uveitic patients scheduled for intraocular surgery.

**Keywords:** Endothelial cell density, Pleomorphism, Polymegatism, Specular microscopy, Uveitis

**Correspondence:** Abdullah BEYOĞLU Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Rektörlüğü Avşar Mah. Batı Çevreyolu Blv. No: 251/A 46040 Onikişubat, Kahramanmaraş, Türkiye

**Phone:** +905309604594 **e-mail:** drabeyoglu@gmail.com

**ORCID No (Respectively):** 0000-0003-1948-7755, 0000-0003-0702-6951, 0000-0002-0361-9066, 0000-0001-6430-2233

**Submission date:** 07.12.2022

**Acceptance date:** 16.05.2023

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1215746

## INTRODUCTION

Uveitis is a condition that produces intraocular inflammation and has one or more etiological causes. If not adequately diagnosed and treated, it can cause substantial visual loss and is a major contributor to ocular morbidity and blindness globally (1). The International Uveitis Working Group (IUSG) has defined the current uveitis classification as an anatomical categorization (2,3). The idea that the first zone where inflammation develops is involved forms the basis for this classification. Anterior uveitis is defined as the involvement of the iris and ciliary body; intermediate uveitis is defined as the involvement of the peripheral chorioretinal tissue; posterior uveitis is defined as the involvement of the choroidal and retinal tissues; and panuveitis is defined as the involvement of all affected systems. The type of uveitis is unaffected by complications related to it.

For instance, macular edema complicating anterior uveitis that is HLA-B27 positive is referred to as anterior uveitis (3). Additionally, uveitis can be categorized based on how long the inflammation lasts: acute uveitis is defined as having a duration of fewer than 3 months, recurrent uveitis is defined as having multiple recurrences without treatment within 3 months, and chronic uveitis is defined as having a duration of more than 3 months (4).

An essential metabolic function of the corneal endothelium is to maintain and provide transparency of the cornea (5). Hexagonal cells, which have a restricted capacity for regeneration, make up endothelial cells. In specular microscopy, endothelial cell density (ECD), pleomorphism (cell shape change), and polymegatism (cell size variability) are indicators of a healthy corneal endothelium (6).

Inflammatory mediators that are generated by uveitis in the anterior chamber can interfere with the corneal endothelium's regular operation. The corneal endothelium may develop an accumulation of keratitis precipitates (KP) (7). During the progression of uveitis, structural anomalies might be identified in the corneal endothelium (8). Endothelial integrity may be harmed by these inflammatory alterations. It may be particularly severe to impair the endothelial cells' ability to endure surgical intervention (9).

In this study, we used non-contact specular microscopy to compare the endothelium's responses to inflammatory mediators brought on by uveitis with those of healthy persons in terms of function and shape.

## MATERIAL AND METHODS

A retrospective design was used for creating this study. The study comprised patient records who were registered in the Selcuk University Medical Faculty

Ophthalmology Uveitis Unit between January 2015 and February 2018.

The information of patients who underwent corneal specular microscopy due to anterior segment involvement and were diagnosed with uveitis during or after admission was assessed. The exclusion criteria for the study included eyes that underwent intraocular surgery, had a history of ocular trauma, any corneal illness, were contact lens wearers, smokers, had diabetes, or whose corneal specular microscopy assessment could not be performed under optimal circumstances. Patients with active panuveitis were not included.

The study comprised 103 people, including 66 uveitis sufferers (56 with unilateral and 10 with bilateral uveitis), as well as 37 control cases. The study included participants in the control group and those with bilateral uveitis in their right eyes. Additionally, individuals' healthy eyes and those with unilateral uveitic involvement were compared. The files scanned as part of the study included information on patients' age, gender, and other demographics as well as measurements of their central corneal thickness (CCT), intraocular pressure (IOP), best corrected visual acuity (BCVA), and endothelial cell characteristics.

The same skilled technician performed the measurements using confocal microscopy (ConfoScan 4.0, Nidek Co Ltd, Osaka, Japan). The patients were requested to fix their attention on the internal fixation light while they were properly positioned for the measurement. Then, without contacting the cornea, the target (20x) was brought closer to the examining eye. After the corneal endothelial cells were found, a scanner automatically captured them. The photographs were shown on the scanner monitor while it was scanning. On the computer, pictures of the various corneal levels were captured. An internal calibration for magnification is included in ConfoScan 4's endothelium analysis tool, which uses patented image processing techniques to recognize polygonal cell representations. These photos were used to automatically calculate ECD, pleomorphism, and polymegatism.

### Statistical analysis

All information was encoded before being moved to a digital setting. The Windows package application SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) Statistical Package for the Social Sciences version 23.0 was used for statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the data had a normal distribution. Data were discovered that supported the normal distribution. ANOVA and the independent T-test were used to compare the data. Between subgroups, post hoc analysis was done for significant parameters. Statistics were considered significant for P values under 0.05.

The study is approved by the Selçuk University Clinic Research local ethics committee (date: 18.04.2018; decision number: 2018/147). During the study, the Declaration of Helsinki's principles were observed.

## RESULTS

A hundred and three individuals, including 66 uveitis patients (Group 1) and 37 control cases (Group 2), were included in the study. In Group 1, 40 (60.6%) of the patients were male and 26 (39.4%) were female. 20 (54.1%) of Group 2 were male and 17 (45.9%) were female. There was no significant difference in gender distribution between the groups ( $p=0.520$ ). The mean age was  $33.71 \pm 15.29$  years in Group 1 and  $37.78 \pm 13.17$  years in Group 2. There was no statistically significant difference between the groups. ( $p=0.432$ ). ECD values of Group 1 was  $2345 \pm 302/\text{mm}^2$ , pleomorphism was  $\% 45.52 \pm 7.31$ , polymegatism was  $\% 54.24 \pm 8.71$ , CCT was  $526 \pm 29 \mu\text{m}$ , IOP was  $14.25 \pm 3.07$  mmHg. In Group 2, ECD was  $2604 \pm 137/\text{mm}^2$ , pleomorphism was  $\% 38.57 \pm 7.13$ , polymegatism was  $\% 48.45 \pm 7.75$ , CCT was  $524 \pm 30 \mu\text{m}$ , IOP was  $13.70 \pm 3.06$  mmHg. While a statistically significant difference was found between the groups in terms of cell number, pleomorphism and polymegatism (all groups;  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ), no significant difference was found for CCT and IOP. ( $p=0.812$ ,  $p=0.381$ , respectively) (Table 1).

Nineteen of the patients in group 1 had anterior uveitis, 16 had intermediate uveitis, and 31 patients had posterior uveitis. In the sub-group post hoc analysis of these patients, a significant difference was found

in terms of cell number ( $p=0.01$ ). This difference was found between the anterior uveitis and the control group, and between the posterior uveitis and the control group. ( $p < 0.01$ ,  $p=0.002$ , respectively) There was no statistically significant difference between the intermediate uveitis group and the control group ( $p=0.139$ ). A statistically significant difference was found between the two groups in the comparison between the anterior uveitis group and the posterior uveitis and intermediate uveitis group (respectively;  $p=0.020$ ,  $p=0.018$ ). However, there was no significant difference between the intermediate uveitis and posterior uveitis groups. ( $p=0.999$ ) (Table 2).

There was a significant difference in terms of polymorphism between the control group and all sub-groups. (all groups;  $p < 0.01$ ) However, there was no difference between the sub-groups. (respectively;  $p=0.373$ ,  $p=0.170$ ,  $p=1.000$ )

In terms of polymegatism, there was a significant difference between the control group and all sub-groups. ( $p < 0.01$ ,  $p=0.01$ ,  $p < 0.01$ , respectively) There was a significant difference between the sub-groups between anterior uveitis and intermediate and posterior uveitis. ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ , respectively) However, there was no difference between intermediary uveitis and posterior uveitis. ( $p=0.797$ )

In the analysis of 56 patients with unilateral uveitis, statistically significant differences were found between the uveitic eye and the healthy eye in terms of ECD, pleomorphism, and polymegatism. (all groups;  $p < 0.01$ ) (Table 3). This descent in ECD was observed more evidently in the anterior uveitis group.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study patients and control group

Characteristic	Study group (n <sub>1</sub> :66) Mean+SD	Control group (n <sub>2</sub> :37) Mean+SD	p value*
Age (years)	33.71±15.29	37.78±13.17	0.177*
Gender Male/Female	40/26 60.6% / 39.4%	20/17 54.1% / 45.9%	0.520*
ECD (mm <sup>2</sup> )	2345±302	2604± 137	<0.01*
Pleomorphism	45.52±7.31	38.57±7.13	<0.01*
Polimegatism	54.24±8.71	48.45±7.75	<0.01*
CCT	526±29	524±30	0.812*
IOP	14.25±3.07	13.70±3.06	0.381*

n<sub>1</sub>: Number of uveitic subject.

n<sub>2</sub>: Number of control subject.

ECD; Endothelial cell density, CCT; Central corneal thickness, IOP; Intraocular pressure, SD; Standard deviation.

\*Independent T test.

P value of <0.05 was considered as significant



**Table 2. Comparison of endothelial cell parameter values of uveitis subtype with control group**

	Anterior Uveitis <sup>a</sup> n <sub>1</sub> :19 mean±SD	Intermediate Uveitis <sup>b</sup> n <sub>2</sub> :16 mean±SD	Posterior Uveitis <sup>c</sup> n <sub>3</sub> :31 mean±SD	Control group <sup>d</sup> n <sub>4</sub> :37 mean±SD	P value
ECD (mm <sup>2</sup> )	2184±318 <sup>b,c,d</sup>	2436±285 <sup>a</sup>	2398±270 <sup>a,d</sup>	2604± 137 <sup>a,c</sup>	<0.01
Pleomorphism (%)	49.86±6.55 <sup>d</sup>	46.37±4.73 <sup>d</sup>	46.32±5.74 <sup>d</sup>	38.57±7.13 <sup>a,b,c</sup>	<0.01
Polimegatism (%)	51.07±4.49 <sup>b,c,d</sup>	41.24±6.80 <sup>a,c</sup>	43.70±6.07 <sup>a,d</sup>	48.45±7.75 <sup>a,b,c</sup>	<0.01
CCT (µm)	526±29	526±32	525±28	524±30	0.995
IOP (mmHg)	14.15±3.38	13.75±2.81	14.58±3.06	13.70±3.06	0.670

n<sub>1</sub>/n<sub>2</sub>/n<sub>3</sub>: Number of uveitic subject (sub-group)

n<sub>4</sub>: Number of control subject.

ECD; Endothelial cell density, CCT; Central corneal thickness, IOP; Intraocular pressure, SD; Standart deviation.

Groups were coded with the letters a, b, c, d. One-way ANOVA test was used to compare the means. Tamhane's T2 post-hoc analysis was performed in paired comparison. Statistical significance was p<0.05. In paired comparisons, the letters shown as superscript indicate the age group in which there is a significant difference between them.

**Table 3. Comparison of endothelial cell parameters in unilateral uveitis patients with the healthy eye**

	Study group (n <sub>1</sub> :66) Mean+SD	Control group (n <sub>2</sub> :37) Mean+SD	P value
ECD (mm <sup>2</sup> )	2325±305	2548±268	<0.01
Pleomorphysm (%)	54.31±9.33	47.49±7.69	<0.01
Polimegatism (%)	46.16±7.42	40.05±7.58	<0.01

n<sub>1</sub>: Number of uveitic eyes.

n<sub>2</sub>: Number of control eyes.

ECD; Endothelial cell density, SD; Standard deviation.

\*Independent T test.

P value of <0.05 was considered as significant.

## DISCUSSION

Different techniques can be used to assess the corneal endothelium structure. However, due to their dependability and repeatability, autofocus, digital image capture, and non-contact specular microscopy are more prevalent. It is generally recognized that anterior chamber inflammation affects the corneal endothelium. Specular and confocal imaging have both been used to show changes in endothelial cells (10,11).

On specular microscopy, some anterior uveitis types have been linked to decreased ECD; this is particularly noticeable in patients with Fuchs uveitis syndrome and in eyes with unilateral chronic severe iridocyclitis (12).

According to Alfawaz *et al.* they noticed a substantial decline in central ECD in eyes with anterior segment inflammation among similar age groups (13). In our study, patients with anterior uveitis had lower ECD than the control group, group with posterior uveitis, and group with intermediate and posterior uveitis. Endothelial abnormalities brought on by both big

and small KP as well as alterations in the endothelium brought on by gutta-like lesions unrelated to KP can be used to explain this decline in ECD (7,14). It is known that viral anterior uveitis—particularly cytomegalovirus (CMV) uveitis is linked to a decline in ECD. Both CMV-associated iridocyclitis and corneal endothelitis show a strong association between CMV viral load and loss of ECD (15).

When the patients in our study were assessed for pleomorphism and polymegatism, we found that these values rose. Even if the ECD is normal, the rise in pleomorphism and polymegatism readings may be a key sign that endothelial cell function is beginning to decline. Studies demonstrate that the increased pleomorphism and polymegatism in the corneal endothelium is putting the cornea in a stressed state (16,17). There have been reports of endothelial cells near KP having larger cells and lower cell densities than normal endothelium (18). The photos of the patients in our investigation were taken when the uveitis was dormant. Despite this, we discovered a rise in pleomorphism

and polymegatism levels, particularly in patients with anterior uveitis. A considerable drop in ECD was noted when compared to the healthy eyes of the patients with unilateral anterior uveitis. Previous research has demonstrated that anterior segment inflammation results in alterations to the shape and size of the cells as well as a decrease in ECD (13-18). Despite not being statistically significant, the increase in pleomorphism and polymegatism levels in the patient's healthy eyes was surprising. This may be a sign of subclinical uveitis activation, in our opinion. There is evidence from several research that bodily inflammation can have an impact on endothelial cells (9). This explains the ECD change in the intermediate uveitis group without anterior segment inflammation.

Additionally, it has been shown that various hypoxic or inflammatory diseases including smoking, diabetes, or cannabis use are linked to reduced ECD (19). Individuals with the aforementioned illnesses were omitted from our study because it was developed retrospectively to prevent confusion. As a result, we did not examine how the endothelial cell count related to diabetes and smoking.

The ECD of eyes with pseudoexfoliative (PEX) glaucoma was much lower than that of eyes with pseudoexfoliation syndrome, according to Bozkurt *et al*, but they could not detect a significant difference in pleomorphism and polymegatism (20). ECD was reported to be lower in PEX eyes than in non-PEX eyes in numerous investigations examining corneal endothelial alterations in the PEX condition. According to some research, ECD may be lower in glaucoma patients than in people of the same age (21). In a different study, it was discovered that ECD is lower and endothelial cells had a bigger surface area in people with acute angle-closure glaucoma. According to the same study, open-angle glaucoma and non-acute angle closure did not affect ECD's morphology (22). The patients' IOP levels in our investigation were at a normotonic level. No patients got to care to reduce IOP readings. Additionally, because uveitic episodes were in remission at the time of the shooting, we were unable to identify an increase in IOP. As a result, the potential change in ECD caused by an increase in IOP was avoided.

The patients were in remission, their active times were not compared, and because specular microscopy only looked at a specific area of the endothelium, we were unable to collect data on the entire cornea.

As a result, we discovered that there were fewer ECD produced by intraocular inflammation, which led to a long-lasting alteration in pleomorphism and polymegatism. To minimize the harm caused by uveitic episodes, early identification and treatment are crucial.

Additionally, this patient group's endothelial cells had lessened resistance to surgical intervention. The morphology of endothelial cells should unquestionably be assessed with specular microscopy before surgery because these patients may require repeated intraocular procedures.

**Ethical approval:** The study is approved by Selcuk University Clinical Research Local Ethics Committee (date: 18.04.2018; decision number: 2018/147). All the procedures applied to human participants in this study were compatible with the ethical standards of the national research committee and the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments.

**Authors' contribution:** The authors declare that they have contributed equally to the study.

**Conflict of Interest:** In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

**Funding:** Our study has not been financed by an institution and institution.

## REFERENCES

- Dick AD: Immune mechanisms of uveitis: insights into disease pathogenesis and treatment. *Inter Ophthalmol Clin.* 2000;40(2):1-18.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group: *Amer J of Ophthalmol.* 2005;140(3):509-16.
- Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, *et al.* A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26:2-16.
- Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, *et al.* Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: a claims-based analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(11):1237-45.
- Quiroga L, Lansingh VC, Samudio M, Peña FY, Carter MJ. Characteristics of the corneal endothelium and pseudoexfoliation syndrome in patients with senile cataract. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010;38(5):449-55.
- Garza-Leon, M: Corneal endothelial cell analysis using two non-contact specular microscopes in healthy subjects. *Int Ophthalmol.* 2016;36(4):453-61.
- Dar NR, Raza N, Zafar O. Papulonecrotic tuberculids associated with uveitis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18 (4):236-8.
- Oliveira FD, Oliveira Motta AC, Muccioli C. Corneal specular microscopy in infectious and noninfectious uveitis. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(4): 457-61.
- Olsen T. Changes in the corneal endothelium after acute anterior uveitis as seen with the specular microscope. *Acta Ophthalmol.* 1980;58(2):250-6.
- Guclu H, Gurlu V. Comparison of corneal endothelial cell analysis in patients with uveitis and healthy subjects. *Int Ophthalmol.* 2019;39(2):287-94.
- Siak J, Mahendradas P, Chee SP. Multimodal imaging in anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(3): 434-46.
- Ozer MD, Batur M, Tekin S, Seven E, Kebapci F. Choroid vascularity index as a parameter for chronicity of Fuchs' uveitis syndrome. *Int Ophthalmol.* 2020;40(6):1429-37.

13. Alfawaz AM, Holland GN, Yu F, Margolis MS, Giaconi JA, Aldave AJ. Corneal endothelium in patients with anterior uveitis. *Ophthalmol.* 2016;123(8):1637-45.
14. Ghita AC, Ilie L, Ghita AM. The effects of inflammation and anti-inflammatory treatment on corneal endothelium in acute anterior uveitis. *Rom J Ophthalmol.* 2019;63:161.
15. Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, Morio T, Miyata K, Maruyama K, et al. A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis. *British Journal of Ophthalmol.* 2010;94(3):336-40.
16. Wong SW, Carley F, Jones NP. Corneal Decompensation in Uveitis Patients: Incidence, Etiology, and outcome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;19:771-5.
17. Banaee T, Shafiee M, Alizadeh R, Naseri MH. Changes in corneal thickness and specular microscopic indices in acute unilateral anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24:288-92.
18. Simsek M, Cakar Ozdal P, Cankurtaran M, Ozdemir HB, Elgin U. Analysis of Corneal Densitometry and Endothelial Cell Function in Fuchs Uveitis Syndrome. *Eye Contact Lens.* 2021;47(4):196-202.
19. Ilhan N, Ilhan O, Coskun M, Daglioglu MC, Ayhan Tuzcu E, Kahraman H, et al. Effects of smoking on central corneal thickness and the corneal endothelial cell layer in otherwise healthy subjects. *Eye and Contact Lens.* 2016;42(5):303-7.
20. Bozkurt B, Güzel H, Kamaş Ü, Gedik Ş, Okudan S. Characteristics of the anterior segment biometry and corneal endothelium in eyes with pseudoexfoliation syndrome and senile cataract. *Turk J Ophthalmol.* 2015;45(5):188.
21. Realini T, Gupta PK, Radcliffe NM, Garg S, Wiley WF, Yeu E, et al. The Effects of Glaucoma and Glaucoma Therapies on Corneal Endothelial Cell Density. *J Glaucoma.* 2021;30(3):209-18.
22. Yu ZY, Wu L, Qu B. Changes in corneal endothelial cell density in patients with primary open-angle glaucoma. *World J Clin Cases.* 2019;7(15):1978-85.

# A Simple MRI-Based Visual Guide To Differentiate Alzheimer's Disease From Mild Cognitive Impairment

## Alzheimer Hastalığını Hafif Bilişsel Bozukluktan Ayırmak İçin Basit Bir MRI-Tabanlı Görsel Kılavuz

Seyda CANKAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Alanya, Antalya, Türkiye.

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada manyetik rezonans görüntüleme (MRI) hipokampus uzunluğunun görsel olarak değerlendirilmesi yoluyla hafif bilişsel bozukluk (HBB) ile Alzheimer hastalığı (AH) arasında ayırım yapmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** HBB ve AH tanısı alan hastalar hastane bilgi yönetim sisteminden geriye dönük olarak tarandı. Hipokampus yüksekliğinde azalma olup olmaması ile hipokampal atrofinin tanımlanması MRI ile değerlendirildi. Hipokampusta yükseklik kaybı olan hastalar klinik araştırmacı tarafından AH olarak sınıflandırıldı ve hastaların tanıları sistem üzerinden daha sonra kontrol edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya AH (n=14) ve HBB (n=42) olan toplam 56 hasta dahil edildi. AH hastalarında HBB hastalarından anlamlı olarak daha fazla hipokampal atrofi vardı ( $\chi^2=6.222$ ,  $SD=1$ ,  $p=0.013$ ).

**Sonuç:** HBB ve AH arasındaki ayırıcı tanı kompleks bir konudur. MRI'ya basit bir bakış, klinik rutinde hekime kısa bir fikir verebilir.

**Anahtar kelimeler:** Alzheimer hastalığı, hafif bilişsel bozukluk, hipokampus, MRI

### Abstract

**Objective:** To distinguish between mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) by visual assessment of the length of the hippocampus in magnetic resonance imaging (MRI).

**Material and Methods:** Consecutive patients diagnosed with MCI and AD were retrospectively searched on the Hospital Information Management Systems. MRI was rated for hippocampal atrophy defining with and without loss of hippocampal length. Patients with loss of hippocampal height were classified as having AD by the clinical investigator, and the diagnosis of the patients was checked on the system.

**Results:** A total of 56 memory clinic patients with AD (n=14) and MCI (n=42) were included in the study. AD patients had significantly more hippocampal atrophy than MCI patients ( $\chi^2=6.222$ ,  $df=0.13$ ,  $p=0.013$ ).

**Conclusion:** There is a complex issue in the differential diagnosis between MCI and AD. A simple glance to the MRI may give a brief opinion to the physician in the clinic routine.

**Keywords:** Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, hippocampus, MRI

**Correspondence:** Şeyda ÇANKAYA, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü, Antalya, Türkiye

**Phone:** +90 537 477 74 07 **e-mail:** seyda.cankaya@alanya.edu.tr

**ORCID No:** 0000-0001-5309-0351

**Submission date:** 21.08.2022

**Acceptance date:** 13.10.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1165016

## INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the most common progressive neurodegenerative disease and cause of dementia (1). In contrast, mild cognitive impairment (MCI) is a grey area of cognitive dysfunction that is difficult to diagnose, even among educated medical professionals. For instance, despite existing positive clinical findings, it is usually difficult to make a pinpoint diagnosis of whether the patient is diagnosed with AD or MCI at the time of the diagnosis (2). For instance, whether AD represents an increasing cognitive impairment and worse prognosis compared to a more stable MCI progress often provides insufficient clues to make a clear distinction. Similarly, while dementia represents a clinically relevant step toward increasing impairment and worse prognosis, there are many similarities in diagnosing and recognising MCI and mild dementia (3). These findings suggest the importance of advanced imaging (FDG-PET, fMRI, MR spectroscopy) and biological parameters (genetic tests, CSF amyloid examination) to overcome this hurdle in the differential diagnosis of dementia conditions. However, these diagnostic methods are expensive and time-consuming, making their usage difficult in everyday clinical practice.

Structural magnetic resonance imaging (MRI) focusing on specific disease-relevant brain regions is widely used as a prognostic and predictive tool in routine clinical neurology. Herein, a hippocampal volume measurement is one of the most studied methods used as a structural MRI biomarker of AD (4), even though it requires some automatized processes to come to a definite conclusion.

In light of these new approaches, the researchers use different approaches to evaluate of the hippocampi by combining the structural data with the clinical data obtained from the patient. Hence, a number of studies have suggested that the shape and texture of the hippocampi provide valuable diagnostic information irrespective of the volume of the hippocampus (5,6).

Here, we aimed to assess how accurately hippocampus length can suggest our diagnosis of dementia (Alzheimer's disease or MCI), which is easy to apply under everyday outpatient clinical conditions.

## MATERIALS AND METHODS

A total of 56 patients (42 MCI and 14 AD) with memory problems applied to Alanya Research and Training Hospital, Department of Neurology, in the period 2020 and 2022 were included in this retrospective study. The inclusion criteria for the study as (1) a completed Mini-Mental Status Examination (MMSE), (2) MRI available, (3) a diagnosis of AD, MCI with a follow-up period

with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition (DSM-IV) by a neurologist. Excluded patients with (1) traumatic brain injuries and a history of severe psychiatric disorders or somatic diseases significantly affecting cognitive performance, and (2) dementia, except of AD and MCI.

The neuroradiologic investigation was performed on 1.5T MRI of the brain using coronal T1 weighted images through the medial temporal lobe, showing increasing loss of height of the hippocampal formation. Visual observations were taken on the slice that best depicted both hippocampal formations. MRI scans were assessed as loss of hippocampal loss, yes or no, by an independent clinician who was unaware of clinical information.

## Statistical Analysis

The data were analysed by SPSS version 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistical analysis of the data, as well as verification of normality, was performed using the Shapiro-Wilks test due to the small number of patients. Non-normally distributed data were analyzed with a Mann-Whitney U test and presented as median and interquartile range. The frequencies of categorical variables were compared using Pearson  $\chi^2$  or Fisher's exact test, when appropriate. A value of  $p < 0.05$  was considered significant.

The study was approved by the Alaaddin Keykubat University Clinic Research Ethical Committee (date: 20/07/2022, No:06-05). The study complied with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

## RESULTS

A total of 56 memory clinic patients were included in this retrospective study. 14 AD patients and 42 MCI patients who were diagnosed by a neurologist after a follow-up period were included in the investigation (Table 1). In respect of age, education (years), and gender, the two groups have not shown any differences ( $p > 0.05$ ). The mean MMSE scores were significantly higher in the MCI group than in AD patients (Mann-Whitney U Test,  $p < 0.001$ ). While 14 MCI patients out of 42 had hippocampal atrophy, the clinician has detected this sign in ten out of 14 AD patients. There was a significant relationship between AD and the presence of hippocampal atrophy ( $\chi^2 = 6.222$ ,  $SD = 1$ ,  $p = 0.013$ ).

## DISCUSSION

In this study, we tested the hypothesis of whether a rough evaluation of hippocampal height loss on MRI gives the clinician a brief idea of the differential

**Table 1. The demographic and clinical data of the patients**

Variables	MCI	AD	p
Gender, N (male/female)	19/23	5/9	0.755
Education, year, median (IQR)	11 (18)	6 (15)	0.074
Age, median (IQR)	66.60 (12.89)	64.07 (12.02)	0.522
Hippocampal atrophy (yes)/N	14/42	10/14	0.013*
MMSE, median (IQR)	25 (4)	19 (8)	<0.001**

Abbreviations: AD=Alzheimer's disease, MCI= Mild Cognitive Impairment, MMSE=Mini-mental Status Examination, N=Number of patients, SD= Standard deviation, \*Pearson Chi-square test, p<0.05: Significant,\*\*Mann-Whitney U test, p< 0.05: Significant

diagnosis between MCI and AD, which might help to tailor the diagnosis and appropriate therapeutic regimen. Herein, in contrast to various methods available to measure hippocampal atrophy, including even automatized or semi-automatized measurements such as linear measurements (7), manual volumetry (8), automated volumetry (9), and signal intensity-based scoring. We have provided reliable data for the clinical practice, which is easy to apply in neurology outpatient clinic conditions. In this respect, previous studies have consistently shown that a significant proportion of hippocampal atrophy may predict AD development in older people (10-12). However, despite their success in predicting the clinical outcomes, these methods are difficult to apply in routine clinical practice, suggesting the importance of simple visual assessment for facilitating the clinical pre-dementia and dementia diagnosis. For instance, the medial temporal lobe atrophy (MTA) score is one of the visual analysis methods for predicting AD using the Scheltens scale (7), based on visual estimation of the volume of the medial temporal lobe (13). These studies finally indicated that MTA scores showed significant predictive value for distinguishing AD from MCI and its subtypes. These studies finally concluded that critical structural changes, such as enlargement of the surrounding choroidal fissure and the temporal horn on the MRI, were important factors in defining the hippocampus height loss without errors.

The current study focuses on the hippocampal length instead of the whole temporal lobe. Herein, it is worth mentioning that a full examination of the temporal lobe requires many additional morphological parameters making it unsuitable in the clinical routine

(6,10). Since the hippocampal length is just not a specific volumetric or measurement method requiring no additional tools or education, we thought this assessment could be an easy approach to apply in neurology practice if suggested with positive findings.

Finally, we have found that hippocampal height is alone a sufficient parameter to associate with mild and severe AD patients separately. Despite this valuable data, our main limitation is that we have included only 56 patients, which should be replicated with a larger sample size in future studies. However, the strength of our research is that our approach requires no additional tools for hippocampal evaluation except for a simple visual assessment, which is of great value in neurology clinical practice in real-life hospital conditions. Additionally, our findings are important for making a precise diagnosis of MCI and AD, which might help reduce unnecessary treatment and increase the appropriate drug regimens. Additional research is needed to demonstrate the link between potentially inappropriate treatment and adverse health outcomes in MCI patients misdiagnosed as AD.

**Ethical approval:** The study was approved by the Alaaddin Keykubat University Clinic Research Ethical Committee (date: 20/07/2022, No:06-05). The study complied with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

**Conflict of Interest and Financial Status:** Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

## REFERENCES

- Grand JH, Caspar S, MacDonald SW. Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2011;4:125.
- Gaugler JE, Ascher-Svanum H, Roth DL, Fafowora T, Siderowf A, Beach TG. Characteristics of patients misdiagnosed with Alzheimer's disease and their medication use: an analysis of the NACC-UDS database. *BMC geriatrics*. 2013;13(1):1-10.
- Knopman DS, Petersen RC, editors. *Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective*. Mayo Clinic Proceedings; 2014: Elsevier.
- Jack Jr CR, Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron*. 2013;80(6):1347-58.
- Achterberg HC, van der Lijn F, den Heijer T, Vernooij MW, Ikram MA, Niessen WJ, et al. Hippocampal shape is predictive for the development of dementia in a normal, elderly population. *Human brain mapping*. 2014;35(5):2359-71.
- Sørensen L, Igel C, Pai A, Balas I, Anker C, Lillholm M, et al. Differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using structural MRI cortical thickness, hippocampal shape, hippocampal texture, and volumetry. *NeuroImage: Clinical*. 2017;13:470-82.

7. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein H, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992;55(10):967-72.
8. Adachi M, Kawakatsu S, Sato T, Ohshima F. Correlation between volume and morphological changes in the hippocampal formation in Alzheimer's disease: rounding of the outline of the hippocampal body on coronal MR images. *Neuroradiology*. 2012;54(10):1079-87.
9. Shen Q, Loewenstein DA, Potter E, Zhao W, Appel J, Greig MT, et al. Volumetric and visual rating of magnetic resonance imaging scans in the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2011;7(4):e101-e8.
10. Duara R, Loewenstein D, Potter E, Appel J, Greig M, Urs R, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;71(24):1986-92.
11. Belleville S, Fouquet C, Hudon C, Zomahoun HTV, Croteau J. Neuropsychological measures that predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's type dementia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology review*. 2017;27(4):328-53.
12. Achterberg HC, Sørensen L, Wolters FJ, Niessen WJ, Vernooij MW, Ikram MA, et al. The value of hippocampal volume, shape, and texture for 11-year prediction of dementia: a population-based study. *Neurobiology of aging*. 2019;81:58-66.
13. Enache D, Cavallin L, Lindberg O, Farahmand B, Kramberger MG, Westman E, et al. Medial temporal lobe atrophy and depressive symptoms in elderly patients with and without Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2015;28(1):40-8.

# Çocukluk Çağı Kan ve Kan Ürünü Transfüzyonu Yapılan Hastaların Özellikleri, Transfüzyon Sıklığı, Eşik Değerleri ve Mortalite ile İlişkisi

## Features, Transfusion Frequency, Threshold Values, The Mortality Relationship of Patients With Childhood-Age Blood and Blood Product Transfusion

Özge ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Can ACIPAYAM<sup>2</sup>, Murat ARAL<sup>3</sup>, Sedef TERZİOĞLU ÖZTÜRK<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup> Sütçü İmam Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>4</sup> Sütçü İmam Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; kan ve kan ürünleri transfüzyonları yapılan hastaların değerlendirilmesi, transfüzyon endikasyonları, transfüzyon yapılan eşik değerler, transfüzyon sıklığı ve transfüzyon sıklığının mortalite üzerine ilişkisini belirlemektir.

**Gereç ve yöntemler:** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 1 Ocak 2018-31 Aralık 2020 tarihleri arasında 28 gün-18 yaş arası kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan 419 hasta geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların 224 (% 53.5)'ünün erkek, 195 (% 46.5)'inin kız, yaş ortalaması 5.3±5.5 yıl ve transfüzyon sıklığı 4.3±9.2 defa olduğu saptanmıştır. Hastalardan 338'ine eritrosit süspansiyonu, 124'üne trombosit süspansiyonu, 110'nuna taze donmuş plazma transfüzyonu yapılmıştır. Transfüzyon yapılan hastalardan transfüzyon öncesi eşik değerler hemoglobin için 7.1 g/dL, trombosit için 24379/mm<sup>3</sup>, INR için 1.6 olarak saptandı. Hastaların 261 (%62.3)'ine anemi, 96 (%22.9)'sına trombositopeni nedeni ile transfüzyon yapılmıştır. Hastaların transfüzyon sıklığı ile mekanik ventilatörde kalma süresi (r=0.201, p= 0.042), yoğun bakım yatış süresi (r=0.375, p<0.001) ve ölüm günü (r=0.421, p= 0.002) karşılaştırıldığında aralarında pozitif ve anlamlı ilişki bulundu. Transfüzyon sıklığı ile eksitus olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında, eksitus olanlara 9.0 (5.0-14.0) defa, eksitus olmayanlara ise 1.0 (1.0-2.0) defa transfüzyon yapıldığı tespit edildi.

**Sonuç:** Transfüzyon yapılan hastalarda transfüzyon sıklığı ile mekanik ventilatörde kalma süresi, yoğun bakım yatış süresi ve mortalite oranı karşılaştırıldığında; sık transfüzyonun, hastalarda mekanik ventilatörde kalma ve yoğun bakımda yatış süresini uzattığı, mortalite için bir risk faktörü olduğu görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk dönemi, Kan transfüzyonu, Mortalite.

### Abstract

**Objective:** The aim of the study is; evaluation of patients who received blood and blood products transfusions, transfusion indications, transfusion threshold values, transfusion frequency and the relationship between transfusion frequency and mortality.

**Material and Methods:** 419 patients between the ages of 28 days and 18 years, who underwent blood and blood product transfusion between January 1/ 2018, and December 31/2020, in the Department of Pediatrics, were retrospectively analyzed.

**Results:** It was determined that 224 (53.5%) of the patients included in the study were male, 195 (46.5%) were female, the mean age was 5.3±5.5 years, and the frequency of transfusion was 4.3±9.2 times. Of the patients, 338 received erythrocyte suspension, 124 received thrombocyte suspension, and 110 had fresh frozen plasma transfusions. The pre-transfusion threshold values were found to be 7.1 g/dL for hemoglobin, 24379/mm<sup>3</sup> for platelets, and 1.6 for International Normalized Ratio (INR). Transfusion was performed in 261 (62.3%) patients due to anemia and 96 (22.9%) due to thrombocytopenia. A positive and significant correlation was found between the frequency of transfusion and the duration of mechanical ventilation (r=0.201, p= 0.042), length of stay in the intensive care unit (r=0.375, p<0.001), and day of death (r=0.421, p= 0.002). When the transfusion frequency was compared with the deceased and non-exited patient groups, it was determined that 9.0 (5.0-14.0) times were transfused to those who died and 1.0 (1.0-2.0) to those who were not.

**Conclusion:** When the frequency of transfusion, duration of stay on mechanical ventilator, length of stay in intensive care unit, and, mortality rate were compared in transfused patients; It has been observed that frequent transfusion is a risk factor for mortality, prolonging the duration of mechanical ventilator stay and, intensive care unit stay in patients.

**Keywords:** Childhood, Blood transfusion, Mortality.

**Yazışma Adresi:** Sedef TERZİOĞLU ÖZTÜRK, Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905384297196 **e-mail:** ssedef\_88@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-8872-3200, 0000-0002-6379-224X, 0000-0002-3576-4380, 0000-0001-5496-0988

**Geliş tarihi:** 06.05.2023

**Kabul tarihi:** 05.06.2023

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1293322



## GİRİŞ

Kan, farklı amaçlara sahip özgül yapılardan oluşmuş bir bütün, canlı dokudur. Kan transfüzyonu ise doku hatta organ naklidir (1). Modern tıpta transfüzyon, hastaya tüm kan komponentleri yerine sadece hastaya gerekli olan kan ürününün belirlenerek verilmesi üzerinden hareket eder (2). Kan grubu antijenlerinin, tiplendirme yöntemlerinin ve donör-alıcı karşılaştırma testlerinin keşfi ile birlikte kan transfüzyonu tıp alanına 20. yüzyılın başlarında girmiştir (3).

Eritrosit transfüzyonu için belirlenen eşik değer, hekimler arasında bile 4 katına kadar farklılık göstereceği bildirilmektedir (4). Hastanede yatan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda transfüzyon için hemoglobin (HGB) eşik değeri; erişkin ve pediyatrik yoğun bakım hastaları için  $HGB \leq 7$  g/dl kabul edilmiştir (5). Sepsis durumlarında erken evrede  $HGB \leq 9-10$  g/dL, geç evresinde  $HGB \leq 7$  g/dL eşik değer olarak kabul edilmektedir. Travmatik beyin hasarı durumunda  $HGB < 9$  g/dL, subaraknoid kanama durumunda  $HGB \leq 8-10$  g/dL eşik değer olarak kabul edilmektedir (6). Trombosit süspansiyonu için ise kanama gibi risk faktörü olmayan hastalarda, trombosit değeri 10.000/mm<sup>3</sup> eşik değer olarak alınabilirken; dissemine intravasküler koagülasyon tablosu olan, ileri hepatik veya renal yetmezliği olan hastalarda eşik trombosit değeri 20.000/mm<sup>3</sup> olarak belirlenebilmektedir (7). Taze donmuş plazma transfüzyonu anormal koagülasyon testleri bulunması durumunda verilmektedir. Bunun içinde kabul edilen eşik değerler International Normalized Ratio (INR) >1.5 olmasıdır (8). Fibrinojen düzeyi içinde eşik değer 100 mg/dL kabul edilmektedir (9). Hastalarda gereksiz transfüzyonun, mortaliteyi arttırdığı, pnömoni, sepsis riskinde ve dolayısıyla hastanede kalış süresinde artışa neden olduğu bilinmektedir (10). Transfüzyon kararı verilirken her hasta ayrı ayrı değerlendirilmeli, kişiye ait özellikler, ek hastalıklar ve semptomlar göz önünde bulundurulmalıdır (11).

Bu çalışmada; kan ve kan ürünleri transfüzyonları yapılan hastaların değerlendirilmesi, transfüzyon endikasyonları, transfüzyon eşik değerleri ve mortalite ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde 1 Ocak 2018 -31 Aralık 2020 tarihleri arasında yatan 28 gün-18 yaş arası kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan 614 hasta geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalardan 195 hastanın kronik hastalığı olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik özellikleri, yaş,

yaş grubu, cinsiyet ve tanı grupları belirlendi. Hastalar yatış gününde ilk aldıkları kan ürünlerine ve transfüzyon sırasında komplikasyon gelişip gelişmemesine göre gruplara ayrıldı. Komplikasyon gelişen hastalarda komplikasyon tipi belirlendi. Hastalar yatış yerine göre servis ve yoğun bakım olmak üzere gruplandırıldı. Yoğun bakımda transfüzyon yapılan hastalarda mekanik ventilatör desteği alıp almamasına göre ayrıldı. Mekanik ventilatörde kalma süreleri belirlendi. Hastalardaki mekanik ventilatörde kalma süresi ile transfüzyon sıklığı arasındaki ilişki incelendi. Yoğun bakımda transfüzyon yapılan hastalar eksitus olanlar ve olmayanlar olarak ayrılıp, eksitus olan hastalarda transfüzyon sıklığı ve mortalite ilişkisi değerlendirildi.

## İstatiksel analiz

İstatiksel analiz SPSS 22.0 for Windows (SPSS, Inc; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SS), ortanca (medyan) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uyduğu yerlerde parametrik testler (paired sample t testi ve bağımsız gruplarda t testi) ile normal dağılıma uymadığı yerlerde ise nonparametrik testler (Wilcoxon, Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  alınmıştır.

Çalışmamız Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 26.08.2020 tarih ve 15 karar numaralı etik kurulu (protokol numarası: 312) ile onaylanmıştır. 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 419 hastanın 224 (%53.5)'ü erkek, 195 (%46.5)'i kız idi. En fazla kan ve kan ürünü transfüzyonun 12 ay-3 yaş arası grupta olduğu saptanmış olup, hastaların yaşlarının  $5.3 \pm 5.5$  yıl, transfüzyon sıklığının  $4.3 \pm 9.2$  defa olduğu tespit edilmiştir.

Hastalar aldıkları kan ürününe göre sınıflandırıldığında; 228 (%54.4)'ine sadece eritrosit süspansiyonu, 58 (%13.8)'ine sadece trombosit süspansiyonu, 21 (%5.0)'ine sadece taze donmuş plazma ve 41 (%9.8)'ine trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldığı görüldü. Transfüzyon yapılan hastaların transfüzyon yapılan kan ürününe göre tanımlayıcı istatistikleri karşılaştırıldığında,

eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri  $7.1 \pm 1.6$  (1.5-10.2) g/dL idi. Trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hastaların trombosit değerleri  $24.379 \pm 16.019$  (2.000-50.000)/ $\text{mm}^3$  idi. Taze donmuş plazma transfüzyonu yapılan hastaların INR değerleri  $1.6 \pm 0.8$  (1.2-5.9) idi (**Tablo 1**). Transfüzyon komplikasyonu incelendiğinde 4 (%1) hastada transfüzyona bağlı komplikasyon gelişti. Bu hastalardan 2'sinde ateş, 2'sinde ürtiker görüldü.

Yatış tanıları incelendiğinde 164 (%39.1)'ünün Hematoloji, 53 (%12.6)'ünün Onkoloji, 77 (%18.4)'sinin Nöroloji hastası olduğu görüldü. Hematoloji hasta grubundan 75 (%45.7)'i demir eksikliği anemisi, 8 (%4.9)'i talasemi ve 38 (23.2)'i İmmün Trombositopenik Purpura (ITP) tanısı aldı. ITP tanısı alan 38 hastaya kanaması olduğundan dolayı transfüzyon yapıldı. Hastalar transfüzyon endikasyonlarına göre değerlendirildiğinde; hastaların 261 (% 62.3)'üne anemi, 96 (%22.9)'sına

trombositopeni, 59 (% 14.1)'una kanama nedeniyle transfüzyon yapılmıştı.

Hastaların 227 (%54.18)'si servislerde ve 192 (%45.82)'si yoğun bakımlarda yattığı görüldü. Yoğun bakım hastalarından 102'sinin mekanik ventilatör desteği almaktaydı. Mekanik ventilatörde kalma süresi, transfüzyon verildikten kaç gün sonra öldüğü, yoğun bakım yatış süresi ve servis yatış sürelerine göre karşılaştırıldığında, mekanik ventilatörde kalma sürelerinin  $34.8 \pm 49.9$  gün, ölüm günü  $33.8 \pm 40.9$  gün, yoğun bakım yatış sürelerinin  $31.7 \pm 51.7$  gün ve serviste yatış sürelerinin  $7 \pm 5$  gün olduğu bulundu (**Tablo 2**).

Transfüzyon sıklığı ile ventilatör süresi ( $r=0.201$ ,  $p=0.042$ ), yoğun bakım yatış süresi ( $r=0.375$ ,  $p<0.001$ ) ve ölüm günü ( $r=0.421$ ,  $p=0.002$ ) karşılaştırıldığında arasında pozitif ve anlamlı ilişki vardı. Servis yatış süresi ile transfüzyon sıklığı arasında anlamlı ilişki yoktu ( $r=-0.010$ ,  $p=0.884$ ) (**Tablo 3**).

**Tablo 1. Eritrosit, Trombosit ve Taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonu yapılan parametrelerin karşılaştırılması**

	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	%25	%75	En düşük	En yüksek
HGB (g/dL)	7.1	1.6	7.1	6.0	8.4	1.5	10.2
Trombosit (/ $\text{mm}^3$ )	24379	16019.6	23500	8000	40500	2000	50000
INR	1.6	0.8	1.4	1.3	1.7	1.2	5.9

Kısaltma: INR: International Normalized Ratio, HGB: Hemoglobin

**Tablo 2. Hastaların yaş, transfüzyon sıklığı, ölüm günü, ventilatör, yoğun bakım ve servis yatış süreleri**

	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	%25. Değer	%75. Değer	En düşük	En yüksek
Yaş (Yıl)	5,3	5,5	3	1	9	0,1	17
Transfüzyon sıklığı	4,3	9,2	1	1	3	1	98
Servis	1,5	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	11,0
Yoğun bakım	7,5	12,7	2,0	1,0	8,0	1,0	98,0
Ölüm günü (gün)	33,8	40,9	15,5	4,5	46	2	170
Ventilatör süresi (gün)	34,8	49,9	15	4	43	1	235
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	31,7	51,7	13	4	32	2	350
Servis yatış süresi (gün)	7	5	6	4	8	1	47

**Tablo 3. Transfüzyon sıklığı ile mekanik ventilatör, serviste yatış, yoğun bakımda yatış ve eksitus olma günlerinin karşılaştırılması**

	Korelasyon Katsayısı (r)	p
Ventilatör süresi (Gün)	0,201	0,042
Yoğun bakım yatış süresi (Gün)	0,375	<0,001
Servis yatış süresi (Gün)	-0,010	0,884
Ölüm günü (Gün)	0,421	0,002

\*Korelasyon analizi,  $p<0.05$  istatistiksel anlamlı farklılık.

Eksitus olan ve olmayan hastaların transfüzyon sıklıkları karşılaştırıldığında eksitus olanlara 9.0 (5.0-14.0) defa eksitus olmayanlara 1.0 (1.0-2.0) defa transfüzyon yapıldığı bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ).

## TARTIŞMA

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu hastanelerde sıklıkla uygulanan medikal tedaviler arasında yer almaktadır. Transfüzyon yapılan hastaları incelediğimizde erkeklerde transfüzyon oranının kızlardan daha yüksek olduğu saptanmış olup, erkek/kız oranının 1,14/1 olduğu tespit edilmiştir. Bahadır ve ark. Yeni Delhi'de üçüncü düzey bir hastanede transfüzyon yapılan çocuk hastalarda yaptığı bir araştırmada bu oran 1,75/1, Karam ve ark. çalışmasında bu oranın 1,3/1, Demaret ve ark. çalışmasında ise erkek/kız oranının 1,1/1 olup çalışmamızla uyumlu olduğu görülmüştür (12-14). Bu durumun erkek çocuklarda konjenital ve edinsel hastalıkların daha fazla olması nedeniyle transfüzyon ihtiyacının artmış olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Slonim ve ark. tarafından yapılan ve 0-18 yaş arası 51720 çocuk hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada transfüzyon yapılan çocukların ortalama yaşı  $5.5 \pm 5.9$  yıl olarak saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda da literatürdeki benzer olarak hastaların yaşlarının  $5.3 \pm 5.5$  yıl olduğunu tespit edilmiştir.

Benzer çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en fazla eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldığı görülmüştür (12,15,16). Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu kararını vermede hemogloblin değeri tek başına karar verdirici değildir; hastanın yaşı, alta yatan hastalığı ve klinik durumu gibi parametreler de mutlaka göz önüne alınmalıdır. Bağcı ve ark. çalışmasında eritrosit süspansiyonu transfüzyon öncesi ortalama hemogloblin değeri  $7,6 \pm 1,2$  g/dL, Demaret ve ark. çalışmasında  $7,7 \pm 2,7$  g/dL olarak bildirilmiştir (14,17). Bizim çalışmamızda da eritrosit süspansiyonu transfüzyon öncesi ortalama hemogloblin değerinin servis hastalarında  $6,4 \pm 1,3$  g/dL, yoğun bakım hastalarında  $7,7 \pm 1,6$  g/dL olarak saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde transfüzyon eşik değerinin daha yüksek olmasını kritik hastalarda akut durumlar dışında allojenik eritrosit süspansiyonu transfüzyon amacı ile anemide oluşabilecek riskleri azaltmak ve dokulara oksijen sunumunu arttırmak amacı ile transfüzyon yapılmasına bağlı olduğunu düşündük.

Kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonuna bağlı her türlü istenmeyen etki "transfüzyon komplikasyonu" olarak adlandırılır. Gauvin ve ark. 2509 hasta ile yaptıkları

çalışmada ise transfüzyon reaksiyonu sıklığı %10.8 oranında olduğu en sık ateş reaksiyonu gözlemlendiği bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamıza bakıldığında ise %1 oranında transfüzyon komplikasyonu gelişerek en sık ateş ve ürtiker görülmüştür. Çalışmamızda transfüzyon reaksiyonlarının az görülmesinin sebebi ise lökosit filtrasyonu işleminin ve kan ışınlamasının rutin olarak uygulanması ile açıklanabilir.

Bateman ve ark. yaptığı çalışmada transfüzyon endikasyonlarının sıklık sırasına göre %42'sinin anemi, %16'sının akut kanama, %9'unun kardiyovasküler instabilite olduğu bildirilmiş olup çalışmamızda da benzer oranların olduğu bulunmuştur (19).

Arslanköylü ve ark. çalışmasında transfüze edilen hastaların çocuk yoğun bakımda yatış süreleri, mekanik ventilatörde kalma süreleri transfüze edilmeyen hastalardan daha uzun olduğu görülmüştür (20). Başka bir çalışmada Kneyber ve ark. transfüzyon yapılan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacında uzama ve uzamış yoğun bakımda kalma süreleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamıştır (21). Bizim çalışmamızda hastaların transfüzyon sıklığı ile yoğun bakım yatış süresi ve ventilatör süresi pozitif ve anlamlı ilişki vardı. Eksitus olan ve olmayan hastaların transfüzyon sıklıkları karşılaştırıldığında arasında pozitif ve anlamlı ilişki bulunmuştur.

Sık transfüzyon yapılan hastalardaki mortalite oranının, klinik durumlarının daha ağır olmasıyla ilişkili olduğu düşünülebilir. Ancak bu oranı anlamlı kılan sadece klinik durumun ağır olmasıyla açıklanamayacağımızı da düşünmekteyiz. Transfüzyonunun yol açtığı olumsuz etkilerin de mortalite oranındaki artışa katkısı olabilir. Transfüzyon ile ilişkili olarak, transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı, hemodinamik bozulma, intravasküler hacim yüklenmesi, akut hemoliz ve immünsüpresyon dahil olmak üzere birçok risk olduğu düşünülmektedir (19). Ayrıca transfüze edilen hastaların prognozunun daha kötü olması, transfüzyonla ilişkili immünmodülasyonun sonucu olduğu düşünülmektedir (22). Kan transfüzyonunun immün sistemi aktive ederek transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı, transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı, alloimmünizasyon ve otoimmün hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir (23).

Sonuç olarak; sık transfüzyon yapılan hastalarda, mekanik ventilatörde kalma süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve mortalite oranının arttığı görülmüştür. Bu nedenle transfüzyon kararı verilirken, transfüzyonun yan etkileri ve mortalite riski göz önüne alınarak değerlendirilip, yarar yönünün ağır bastığı durumlarda transfüzyon yapılması gerektiği akıldaki tutulmalıdır.

**Etik onay:** Çalışmamız Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 26.08.2020 tarih ve 15 karar numaralı etik kurulu (protokol numarası: 312) ile onaylanmış ve 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

**Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması:** Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

- Hillman RS, Kenneth AA: Blood Component Therapy. In: Hematology in Clinical Practice. 3rd edition; 2002. p.407-416.
- Demir G, Yıldız Ö. Tıbbi Transfüzyon Endikasyonları. Ülkü B, Soysal T. Herkes için Transfüzyon Tıbbı, 1. baskı, İstanbul, Aydoğan Basım, 2005;117-124.
- Vengelen-Tyler V. Noninfectious Complications of Blood Transfusion. In: Technical Manual. 12th ed. Bethesda; 1996. p.558-559.
- Hasler S, Kleeman A, Abrams R, Kim J, Gupta M, Krause MK, et al. Patient safety intervention to reduce unnecessary red blood cell utilization. Am J Manag Care, 2016;22 (4):295-300.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart Journal 2007;28(13):1598-1660.
- Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, et al. Guidelines on the management of anemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. Br J Haematol 2013;160(4):445-464.
- Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? Br J Haematol 2017;177(1):27-38.
- Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI) Working Party. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Blood Transfusion 2009; 7(2):132-150.
- Pantanowitz L, Kruskall MS, Uhl L. Cryoprecipitate Patterns of use. Am J Clin Pathol 2003;119:874-881.
- Mazer CD. Blood conservation in cardiac surgery: Guidelines and controversies. Transfus Apher Science 2014;50(1):20-25.
- Likosky DS, Al-Attar PM, Malenka DJ, Furnary AP, Lehr EJ, Paone G, et al. Geographic variability in potentially discretionary red blood cell transfusions after coronary artery bypass graft surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148(6):3084-3089.
- Bahadur S, Sethi N, Pahuja S, Pathak C, Jain M. Audit of Pediatric Transfusion Practices in a Tertiary Care Hospital. Indian J Pediatr. 2015;82(4):333-339.
- Karam O, Tucci M, Bateman ST, Ducruet T, Spinella PC, Randolph AG, et al. Association between length of storage of red blood cell units and outcome of critically ill children: a prospective observational study. Crit Care. 2010;14(2):57.
- Demaret P, Tucci M, Ducruet T, Trottier H, Lacroix J. Red blood cell transfusion in critically ill children (CME). Transfusion. 2014;54:365-375.
- Slonim AD, Joseph JG, Turenne WM, Sharangpani A, Luban NLC. Blood transfusions in children: a multi-institutional analysis of practices and complications. Transfusion. 2007; 48(1):73-80.
- Pedrosa AK, Pinto FJ, Lins LD, Deus GM. Blood Transfusion Reactions in Children: Associated Factors. J Pediatr Rio J. 2013;89:400-406.
- Bagcı M, Özcan PE, Şentürk E, Telci L, Çakar N. Kritik Hastalarda Anemi ve Kan Transfüzyonlarının Değerlendirilmesi. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2014;12:45-50.
- Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, Choker G, Ducruet T, Karam O, et al. Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. Transfusion. 2010;50(9):1902-1913.
- Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, Barton R, Thomas NJ, et al, Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178:26-33.
- Arslanköylü AE, Akbaş B, Alakaya M, Bozlu G, Özdemir AA. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Sırasındaki Hemoglobin Düzeyi ve İzlemede Eritrosit Transfüzyonu Gereksiniminin Mortalite Üzerine Etkisi. J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2017;4:8-12.
- Kneyber MC, Hersi MI, Twisk JW, Markhorst DG, Plötz FB. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. Intensive Care Med. 2007;33(8):1414-1422.
- Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. American Journal of Therapeutics 2002;9(5):389-395.
- Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. Chest. 2005;127(1):295-307.

# Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tez Konularının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Master's Thesis Topics of The Faculty of Medicine Department of Anatomy

Mehmet DEMİR<sup>\*</sup>, Sibel ATEŞOĞLU KARABAŞ<sup>1</sup>, Fatma Beyzanur SUBAŞI<sup>1</sup>, Atila YOLDAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

### Özet

**Amaç:** Dünyada ve ülkemizde lisansüstü eğitimin tamamlanmasında tez yazımı zorunlu bir durumdur. Tez yazımı aynı zamanda kişiye bilimsel araştırma basamağı olarak büyük bir fırsat sunmaktadır. Çalışmamızda Türkiye'deki tıp fakültesi anatomi anabilim dallarında yapılan yüksek lisans tezlerinin çalışma konularının zaman içerisindeki değişimlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Veriler Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi'ne kayıtlı, 1988-2021 yılları arasında yayınlanmış 557 tezin incelenmesiyle retrospektif olarak elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tezlerde yazarın cinsiyeti, tezin yayınlandığı yıl, tez danışmanın akademik unvanı ve tezin çalışıldığı araştırma konusu incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda 557 yüksek lisans tezi incelenmiş olup bu tezlerin %4,8'i 2000 yılı ve öncesi, %17,8'i 2001-2010 yılları arasında, %77,4'ü 2011-2021 yılları arasında yayınlandığı belirlenmiştir. Tezlerde çalışılan konuların %39,3'ü radyolojik çalışma, %20,3'ü antropometrik çalışma, %19,4'ü kadavra çalışması, %14,9'u hayvan deneyi modelleri, %2,7'si klinik çalışma, %1,8'i anket çalışması, %0,9'u radyolojik-antropometrik çalışma, %0,4'ü hücresel çalışma, %0,2'si anatomi tarihçesi ve %0,2'si anatomi terminolojisi olduğu tespit edilmiştir. 2010 yılı ve öncesi en çok kadavra çalışmaları tercih edilirken 2011 yılı ve sonrası radyolojik çalışmaların daha çok yapıldığı gözlenmiştir (p=0,001).

**Sonuç:** Teknolojinin gelişimine paralel olarak birçok bilim dalı da kendi içerisinde gelişmekte ve güncel çalışmalara fırsat oluşturmaktadır. Anatomi anabilim dalı da teknolojik gelişimlere uyum sağlamış ve çalışmamızın bir sonucu olarak tez konularının kadavra çalışmalarından radyolojik çalışmalara evrilmesi bu durumu kanıtlar niteliktedir. Bununla birlikte deneysel hayvan modelleri ve hücresel araştırmaların da oldukça artmış olduğu görülmüştür. Anatomik oluşumların hastalıklar ile ilişkilendirilerek gelişmesi morfoloji bilimine de oldukça katkı sağlamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Anatomi, Tıp Fakültesi, Türkiye, Yüksek lisans.

### Abstract

**Objective:** Thesis writing is a mandatory condition for completing postgraduate education in the world and in our country. Thesis writing also offers a great opportunity as a scientific research step. In our study, it was aimed to determine the changes over time in the study topics of master's theses completed in the anatomy departments of medical faculties in Turkey.

**Material and Methods:** The data were obtained from the National Thesis Center database by examining 557 anatomy master's theses conducted between 1988-2021. The gender of those who made the theses, the year the thesis was completed, the academic title of the thesis advisor and the research topic were examined.

**Results:** In our study, 557 master's theses were examined. It was determined that 4.8% of these theses were published in 2000 and before, 17.8% were published between 2001-2010, and 77.4% were published between 2011-2021. 39.3% of the subjects studied in theses are radiological studies, 20.3% anthropometric, 19.4% cadaver, 14.9% animal experiment models, 2.7% clinical, 1.8%. It was determined that 100% were surveys, 0.9% were on radiological-anthropometric studies, 0.4% were on cellular studies, 0.2% were on anatomy history and 0.2% were on anatomy terminology. While cadaveric studies were the most preferred in 2010 and before, it was observed that radiological studies were performed more in 2011 and after (p=0.001).

**Conclusion:** In parallel with the development of technology, many researchers are developing within themselves and creating opportunities for current studies. The department of anatomy has also adapted to technological developments, and as a result of our study, the evolution of thesis topics from cadaver studies to radiological studies proves this. However, it has been observed that experimental animal models and cellular research have increased considerably. The development of anatomical formations in association with diseases has also contributed greatly to the science of morphology.

**Keywords:** Anatomy, Faculty of Medicine, Turkey, Graduate.

**Yazışma Adresi:** Mehmet DEMİR Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.

**Telefon:** +905059387311 **e-mail:** mdemir2779@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-2405-9317; 0000-0002-8469-4518; 0000-0002-6459-7243; 0000-0002-7807-0661

**Geliş tarihi:** 06/10/2022

**Kabul tarihi:** 24/10/2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1185184

## GİRİŞ

Sağlık alanında verilen temel eğitimlerde önemli bir yere sahip olan anatomi dersinin amacı insan vücudunu oluşturan yapılar hakkındaki temel konuları öğretmek, araştırma yapabilmek için ihtiyaç duyulan temel bilgi ve becerileri kazandırmaktır (1). Birbirinin tamamlayıcısı olan bilim ile eğitim kavramlarından gerektiği kadar faydalanabilme bir ülkenin hem gelişmişlik hem de çağdaşlık seviyesini gösteren en önemli unsurlardır (2). Günümüzde bilim ile teknolojik gelişmelerin birbirine paralel olarak ilerlemesi eğitimin gelişmesine de yansımış hatta lisansüstü eğitim bile oldukça yaygın verilen bir eğitim basamağı olmuştur (3). Lisansüstü seviyede verilen eğitimin amacı bilgiyi üreten, kullanan, eleştiren ve üretken düşünce tarzıyla mevcut problemi çözebilecek nitelikte bilim insanları yetiştirmektir (4,5). Verilen lisansüstü eğitim ile bireyin ilgili uzmanlık alanına özgü bilgi ve beceriler kazanmasını ve bu özellikleri ilerletmesinin yanı sıra özellikle tez hazırlama sürecinde kullanacağı araştırma yöntemlerinin yeterliliklerinin geliştirilmesi ve bilimsel beceriler kazandırılmasına yönelik olmalıdır (4). Dünyada ve ülkemizde lisansüstü eğitimin tamamlanmasında tez yazımı zorunlu bir durumdur. Bir tezin hazırlanma sürecinin tamamı öğrenciye bilimsel araştırma basamağı olarak büyük bir fırsat sunar (6). Kazanılan analitik, örgütsel ve araştırma becerilerinin bireye ömrünün sonuna kadar lazım olacağı düşünüldüğünde tez yazım ve yayınlanmasının önemi oldukça artmaktadır (7).

16. yüzyılda yaşayan ve anatominin kurucusu sayılan Vesalius'tan bu yana anatomi eğitimi önemini artırarak gelişmeye devam etmiştir. Teknolojik gelişmeler anatomi alanının çalışma konularında hem çeşitlilik hem de ilerleme sağlamıştır (8). Geçmişten günümüze kadavra, antropometrik, deneysel, klinik ve radyolojik kategorilerde yazılmış olan anatomi tezleri anatomi bilimindeki yeniliklerin ve ilerlemelerin bir parçası olmuştur (9). Bu çalışmada ülkemizdeki tıp fakültesi anatomi anabilim dallarında yapılan yüksek lisans tezlerinin çalışma konularının belirlenmesi ve zaman içerisindeki değişimlerinin tespit edilmesi amaçlanmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kesitsel ve tanımlayıcı olan çalışmamız Mayıs 2022 tarihinde Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) Başkanlığı ulusal tez merkezi internet veri tabanında (<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>) bulunan, tıp fakültesi anatomi anabilim dalı yüksek lisans tezlerinin retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Verilerin toplanması esnasında öncelikle YÖK'ün web sitesinde bulunan ulusal tez merkezi sayfasındaki "Detaylı tarama" seçeneğinden, anabilim dalı "Anatomi",

tez türü "Yüksek Lisans" anahtar kelimeleri girilerek 1988-2021 yılları arasında erişime açık olan 582 teze ulaşılmıştır. 582 tezin 25'i veteriner fakültesi anatomi anabilim dalları tarafından yayınlandığı için inceleme dışı bırakılmış, çalışmaya 557 tez dahil edilmiştir. Veri tabanında geriye dönük daha fazla veriye ulaşılamamıştır. Tez arama sayfasında arama yapılırken erişime açık olan tezlerin tam metinleri, erişime kapatılan tezlerin ise özet metinleri incelenmiştir. Tıp fakültesi yüksek lisans tezi olması, ulusal tez merkezinde taranabiliyor olması, tez tam metin veya özet metne ulaşılabilir olması dahil edilme kriterlerini oluşturmaktadır. Veterinerlik fakültesi anatomi anabilim dalı yüksek lisans tezi olması, tıp fakültesi doktora veya uzmanlık tezi olması, tıp fakültesi yüksek lisans tezlerinden özet metine ulaşılamamış olması çalışmamızın dışlanma kriterlerini oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilen tezlerden; tezlerin yayınlandığı yıllara, tez danışmanlarının akademik unvanlarına, tez yazarlarının cinsiyetine ve tezlerin çalışıldığı araştırma konularına ait veriler toplanmıştır. Yüksek lisans tezleri yayınlandığı yıllara göre 2000 yılı ve öncesi, 2001-2010 yılları arası ve 2011-2021 yılları arası olmak üzere üç bölüme ayrılarak değerlendirilmiştir. Tezde çalışılan konular hayvan deneyi modelleri, kadavra çalışması, antropometrik çalışma, radyolojik çalışma, klinik çalışma, anket çalışması, hücresel çalışma, radyolojik-antropometrik çalışma, anatomi tarihçesi ve anatomi terminolojisi kategorileri altında sınıflandırılarak incelenmiştir.

## İstatistiksel Analiz Yöntemleri

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) Windows paket programı kullanılmıştır. Veriler tanımlayıcı olarak analiz edilmiştir. Kategorik verilerin tanımlanmasında sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Grup karşılaştırmalarında Chi square testinden faydalanılmıştır.  $P < 0,05$  değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmış (Toplantı Tarihi: 17.05.2022 Protokol No: 2022/16-10) ve uluslararası Helsinki deklarasyon prensiplerine uyulmuştur.

## BULGULAR

Çalışmamıza YÖK Başkanlığı ulusal tez merkezi internet veri tabanına kayıtlı, 1988-2021 yılları arasında yayınlanmış 557 adet anatomi yüksek lisans tezi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tezlerin yazarlarının %66,1'inin kadın, %33,9'unun erkek olduğu belirlenmiştir. Tez konuları ile yazarların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ( $p=0,980$ , **Tablo 1**).

**Tablo 1. Tez konuları ile cinsiyetler arasındaki ilişki**

Tez konuları	Cinsiyet		P
	Kadın (N)	Erkek (N)	
Hayvan deneyi modelleri	53	30	0,980
Kadavra	69	39	
Antropometrik	78	35	
Radyolojik	146	73	
Klinik	9	6	
Anket	7	3	
Hücresele	1	1	
Radyolojik-antropometrik	3	2	
Anatomi tarihçesi	1	0	
Anatomi terminolojisi	1	0	

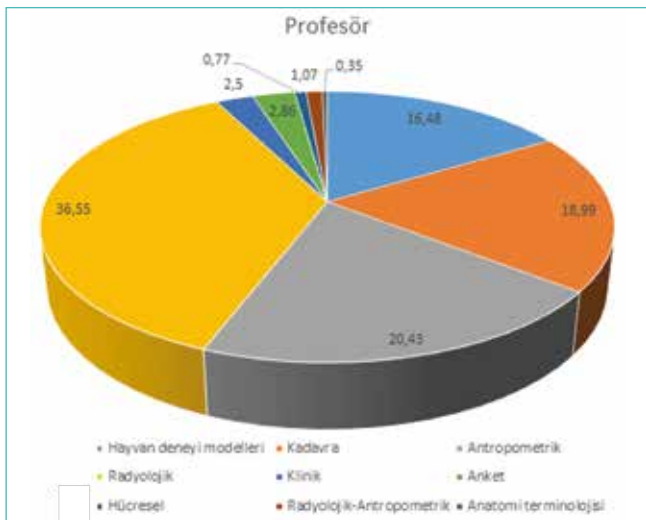
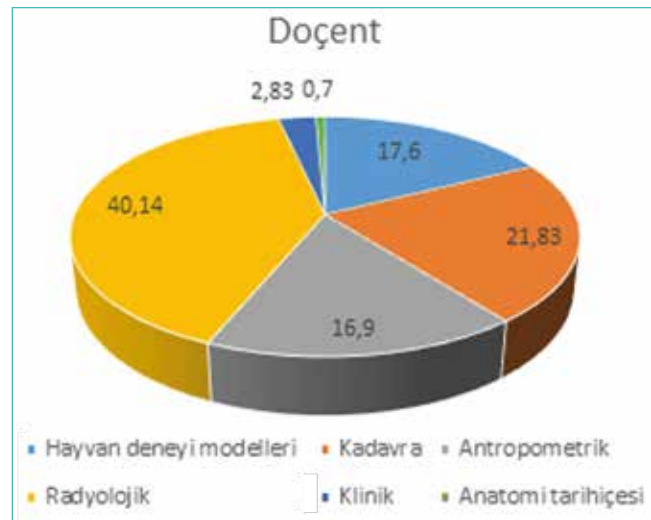
N=Tez sayısı

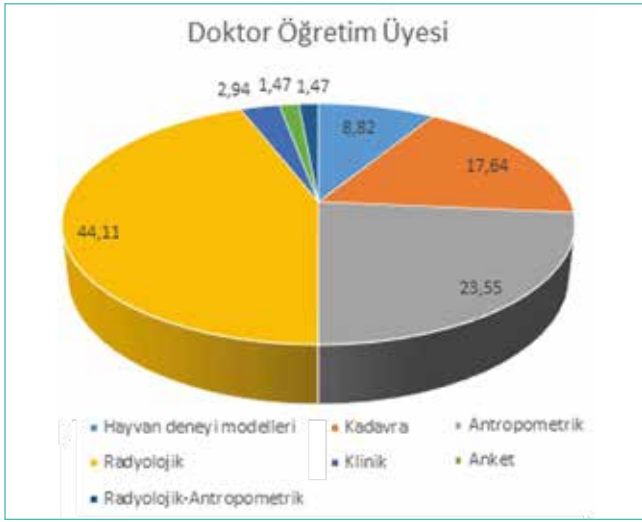
Tez danışmalarının %50,1'i profesör (prof.), %25,5'i doçent (doç.), %24,4'ü doktor öğretim üyesi (dr. öğr. üyesi)'nden oluşmaktaydı. Tez konularının dağılımları ile danışman unvanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0,313$ , **Tablo 2, Şekil 1a,b,c**). Tezlerin %4,8'i 2000 yılı ve öncesi, %17,8'i 2001-2010 yılları arasında, %77,4'ü 2011-2021 yılları arasında yapılmıştı. Tezlerde çalışılan konuların %39,3'ü radyolojik çalışma, %20,3'ü antropometrik çalışma, %19,4'ü kadavra çalışması, %14,9'u hayvan deneyi modelleri, %2,7'si klinik çalışma, %1,8'i anket çalışması, %0,9'u radyolojik-antropometrik çalışma, %0,4'ü hücresele çalışma, %0,2'si anatomi tarihçesi ve %0,2'si anatomi terminolojisi olduğu gözlenmiştir. Tez konularının yıllara göre dağılımlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ( $p=0,001$ , **Tablo 3, Şekil 2**).

**Tablo 2. Tez konuları ile tez danışmanlarının unvanları arasındaki ilişki**

Tez konuları	Tez danışmanının unvanı			p
	Prof. N (%)	Doç. Dr. N (%)	Dr. Öğr. Üyesi N (%)	
Hayvan deneyi modelleri	46 (55,42)	25 (30,13)	12 (14,45)	0,313
Kadavra	53 (49,07)	31 (28,71)	24 (22,22)	
Antropometrik	57 (50,44)	24 (21,25)	32 (28,31)	
Radyolojik	102 (46,5)	57 (26,04)	60 (27,39)	
Klinik	7 (46,68)	4 (26,66)	4 (46,66)	
Anket	8 (80)	0 (0)	2 (20)	
Hücresele	2 (100)	0	0	
Radyolojik-antropometrik	3 (60)	0	2 (40)	
Anatomi tarihçesi	0	1(100)	0	
Anatomi terminolojisi	1 (100)	0	0	

Prof=Profesör, Doç=Doçent, Dr. Öğr. Üyesi=Doktor Öğretim Üyesi, N=Tez sayısı.

**Şekil 1a.** Profösörlerin yürüttüğü tez konularının dağılımları**Şekil 1b.** Doçentlerin yürüttüğü tez konularının dağılımları



Şekil 1c. Doktor Öğretim Üyelerinin yürüttüğü tez konularının dağılımları

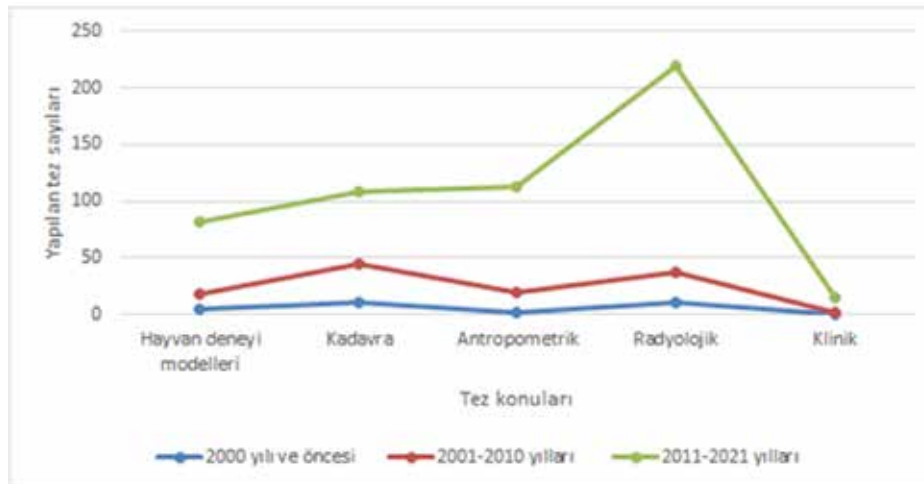
## TARTIŞMA

Hızlı gelişen teknolojinin birçok alanda olduğu gibi tıp eğitiminde de yansımaları görülmüştür. Anatomi eğitiminde de bu teknolojik gelişmelerle birlikte hem zaman ve maliyet avantajı sağlaması hem de anatominin klinikteki önemli bir yansıması olan radyolojik görüntülerin izlenmesi bilgisayar destekli çalışmaları ön plana çıkarmıştır (10-12). Radyolojik cihazlarda da zaman içerisinde büyük gelişmeler kaydedilmiş ve buna paralel olarak radyolojik anatomi alanında yapılan çalışmaların güvenilirlikleri artmıştır (13-15). Toy ve ark. çalışmalarında 2010 yılından sonra radyolojik anatomi alanında yapılan doktora tezlerinde artış olduğunu tespit etmiştir (9). 2007 ile 2017 yılları arasındaki tıpta uzmanlık tezlerinin incelendiği başka bir çalışmada radyolojik çalışmaların ikinci sırada yer aldığı belirtilmiştir (16). Yaptığımız çalışmada yapılan bu

Tablo 3. Tez konularının yıllara göre dağılımları

Tez konuları	Tezin yapıldığı yıllar			Toplam	P
	2000 yılı ve öncesi N (%)	2001-2010 N (%)	2011-2021 N (%)		
Hayvan deneyi modelleri	4 (14,81)	15 (15,15)	64 (14,84)	83	0,001
Kadavra	11 (40,74)	34 (34,34)	63 (14,61)	108	
Antropometrik	1 (3,70)	19 (19,19)	93 (21,57)	113	
Radyolojik	10 (37,03)	27 (27,27)	182 (42,22)	219	
Klinik	0	1 (1,01)	14 (3,24)	15	
Anket	0	1 (1,01)	9 (2,08)	10	
Hücreesel	0	0	2 (0,46)	2	
Radyolojik-antropometrik	0	2 (2,02)	3 (0,69)	5	
Anatomi tarihçesi	1 (3,70)	0	0	1	
Anatomi terminolojisi	0	0	1 (0,23)	1	
Toplam	27 (99,98)	99 (99,99)	431 (99,94)	557	

N=Tez sayısı.



Şekil 2. Tez konularının dağılımlarının yıllara göre değişimleri



çalışmalara benzer olarak radyolojik çalışmaların 2011 yılı ve sonrasında artarak ilk sıraya yükseldiği gözlenmiştir. Bunun nedeninin ise teknolojik gelişmelerin hızlanması ile radyolojik cihazların yaygınlaşması, birçok hastalık tanısında bu cihazlardan faydalanılması ve radyolojik çalışmaların güvenilirliğinin oldukça yüksek olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Antropometrik incelemeler canlı ve ölülerde gerçekleştirilebilen, insan vücudu ile iskeletin ağırlığı, oranları ve boyutlarının ölçümleri ile ilgilenen kısaca insan vücudunun şeklini niceliksel olarak inceleyen bilim dalıdır (17). İnsan bedenine ait yapıların antropometrik olarak ölçülmesi ve elde edilen bulguların birbirleriyle olan oranları çok eski tarihlerden beri birçok bilim insanının ilgi odağı olmuş ve bununla birlikte birçok araştırmanın da konusu haline gelmiştir (18). Geçmişten günümüze kadar insan bedenini meydana getiren oluşumlar hep merak konusu olmuştur. Yine antropometrik teknikler ile farklı etnik kökenlere ait birçok değişik ülkeden farklı yaş gruplarıyla yapılan antropometrik çalışmaların sayısı artarak devam etmektedir. Antropometrik teknikler kullanılarak yapılan araştırmalarda değişik toplumlarda farklı yaş ve cinsiyet gruplarında o topluma ait çok kıymetli verilere ulaşılmaktadır (19-21). İnsanın vücut şekli, yüz yapısı, kemik ve doku morfometrisine ait ölçümler insanlık tarihinin var oluşundan bu yana her zaman ilgi odağı olmaya devam etmektedir (22). Ateşoğlu ve ark. tıpta uzmanlık tezlerini değerlendirdiği bir araştırmada antropometrik çalışmaların dördüncü sırada yer aldığı gözlenmiştir (16). Toy ve ark. doktora tezlerini incelediği bir araştırma 2010 yılından sonra antropometrik ölçümlerle yapılan doktora tezlerinde 2010 yılı öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma olduğunu göstermektedir (9). Çalışmamızda ise yapılan bu çalışmaların aksine antropometrik çalışmaların yıllar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu artışın, antropometrik çalışmaların maliyetinin düşük olması, uygulama alanlarının geniş olması ve yüksek lisans düzeyindeki öğrenciler için uygulama kolaylığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Geçmişten günümüze insanlık tarihinin gelişimine baktığımızda insanın en temel duygularından biri olan merak duygusu sayesinde birçok araştırmalar ve deneyler yapıldığı görülmektedir. Bu araştırmalar ve deneyler bazı icatların da meydana çıkmasını sağlamış ve birçok alanda gelişmeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler sonucunda elde edilen bilgiler birçok bilim dalını etkilediği gibi tıp dünyasını da etkilemiş ve yeni çalışmalara referans olmuştur. Bu gelişmelerden olumlu etkilenen bir kategori de hayvan üzerinde yapılan çalışmalardır

(23). Hayvanlarda hastalık modelleri oluşturularak yapılan değerlendirmelerin amacı hastalıkların teşhis ve tedavisinde hızlı, etkili ayrıca en doğru sonucu elde etmektir. Teknolojik gelişmelerin bir sonucu olarak deney hayvanı merkezlerinde yüksek donanıma sahip cihazlar ve imkanlar sayesinde daha ileri çalışmalar yapılmaktadır (24). Deneysel çalışmalar anatomi biliminde de sıklıkla kılavuz olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, anatomi alanındaki deneysel doktora tezlerinde, 2010 yılından sonra 2010 yılı ve öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (9). Yapılan başka bir çalışmada ise deneysel çalışmaların %22,8 ile üçüncü sırada yer aldığı raporlanmıştır (16). Farmakoloji uzmanlık tezlerinin incelendiği bir araştırmada da deneysel çalışmaların %76,9 olduğu görülmüştür (25). Fizyoloji uzmanlık tezlerini değerlendiren bir başka çalışmada %73,2 olduğu belirtilmiştir (26). Çalışmamızda yapılan çalışmalara benzer olarak deneysel hayvan modeli çalışmalarında yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu, 2010 yılı ve sonrasında ise yapılan çalışmalar içerisinde %14,84 ile üçüncü sırada olduğu gözlenmiştir.

Anatomi eğitiminin temelini vücudun üç boyutlu yapısını tanıma olanağı sağlayan kadavra ile yapılan pratik dersler oluşturmaktadır (27). Günümüzde üç boyutlu görüntüleme teknikleri, sanal uygulamalar, eğitimde kullanılan maketler öğreticilerin işini oldukça kolaylaştırmaktadır. Ancak iyi bir anatomi eğitiminin temeli halen kadavradır. Her ne kadar teknolojik gelişmelerle kadavranın yeri doldurulmaya çalışılsa dahi insan bedeninin yerine koyulabilecek bir şey bulunmamaktadır. Verilen anatomi eğitimlerinde en önemli bilgi kaynağının kadavra olduğu herkes tarafından kabul gören bir durum olsa dahi kadavra temini konusunda birçok üniversitede ciddi sıkıntılar bulunmaktadır (28). Türkiye'de 1908 yılında kadavraların mumyalanmasıyla birlikte kadavralar tıp eğitiminde kullanılmaya başlanmış ve anatomi eğitiminin temeli olmuştur (29). Kadavraların anatomi eğitimindeki önemini vurgulayan çalışmalar da yapılmaktadır (30). Kadavra teminindeki zorluklar, kadavra maliyetlerinin yüksek olması, kadavra saklama ve kullanımı için gerekli olan cihazların maliyetli olması gibi nedenlerden dolayı günümüzde diseksiyon temelli anatomi eğitimi oldukça azalmıştır (31). Yapılan bir çalışmada kadavra üzerine yapılan doktora tezlerinin sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (9). Uzmanlık tezlerini değerlendiren başka bir çalışmada ise %40,4 ile ilk sırada olduğu görülmüştür (16). Çalışmamızda kadavra çalışmalarının yıllar içerisinde az da olsa arttığını ancak yapılan çalışmalar içerisinde 2010 yılı ve öncesinde birinci sırada iken 2011-2021 yılları arasında ise dördüncü sıraya gerilediği gözlenmiştir. Bu

duruma ise ülkemizde kadavra olmaya karşı bakış açısı, kadavra temininde yaşanan zorluklar, teknolojinin gelişmesiyle çalışmaların daha çok bu alanlara kayması gibi durumların neden olduğu kanaatindeyiz.

Kliniklerde hastalıkların doğru teşhisi ve tedavisi için iyi bir anatomi bilgisine ihtiyaç vardır (32). Anatominin önemi özellikle cerrahi branşlarda ön plana çıkmaktadır (33). Anatomi eğitiminde klasik anatomi bilgisinin klinik bilgiler ve radyolojik görüntülerle desteklenmesi anatominin daha iyi anlaşılmasını sağlamakta ve anatomi eğitimi alan öğrencilerin klinik sorunları yorumlamada beceri kazanmasını sağlamaktadır (29). Toy ve ark. anatomi doktora tezlerinde 2010 yılından sonra klinik anatomiye olan ilginin arttığını göstermiştir (9). Ateşoğlu ve ark. 2007-2017 yılları arasında uzmanlık tezlerini değerlendirdiği bir araştırmada tez konusu olarak klinik çalışmaların tercih edilmediği tespit edilmiştir (16). Çalışmamızda Toy ve ark. aksine 2001-2010 yıllarında bir tane, 2011-2021 yıllarında dört tane klinik çalışma yapıldığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada 1988-2021 yılları arasında Türkiye'deki tıp fakültelerinde yayınlanmış anatomi anabilim dalı yüksek lisans tezleri incelenmiş ve zaman içerisinde çalışma konularındaki eğilimler değerlendirilmiştir. Cinsiyet ve danışman unvanlarının tez konularına bir etkisi olmadığı görülmüştür. Çalışma konularının kadavra çalışmalarından radyolojik çalışmalara ve ardından hayvan deneyi çalışmalarına evrildiği tespit edilmiştir. Gelişen bilim ve teknolojinin anatomi anabilim dalını etkilediği ve güncel çalışmalara yön verdiği sonucuna varılmıştır. Çalışmamız tıp fakültesi anatomi anabilim dalları tarafından yürütülen yüksek lisans tezlerini analiz eden ilk çalışma olmaktadır. Bu yönüyle literatüre zenginlik katmaktadır. Yüksek lisans tez konularının seçiminde anabilim dalındaki hocalarımızın ve öğrencilerin bu sonuçları dikkate alarak konu seçimlerini belirleyebilecekleri ve literatüre farklı bakış açıları katabileceklerini düşünmekteyiz.

**Etik Onam:** Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Toplantı Tarihi: 17.05.2022, Protokol No: 2022/16-10)

**Çıkar Çatışması ve Finans Durumu:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur. Çalışma bir kurum ve kuruluş tarafından finanse edilmemiştir.

**Yazar katkıları:** Fikir/Konsept: S.A.K. -Tasarım:A.Y. -Veri toplama ve analiz: F.B.S., S.A.K. -Literatür incelemesi: A.T., M.D. -Makalenin yazılması: S.A.K., F.B.S., M.D.

## KAYNAKLAR

1. Özdemir ST, Yılmaz MY. Practical Exams Used in Evaluation of Anatomic Knowledge. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg* 2020;46:413-419.
2. Sevinç B. Türkiye'de Lisansüstü Eğitim Uygulamaları, Sorunlar ve Uygulamalar. *Dokuz Eylül Üniv Eğit Fak Derg*. 2001;34:25-40.
3. Karakütük K. Lisansüstü Öğretimde Örgütlenme Modelleri ve Türkiye'deki Uygulamalar. 6. Ulusal Sosyal Bilimler Kongresi Bildiri Kitabı. Ankara;1999. p.15.
4. Karaman S, Bakırcı F. Türkiye'de Lisansüstü Eğitim: Sorunlar ve Çözüm Önerileri. *Sos Bil Araşt Derg* II. 2010;5(2):94-114.
5. Alhas A. Lisansüstü eğitim yapmakta olan milli eğitim bakanlığı öğretmenlerinin lisansüstü eğitime bakış açıları (Ankara ili örneği). Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, 2006.
6. Ogunyemi D, Bazargan M, Norris K, Jones-Quaidoo S, Wolf K, Edelstein R et al. The Development of A Mandatory Medical Dissertations in An Urban Medical School. *Teach Learn Med*. 2005;17:363-369.
7. Cone JD, Foster SL. Psychology and Related Fields. Dissertations and Theses from Start to Finish. 2nd ed. Washington DC: American Psychological Association;1993.
8. Tellioglu AM, Karakas S, Polat AG. A Survey of Scientific Publications in the Field of Anatomy Conducted in Turkey During 2000-2014. *Meandros Medical And Dental Journal*. 2015;16:1-3.
9. Toy S, Sahin NE. An Analysis on the Evaluation of Subjects of Doctoral Theses Completed in Anatomy Department in Turkey. *Med Science*. 2022;11(1):204-207.
10. Stirling A, Birt J. An Enriched Multimedia eBook Application to Facilitate Learning of Anatomy. *Anat Sci Educ*. 2014;7:19-27.
11. Fazal-Ur-Rehman KS, Yunus SM. Students, Perception of Computer Assisted Teaching and Learning of Anatomy-in A Scenario Where Cadavers Are Lacking. *Biomed Res*. 2012;23:215-218.
12. Canbolat M. Evaluation of the Knowledge of Faculty of Medicine Students About the Anatomical Structures on Radiological Images. *Medr*. 2020;2:87-92.
13. Guymarc'h P, Bruzek J. Accuracy and Reliability in Sex Determination From Skulls: A Comparison of Fordisc 3.0 and the Discriminant Function Analysis. *Forensic Sci Int*. 2011;208(180):1-6.
14. Lee UY, Kim IB, Kwak DS. Sex Determination Using Discriminatory Analysis of Upper and Lower Extremity Bones: New Approach Using the Volume and Surface Area of Digital Model. *Forensic Sci Int*. 2015;253(135):1-4.
15. Garvin HM, Ruff CB. Sexual Dimorphism in Skeletal Browridge and Chin Morphologies Determined Using A New Quantitative Method. *Am J Phys Anthropol*. 2012;147:661-670.
16. Ateşoğlu Karabaş S, Yoldaş A, Demir M. Evaluation of the Publication Status of Dissertations of the Faculty of Medicine Anatomy Department in Scientific Journals. *Ann Med Res*. 2022;29(4):329-333.
17. Swami S, Kumar T, Sharma D, Kaushal S. Effect of Hand Preference on Second to Fourth Digit Ratio and Its Role in Sexual Dimorphism: A Study in 300 Haryanvi Brahmins and 300 Kashmiri Pandits. *Eur J Anat*. 2013;17(4):243-249.
18. Yorulmaz F, Taşkınalp O, Yaprak M, Turut M, Mesut R. Trakyalı Erkek Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Bazı Antropometrik Özellikleri. *Trak Üniv Tıp Fak Derg*. 1991-1993;8,9,10 (Bileşik Sayı):85-90.
19. Etöz A. Nasal Shapes and Related Differences in Nostril Forms: A Morphometric Analysis in Young Adults. *J of Cranio Surg*. 2008;19(5):1402-1408.

20. Nagasao T. A New Method to Quantify Subtle Morphological Deformities in Nasal Profile Curvatures and Its Application for Analysis of Unilateral Cleft Lip Noses. *J of Cranio Maxillo Surg* 2008;36:321-334.
21. Sforza C. Age- and Sex-related Changes in the Normal Human External Nose. *Forensic Sci Int*. 2010;205:1-9.
22. Garip B. KTÜ öğrencileri arasında doğu karadeniz bölgesi kökenli olanların burun analizi. Yüksek Lisans Tezi. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim dalı, 2005.
23. Ergul E. A Brief Look to the Experimental Animal Studies By Assessing the Published Manuscripts in Two Randomly Selected Journals Which Have Been Indexed in National Institutes of Health and Science Citation Index Within Last Five Years. *Kocatepetip*. 2007;8:57-59.
24. Ozkan K. Experimental Epilepsy Models in Laboratory Animals. *Iduhs*. 2020;3:38-51.
25. Eser N. Publication Status of Pharmacology Specialty Theses in Scientific Journals in Turkey. *J Surg Med*. 2020;4(7):507-510.
26. Akkeçeçi NS. Publication of Physiology Theses in Scientific Journals: Analysis of the Status from Turkey. *J Surg Med*. 2019;3(3):235-238.
27. Yıldırım M. Resimli Sistematiik Anatomi, 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013;p.1-4.
28. Canbolat M, Şenol D. A Potential Source in Embalming and Dissection Education: Health Tourism. *World of Med Edu*. 2019;54:88-91.
29. Hu M, Wattchow D, Fontgalland D. From Ancient to Avant-garde: A Review of Traditional and Modern Multimodal Approaches to Surgical Anatomy Education. *ANZ J Surg*. 2018;88:146-151.
30. Karabas S, Demir M, Yoldas A, Cicek M. Opinions of Medical Faculty Students About Anatomy Practical Education: A Survey Study. *Med Records*. 2022;4(1):55-59.
31. Estai M, Bunt S. Best Teaching Practices in Anatomy Education: A Critical Review. *Ann Anat*. 2016;208:151-157.
32. Drake R, Vogl AW, Mitchell AW. *Gray's anatomy for students*. 2nd ed. Amsterdam The Netherlands: Elsevier; 2004.
33. Sayek I, Odabası O, Kiper N. Turkish Medical Association Report on Undergraduate Medical Education Report. Ankara: TTB Publishing; 2006.

# Relationship Between Obesity with Galanin and Vaspin Levels

## Obezitenin Galanin ve Vaspin Düzeyleri ile İlişkisi

Murat TAKMET<sup>1</sup>, Dilek TUZUN<sup>2</sup>, Murat SAHİN<sup>2</sup>, Adem DOĞANER<sup>3</sup>, Metin KILINC<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Bioistatistic, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>4</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Kahramanmaraş, Turkey

### Özet

**Amaç:** Amacımız obez ve normal kilolu bireylerde vaspin ve galanin düzeylerini karşılaştırmak, bu parametrelerin obezite ve diğer ilişkili parametrelerle ilişkili olup olmadığını ortaya çıkarmak.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya obezitesi olan 40 hasta ve 40 kontrol alındı. Biyokimyasal parametreler hasta dosyalarından kaydedildi. Hastalardan alınan kan örneklerinin santrifüjlenmesi sonucu elde edilen örnekten galanin ve vaspin düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular:** Gruplar cinsiyet ve yaş açısından birbirine benzerdi ( $p>0.05$ ). Obezitesi olan grupta galanin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Vaspin düzeyleri obezitesi olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Hasta grubunda glukoz, insülin, trigliserit ve LDL-C düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.001$ ). TSH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Sırasıyla galanin ve glukoz, insülin ve BMI ile istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu ( $p<0.001$ ,  $r=0.401$ ;  $p<0.001$ ,  $r=0.519$ ;  $p<0.001$ ,  $r=0.714$ ). Ayrıca vaspin ile insülin, vücut kitle indeksi (VKİ) arasında sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı ( $p=0.05$ ,  $r=0.222$ ;  $p=0.03$ ,  $r=0.238$ ).

**Sonuçlar:** Sonuçlarımız, obez kişilerde yüksek serum galanin ve vaspin konsantrasyonlarının kilo alımının bir sonucu olabileceğini veya obezitenin patogenezinde rol oynayan birçok faktörden biri olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Galanin, Vaspin, Obezite, Adipositokinler

### Abstract

**Objective:** Our aim was to compare vaspin and galanin in obese and normal weight individuals, to reveal whether these parameters are related to obesity and other related parameters.

**Material and Methods:** Forty patients with obesity and 40 control subjects were included in the study. Biochemical parameters were recorded from patient's files. Galanin and vaspin levels were studied from the sample obtained as a result of centrifugation of blood samples taken from the patients.

**Results:** The groups were similar to each other in terms of gender and age ( $p>0.05$ ). Galanine levels were higher in the group with obesity compared to the control group ( $p<0.001$ ). Vaspin levels were higher in the group with obesity compared to the control group, but it was not statistically significant ( $p>0.05$ ). Glucose, insulin, triglyceride and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were statistically significantly higher in the patient group than in the control group ( $p<0.001$ ). There was no statistically significant difference in terms of thyroid stimulating hormone (TSH) ( $p>0.05$ ). A statistically significant positive correlation was found with galanin, glucose, insulin, and body mass index (BMI), respectively ( $p<0.001$ ,  $r=0.401$ ;  $p<0.001$ ,  $r=0.519$ ;  $p<0.001$ ,  $r=0.714$ ). Also there was statistically significant positive correlation between vaspin and insulin, BMI, respectively ( $p=0.05$ ,  $r=0.222$ ;  $p=0.03$ ,  $r=0.238$ ).

**Conclusion:** Our results show that high serum concentrations of galanin and vaspin in obese subjects may be the result of weight gain or may be one of many factors involved in the pathogenesis of obesity.

**Keywords:** Galanin, Vaspin, Obesity, Adipocytokines

**Correspondence:** Dilek Tüzün, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, SUAM, Kayseri Yolu 10.km Avşar Kampüsü 46100, Kahramanmaraş, Türkiye

**Phone:** +90 505-318 8188 **e-mail:** tuzund@gmail.com

**ORCID No (Respectively):** 0000-0002-7806-4851, 0000-0002-6693-4928, 0000-0001-7969-9157, 0000-0002-0270-9350, 0000-0002-1623-0201

**Submission date:** 04.07.2022

**Acceptance date:** 11.10.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1140097

## INTRODUCTION

Obesity is a metabolic health problem that develops as a result of excess fat storage of excess energy due to more energy intake than the body needs and a multi-factorial health problem that ranks second among the preventable causes of death, the frequency of which is increasing all over the world. Obesity plays a role in the development of prediabetes and type 2 diabetes (T2DM), primarily by causing insulin resistance. In addition, obesity causes diseases such as hypertension (HT), hyperlipidemia, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, obstructive sleep apnea syndrome, polycystic ovary syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, osteoarthritis and depression. The changes in the structure of adipose tissue also lead to imbalances in the secretion of adipocytokines (1).

Vaspin is an adipocytokine from the serine protease inhibitor family that is secreted from visceral and cutaneous adipose tissue (2). The release of vaspin is in the form of a circadian rhythm. Studies have shown that serum vaspin concentrations increase before meals and decrease after meals. The oscillation rhythm of serum vaspin concentrations is the opposite of glucose and insulin. It is thought that this decrease in the postprandial period is due to energy intake or increased plasma insulin and glucose concentrations (3).

Galanin (GAL) is a peptide found in organs such as the intestine, pancreas, hypothalamus, pituitary, adrenal medulla, and placenta (4). GAL plays a role in neurological, endocrinological and metabolic processes such as learning, memory, addiction, appetite, and mood in the human body (5). GAL peptide has an effect on insulin secretion from the pancreas and also increases insulin sensitivity (6).

Despite extensive research to reveal the pathophysiology of obesity disease, the precise molecular mechanisms of obesity have not been fully elucidated. In some studies, it has been observed that galanin and vaspin are effective on metabolism, glucose and lipid metabolism. However, studies on obesity and metabolic parameters are few. Therefore, the aim of this study is; to reveal the level of galanin and vaspin in obesity and to contribute to new prospective treatment regimens.

## MATERIAL AND METHODS

This study was conducted prospectively in University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases. Before the study, informed consent forms were given to the patient and control groups, which included the details of the study. Subjects with consent were included in the study as patient and control groups.

## Study Design and Patients

Individuals who were followed up and treated in Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases outpatient clinic and clinic between 2019-2020, and filled the voluntary participation form were included into the study. Forty patients with obesity and 40 healthy normal weight individuals were included in the study. Age, gender, height, weight, body mass index and background of both obese and normal-weight individuals were questioned. Fasting plasma glucose (FPG), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, sodium, potassium, calcium, albumin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), insulin, hemogram, thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4) were recorded. In addition to the routine blood analyzes performed during fasting, 4 ml blood samples were taken into gel tubes to study the galanin and vaspin parameters from the individuals participating in the study. Plasma samples obtained by centrifugation of these samples in the laboratory were stored at -80°C until the time of study.

## Study Exclusion and Acceptance Criteria

Our patient group was consisted of patients with obesity (Body mass index (BMI) of 30 and above) between the ages of 18-60, who filled out the voluntary participation form and did not have any additional disease. Our control group consisted of normal weight (BMI 20-25) individuals between the ages of 18-60, who filled out the voluntary participation form and did not have any additional disease. Individuals who did not fill in the voluntary participation form, individuals younger than 18 years old, over 60 years old, pregnant women, those with a BMI below 20 and those with a BMI of 25-29.9 were not included in our study. Those with additional diseases (T2DM, HT, cardiovascular disease, thyroid dysfunction, liver failure, kidney failure, respiratory system disease, etc.) were not included in the study for both the control group and the patient group.

## Laboratory Analysis

For routine hormonal and biochemical analyzes, blood was collected in gel, non-anticoagulant, yellow capped tubes after 8-10 hours of fasting in the morning. After the blood samples were kept at room temperature for a while, they were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes. Serum obtained by centrifugation were used for the evaluation of hormonal and biochemical assays. Biochemical parameters and lipid panel were studied

by spectrophotometric method in Biochemistry Laboratory. TSH, fT4 were studied with Enzyme chemiluminescent immunoassay (ELISA).

In addition to routine assays, blood collected in gel-free anticoagulant tubes for serum galanin and vaspin levels was brought to the laboratory environment, centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes and separated into serum. The separated serum was stored at -80°C until the study. When the study time came, the serum was analyzed manually by the ELISA method by following the kit procedure. Data were obtained using the Scanfor Multiscan FC 2.5.1 computer program. Values were obtained by calculating the unknown samples by comparison according to the calibration curve obtained in this program.

### Statistical Analysis

In the evaluation of the data obtained in the study, IBM SPSS for Windows 25 program was used for statistical analysis. While evaluating the study data, Student's t-test was used to compare the mean standard deviation of descriptive statistical methods (mean±standard deviation) and quantitative values, and to compare normally distributed parameters between groups. Pearson correlation test was used to evaluate the relationships between parameters. P value ≤0.05 was considered statistically significant.

The study was approved by the Ethics Committee decision (dated: 22.01.2020; number:23). and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. An informed consent form was taken from the participants.

## RESULTS

A total of 80 individuals, including 40 individuals with obesity (20 males and 20 females) and 40 individuals with normal weight (20 males and 20 females) were included in our study. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of mean age and gender ( $p>0.05$ ). Comparison of the demographic characteristics of the cases are given in **Table 1**.

FPG and insulin levels was significantly higher in obese patients compared to control group ( $p<0.001$ ). TG and LDL-C levels are higher in the patient group compared to the control group (respectively;  $p<0.001$ ;  $p=0.002$ ). HDL-C levels were lower in patient group compared to the control group ( $p<0.001$ ). Comparison of biochemical and hormonal parameters of the groups are given in **Table 2**.

Galanin levels were significantly higher in the patient group compared to the control ( $p<0.001$ ). Vaspin levels were higher in the patient group compared to the control but not statistically significant ( $p=0.102$ ). In the correlation analysis, a statistically significant positive correlation was found between serum galanin level and BMI ( $r=0.714$ ,  $p<0.001$ ). Also a statistically significant positive correlation was found between serum vaspin level and BMI ( $r=0.238$ ,  $p=0.03$ ), (**Table 3**).

A statistically significant and positive correlation was found between serum galanin levels and FPG ( $r=0.401$ ,  $p<0.001$ ). A statistically significant and positive correlation was found between serum galanin levels and TG ( $r=0.229$ ,  $p=0.04$ ). A statistically significant and negative correlation was found between serum galanin level and HDL ( $r=-0.482$ ,  $p<0.001$ ). A statistically significant positive correlation was found between FPG and TG ( $r=0.277$ ,  $p=0.01$ ), (**Table 4**).

A statistically significant positive correlation was found between serum galanin levels and insulin ( $r=0.519$ ,  $p<0.001$ ). A statistically positive and significant correlation was found between serum vaspin levels and insulin ( $r=0.222$ ,  $p=0.05$ ) (**Table 5**).

## DISCUSSION

Adipose tissue is one of the most important and largest endocrine organs of our body, secretes a large number of bioactive substances related to neuroendocrine and immune functions in our body (7,8). Adipocytokines are associated with the pathogenesis of diseases such as metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, hypertension, cardiovascular diseases, and dyslipidemia (9-11). Today, it is thought that there is a pathophysiological link between adipose tissue

**Table 1. Comparison of Demographic Characteristics of Groups**

Variables	Group	n	Mean±SD	p
Age (years)	Patient	40	31.15±6.77	0.44
	Control	40	30.10±5.23	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Patient	40	36.59±6.68	$p<0.001^*$
	Control	40	22.49±1.36	

Abbreviations: BMI; Body mass index, Mean± SD; Mean±Standard Deviation, N;number; \*Statistically significant

**Table 2. Comparison of Biochemical and Hormonal Parameters of the Groups**

Variables	Groups	n	Mean±SD	p
APG (mg/dl)	Patient	40	93.95±9.56	p<0.001*
	Control	40	86.40±5.60	
Insulin (mU/L)	Patient	40	18.09±8.26	p<0.001*
	Control	40	7.69±3.36	
ALT (U/L)	Patient	40	24.48±11.10	0.02*
	Control	40	18.85±10.92	
T. Chol (mg/dl)	Patient	40	154.83±41.01	0.51
	Control	40	149.93±21.89	
TG (mg/dl)	Patient	40	184.90±119.37	p<0.001*
	Control	40	82.13±44.70	
LDL (mg/dl)	Patient	40	110.55±27.55	0.002*
	Control	40	93.18±20.21	
HDL (mg/dl)	Patient	40	44.78±10.89	p<0.001*
	Control	40	54.20±11.46	
Galanin (ng/ml)	Patient	40	0.89±0.16	<0.001*
	Control	40	0.72±0.18	
Vaspin (ng/ml)	Patient	40	1.22±0.17	0.10
	Control	40	1.11±0.38	

Abbreviations: FPG; Fasting plasma glucose, ALT; Alanineaminotransferase, T. Chol; Total cholesterol, LDL; Low-densitylipoprotein, HDL;High-densitylipoprotein, TG; Triglyceride, N;number; \*Statistically significant, Mean± SD; Mean±Standard Deviation

**Table 3. Correlation of Galanin and Vaspin Levels with BMI and Age**

Variables		Galanin (ng/ml)	Vaspin (ng/ml)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Age(years)
Galanin (ng/ml)	r	-	0.006	0.714 *	-0.083
	p	-	0.95	<0.001	0.47
Vaspin (ng/ml)	r	0.006	one	0.238 *	-0.015
	p	0.95		0.03	0.89
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	r	0.714 *	0.238 *	one	0.026
	p	<0.001	0.03		0.82
Age (years)	r	-0.083	-0.015	0.026	-
	p	0.47	0.89	0.82	-

Abbreviations: BMI; Body Mass Index, \*Statistically significant

**Table 4. Correlation of Galanin and Vaspin with Biochemical Parameters**

Variables		Galanin (ng/ml)	Vaspin (ng/ml)	FPG (mg/dl)	TG (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
Galanin (ng/ml)	r	-	0.006	0.401*	0.229*	0.186	-0.482*
	p	-	0.95	p<0.001	0.04	0.10	p<0.001
Vaspin (ng/ml)	r	0.006	one	0.087	-0.015	0.088	0.127
	p	0.95		0.44	0.90	0.44	0.26
APG (mg/dl)	r	0.401*	0.087	-	0.277*	0.158	-0.184
	p	p<0.001	0.44	-	0.01	0.16	0.10
TG (mg/dl)	r	0.229*	-0.015	0.277*	-	0.237*	-0.547*
	p	0.04	0.90	0.01	-	0.03	p<0.001
LDL (mg/dl)	r	0.186	0.088	0.158	0.237*	-	-0.080
	p	0.10	0.44	0.16	0.03	-	0.48
HDL (mg/dl)	r	-0.482*	0.127	-0.184	-0.547*	-0.080	-
	p	p<0.001	0.26	0.10	p<0.001	0.48	-

Abbreviations: FPG; Fasting plasma glucose, LDL; low-density lipoprotein, HDL; High-densitylipoprotein, TG; triglyceride, \*statistically significant

**Table 5. Correlation of Galanin and Vaspin with Hormonal Parameters**

Variables		Galanin (ng/ml)	Vaspin (ng/ml)	TSH (mIU/L)	fT4 (ng/dl)	Insulin (mU/L)
Galanin (ng/ml)	r	-	0.006	0.135	-0.052	0.519*
	p	-	0.95	0.23	0.65	p<0.001
Vaspin (ng/ml)	r	0.006	-	-0.097	-0.056	0.222*
	p	0.95	-	0.39	0.62	0.05
TSH (mIU/L)	r	0.135	-0.097	-	-0.288*	0.052
	p	0.23	0.39	-	0.01	0.65
fT4 (ng/dl)	r	-0.052	-0.056	-0.288*	-	-0.097
	p	0.65	0.62	0.01		0.39
Insulin (mU/L)	r	0.519*	0.222*	0.052	-0.097	-
	p	p<0.001	0.05	0.65	0.39	

Abbreviations: TSH; Thyroid stimulating hormone, fT4; free thyroxine

dysfunction, abnormal production of adipokines and obesity (12). It has been determined that neuropeptides in the hypothalamus affect food intake, body weight, body temperature and metabolic rate (13,14).

Galanin is a neuropeptide with distribution in various tissues and organs such as gastrointestinal, central nervous system, adrenal medulla and placenta (15). The galaninergic system is responsible for many physiological processes such as gastrointestinal motility, perception of pain, learning and memory, neuroendocrine

control, regulation of feeding behavior and cardiovascular contraction and related pathologies (4,16). Recent data have shown that galanin peptide increases insulin secretion from the pancreas and increases insulin sensitivity. Galanin levels were found to be high in obese and diabetic patients (6,17). An increase was reported in the levels of GAL protein in the paraventricular nucleus of mice with a diet rich in fat and suitable for obesity (18,19). In a study in rats, it was found that after injecting galanin into the paraventricular nucleus of



the mice, they ate a fat-rich meal. This situation proves to us that there is a strong relationship between obesity and galanin (20,21). Baranowska *et al.* investigated galanin, leptin and neuropeptide Y levels in women aged 26-39 and postmenopausal women aged 47-65 years and plasma galanin concentrations were found to be significantly lower in postmenopausal women compared to younger women. However, they stated that plasma galanin concentrations are high in obese postmenopausal women (22). In our study, galanin values were statistically significantly higher in obese individuals compared to the control group. Findings from this study suggest that peripheral galanin level is associated with metabolic and nutritional status in humans.

Choi *et al* found a significant positive correlation between BMI and galanin concentrations in individuals with a diagnosis of gestational diabetes mellitus (23). Sandoval-Alzate *et al.* showed a positive relationship between BMI and serum galanin levels (24). Similar results were obtained in our study. We found a statistically significant and positive correlation between serum galanin levels and BMI. This positive correlation confirms that the increase in galanin levels may occur due to the increase in adiposity.

In our study, we found a statistically significant positive correlation between serum galanin levels, FPG and insulin. In other studies in the literature, Zhang *et al.* found a positive correlation between HOMA-IR and galanin in their study (25). Sandoval-Alzate *et al.* reported that there was a significant positive correlation between serum insulin levels and insulin resistance with galanin. In the same study, Sandoval-Alzate *et al.* showed a positive relationship between serum galanin levels and BMI and triglyceride (24). However, these results conflict with the positive results of galanin on glucose homeostasis. This situation can only be explained by the formation of resistance in galanin receptors, such as a mechanism in insulin resistance (26,27). In support of this hypothesis, in the study conducted by Acar *et al.*, when compared in terms of serum galanin levels between obese children without insulin resistance and obese children with insulin resistance, it was found to be higher in obese children with insulin resistance. However, it was not statistically significant (28). One of the studies examining the relationship between galanin and hyperlipidemia in obese individuals found a significant positive correlation between serum galanin concentration and triglyceride (29). A similar result was found by Sandoval-Alzate *et al.* demonstrated in one of his studies. They showed a positive correlation between triglyceride and serum galanin in obese patients without diabetes (24). The data obtained in our study showed similar results with these studies. In our

study, we found a significant positive correlation between serum galanin level and triglyceride. In the correlation analysis between other lipid parameters and serum galanin, we did not find a statistically significant relationship between LDL and serum galanin level, but we found a statistically significant negative correlation between HDL and serum galanin level.

Vaspin is an adipocytokine secreted from visceral and subcutaneous adipose tissues. Higher vaspin serum concentrations were found to be associated with obesity, insulin resistance, and T2DM in humans. However, the mechanisms how vaspin secretion may be linked to deterioration of glucose metabolism and insulin sensitivity are not entirely understood. Administration of vaspin to obese mice improves glucose tolerance, insulin sensitivity, and reduces food intake (30,31). Yang *et al* found higher serum vaspin concentrations in obese elderly individuals compared to normal weight individuals (32). Klötting *et al* examined whether vaspin mRNA expression is a marker of visceral obesity and correlates with anthropometric and metabolic parameters, body fat distribution, insulin sensitivity, and glucose tolerance. Their data indicates that induction of human vaspin mRNA expression in adipose tissue is regulated in a fat depot-specific manner and could be associated with parameters of obesity, insulin resistance, and glucose metabolism (33). A study examining the relationship between obesity and vaspin, but with different results, was conducted by Auguet *et al.* It was determined that serum vaspin levels did not increase in morbidly obese women and that serum vaspin levels did not correlate with glucose, BMI, and lipid parameters (34).

In a study examining the relationship between obese individuals and vaspin; obese individuals who lost 2% or more of their initial weight after a 12-week diet, significant reductions in insulin, HOMA-IR, and vaspin levels were demonstrated with a decrease in BMI (35). In contrast, Akbarzadeh *et al.* on the other hand, they could not show a significant relationship between BMI value and vaspin value in their study (36). In our study, a statistically significant positive correlation was found between serum vaspin level and BMI.

In a study conducted by Lu *et al*, rats were divided into two groups on a high-fat diet (37% carbohydrates, 13% protein, 50% fat) and a normal diet (57% carbohydrates, 18% protein, 25% fat). Mice on a high-fat diet were injected vaspin. Rats receiving a high-fat diet after vaspin injection were shown to have significantly reduced fasting glucose and fasting insulin values compared to rats receiving a normal diet (37). In a similar study rats given a high-fat diet (20% carbohydrate, 21% protein, 59% fat) were compared with

rats given a standard diet (62.8% carbohydrate, 25.8% protein, 11.4% fat) and insulin, glucose, HOMA-IR and vaspin values were found significantly higher rats given a high-fat diet (38). In our study, however, we did not find a statistically significant relationship between serum vaspin level and fasting plasma glucose in the correlation analysis. However, we found a statistically significant positive correlation in the correlation analysis between serum vaspin level and insulin levels.

Saboori *et al.* found higher concentrations of vaspin in obese women aged 20-50 years. than thin women. In addition, in this study, no significant relationship was found between vaspin levels and fasting glucose, LDL, HDL and triglyceride levels (39). Sathyaseelan *et al.* showed no significant correlation between vaspin and serum lipid levels (40). Similar results were obtained in our study as well. We did not find a statistically significant relationship between serum vaspin levels and TG, LDL and HDL.

As a result, high plasma concentrations of galanin and vaspin in obese subjects may be the result of weight gain or may be one of many factors involved in the pathogenesis of obesity. White adipose tissue plays a regulatory role in many functions in the body with the mediators it secretes. Adipokines have beneficial effects on energy balance and insulin resistance. Although thousands of studies have been conducted on the subject to date, more studies are needed to clarify the complex effect network of adipokines in the body and to benefit from adipokines in the prevention and treatment of obesity. Therefore, we think that drug treatments targeting these adipose tissue-derived adipokines may increase insulin sensitivity and also have a protective effect against atherosclerosis. Further studies to fully elucidate the role of galanin and vaspin in obesity will make an important contribution to the treatment of not only obesity, but also diabetes, hypertension and cardiovascular diseases accompanying obesity.

**Ethical approval:** This Internal Diseases residency thesis conducted as a 2020/3-17 D coded project was supported by University Scientific Research Projects Coordination Unit. The study was approved by the Ethics Committee decision (dated: 22.01.2020; number:23) and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. An informed consent form was taken from the participants.

**Conflicts of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Authors' Contribution:** The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

## REFERENCES

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8. Basım, s. 11, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti, Ankara, 2019.
2. Eichelmann F, Rudovich N, Pfeiffer AF, Schulze MB, Giuseppe RD, Boeing H, *et al.* Novel adipokines: Methodological utility in human obesity research. *Int. J. Obes.* 2017;41:976–981.
3. Jeong E, Youn BS, Kim DW, Kim EH, Park JW, Namkoong C. *et al.* Circadian rhythm of serum vaspin in healthy male volunteers: Relation to meals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95:1869–1875.
4. Leibowitz SF, Wortley KE. Hypothalamic control of energy balance: different peptides, different functions. *Peptides.* 2004;25:473–504.
5. Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, *et al.* Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacol Rev.* 2015;67:118–75.
6. Fang P, Yu M, Guo L, *et al.* Galanin and its receptors: a novel strategy for appetite control and obesity therapy. *Peptides.* 2012;36:331–9.
7. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:716–724.
8. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008;34(1):2-11
9. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, *N Engl J Med.* 2004;350:2362-2374.
10. Nedvickova J, Smitka K, Kopsky V, *et al.* Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res.* 2005;54:133-40.
11. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology.* 2006;64:355-365.
12. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J.* 2012;36:317-327.
13. Szekely M, Petervari E, Balasko M, Thermoregulation, energy balance, regulatory peptides: recent developments. *Front. Biosci.* 2010;1:1009-1046.
14. Szekely M, Balasko M, Soos S, Petervari E. Peptidergic regulation of food intake: changes related to age and body composition. Morrison JL (Ed.), *Food Intake: Regulation, Assessing and Controlling.* New York: Nova Science Publishers Inc, 2012; 83-104.
15. Holmes A, Kinney JW, Wrenn CC, Li Q, Yang RJ, Ma L, *et al.* Galanin GAL-R1 receptor null mutant mice display increased anxiety-like behavior specific to the elevated plus-maze. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(6):1031-1044.
16. Wrenn CC, Kinney JW, Marriott LK, Holmes A, Harris AP, Saavedra MC, *et al.* Learning and memory performance in mice lacking the GAL-R1 subtype of galanin receptor. *Eur J Neurosci.* 2004;19:1384-1396.
17. Lang R, Kofler B. The galanin peptide family in inflammation. *Neuropeptides.* 2011 Feb;45(1):1-8.
18. Leibowitz SF, Akabayashi A, Wang J. Obesity On A High-Fat Diet, Role Of Hypothalamic Galanin in Neurons of the Anterior Paraventricular Nucleus Projecting to the Median Eminence. *Journal of Neuroscience.* 1998;18(7):2709-2719.
19. Leibowitz SF, Avena NM, Chang GQ, Karatayev O, Chau DT, Hoebel BG. Ethanol Intake Increases Galanin Mrna in the Hypothalamus and Withdrawal Decreases it. *Physiology Behavior.* 2003;79(1):103-111.

20. Zhang Z, Gu C, Fang P, Shi M, Wang Y, Peng Y, et al. Endogenous galanin as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2014;54:186-189.
21. Crawley JN, Austin MC, Fiske SM, Martin B, Consolo S, Berthold M, et al. Activity of centrally administered galanin fragments on stimulation of feeding behavior and on galanin receptor binding in the rat hypothalamus. *J Neurosci*. 1990;10(11):3695-3700.
22. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubínska E, Roguski K, Polonowski A. Relationship among leptin, neuropeptide Y, and galanin in young women and in postmenopausal women. *Menopause*. 2000;7:149-55.
23. Joseph L, Pilote L. Obesity and C-Reactive Protein in Various Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Reviews*. 2013; 14(3): 232-244.
24. Sandoval-Alzate HF, Agudelo-Zapata Y, González-Clavijo AM, Poveda NE, Espinel-Pachón CF, Escamilla-Castro JA, et al. Serum galanin levels in young healthy lean and obese non-diabetic men during an oral glucose tolerance test. *Sci Rep*. 2016; 6: 31661-31665.
25. Zhang Z, Fang P, Shi M, Gu C, Wang Y, Bo P, et al. Association between circulating levels of galanin and pre-pregnancy body mass index in patients with gestational diabetes mellitus. *Eating Behaviors*. 2015;19:57-60.
26. Fang P, Bo P, Shi M, Yu M, Zhang Z. Circulating galanin levels are increased in patients with gestational diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2013; 46: 831-833.
27. Fang P, Shi M, Zhu Y, Bo P, Zhang Z. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Exp Gerontol*. 2016;73:72-77.
28. Acar S, Paketçi A, Küme T, Demir K, Çalan Ö, Böber E, Abacı A. Positive correlation of galanin with insulin resistance and triglyceride levels in obese children *Turk J Med Sci*. 2018 Jun 14;48(3):560-568.
29. Fang P, Yu M, Gu X, Shi M, Zhu Y, Zhang Z, et al. Low levels of plasma galanin in obese subjects with hypertension. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:63-68.
30. Escoté X, Gómez-Zorita S, López-Yoldi M, Milton-Laskibar I, Fernández-Quintela A, Martínez JA, et al. Role of Omentin, Vaspin, Cardiostrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. *Int J Mol Sci*. 2017 ;18(8):1770.
31. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*. 2012 Apr;41(2):176-82.
32. Yang W, Li Y, Tian, T, Wang L, Lee P, Hua Q. Serum vaspin concentration in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications. *BMC Endocrine Disorders*. 2017;17(1):67.
33. Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339(1):430-6.
34. Auguet, T, Quintero Y, Riesco, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Medical Genetics*. 2011;1471; 6-12.
35. Chang HM, Lee HJ, Park HS, Kang J. H, Kim K. S, Song YS, et al. Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: Modification by insulin resistance. *Obesity*. 2010;18(11): 2105-2110.
36. Samad Akbarzadeh, Iraj Nabipour, Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;95:132-8.
37. Liu S, Duan R, Wu Y, Du F, Zhang J, Li X. et al. Effects of Vaspin on Insulin Resistance in Rats and Underlying Mechanisms. *Sci Rep*. 2018;8:13542.
38. Alghannam M A, Khalefa AA, Alaleem DIA, Ahmad AA. Plasma Vaspin Levels in Relation to Diet Induced Metabolic Disturbance in Rats. *International Journal of Diabetes Research*. 2013;6:112-122.
39. Saboori S, Hosseinzadeh-Attar MJ, Yousefi Rad E, Hosseini M, Mirzaei K, Ahmadvand Z. The comparison of serum vaspin and visfatin concentrations in obese and normal weight women. *Diabetes Metabolism Syndrome*. 2015;9(4):320-323.
40. Sathyaseelan AJ, Assessment of Serum Vaspin Levels among Type 2 Diabetes Mellitus Patients with or without Acute Coronary Syndrome, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10:7-10.

# Management of Intussusception: Follow-up or Reduction?

## İnvajinasyonda Tedavi Yaklaşımı: Takip mi, Cerrahi mi?

Omer KATI<sup>1</sup>, Sukru GUNGOR<sup>2</sup>, Yasar KANDUR<sup>3</sup>, Ahmet Gokhan GULER<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Necip Fazıl City Hospital, Department of Pediatric Surgery, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>3</sup> Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Kırıkkale, Turkey

<sup>4</sup> Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Kahramanmaraş, Turkey

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, invajinasyon tanısı alan çocuk hastalarda ultrasonografik bulguların cerrahi yaklaşım ile sadece izlem yönetimi kararında etkinliğini analiz etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 2012-2017 yılları arasında çocuk cerrahisi servisinde izlenen invajinasyon tanılı çocuk hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** Ortanca yaş  $39.5 \pm 35.9$  (dağılım 2-171) aydı. Elli yedi (% 64) hasta takip edilmiş, geri kalan hastalar ( $n = 32$ , % 36) ameliyat edilmişti. Ameliyat geçirmemiş hastaların ortanca yaşı ameliyat geçirenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $52.2 \pm 38.4$ 'e karşı  $16.75 \pm 12.6$ ;  $p < 0.001$ ). Ameliyatsız grupta 20 (%35.1) hastada taburcu olduktan sonra karın ağrısı gelişirken, ameliyat grubundaki hastaların hiçbirinde ameliyat sonrası karın ağrısı gelişmedi. İnvajine segmentin uzunluğu ameliyat edilen grupta anlamlı olarak daha fazla idi ( $p < 0.001$ ). İnvajinasyonlu bağırsak segmentinin uzunluğuna dayanan bir ROC eğrisi analizi, % 68.8'lik bir duyarlılık ve % 96.5'lik özgüllük ile 41.5 mm' nin cerrahi sınırlı uzunluğu olduğunu ortaya koydu.

**Sonuç:** Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak invajinasyon uzunluğunun cerrahi eşiği 4,15 cm olarak revize edildi. Bu nedenle, bu değerin altındaki hastalarda ameliyat için acil bir endikasyon olmayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** İnvajinasyon, Takip, Ultrasonografi, Uzunluk.

### Abstract

**Objective:** In this study, we describe the management and outcome of children with intussusception and analyze the sonographic findings that can be used to differentiate transient, self-limited small bowel intussusception from the cases with an indication for surgery.

**Material and Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of pediatric patients with the diagnosis of invagination who had been followed up in the pediatric surgery service between 2012-2017.

**Results:** The median age was  $39.5 \pm 35.9$  (range 2-171) months. Among these patients, 57 (64%) had been followed up without surgery, and the remaining patients ( $n = 32$ , 36%) had undergone surgery. The median age of patients who had not undergone surgery was significantly greater than that of the patients who had undergone surgery ( $52.2 \pm 38.4$  vs.  $16.75 \pm 12.6$ ;  $p < 0.001$ ). Twenty (35.1%) patients in the non-surgical group had developed abdominal pain after discharge, whereas none of the patients in the surgical group had developed abdominal pain postoperatively. An analysis of the differences between the groups with respect to the length of the invaginated segment revealed that length of that segment were significantly greater in the surgically managed cases ( $p < 0.001$ ). A ROC curve based on the length of the invaginated intestinal segment revealed that, 41.5 mm was the best cutoff point for invaginated intestinal length, which resulted in a sensitivity of 68.8% and a specificity of 96.5%.

**Conclusion:** In our study, unlike other studies, the surgical threshold of the invagination length was revised as 4.15 cm. Thus, patients below this value may not have an immediate indication for surgery.

**Keywords:** Follow-up Intussusception, Length, Ultrasonography,

**Correspondence:** Yaşar KANDUR Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatric Nefroloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

**Phone:** +90 318 3574242 **e-mail:** yaskan30@yahoo.com

**ORCID No (Respectively):** 0000-0001-6270-5696, 0000-0002-7708-7744 0000-0002-8361-5558, 0000-0003-4740-3512

**Submission date:** 30.07.2022

**Acceptance date:** 03.10.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1151371

## INTRODUCTION

Intussusception is the invagination of the proximal bowel segment into the distal segment (1). It may cause bowel obstruction in infants, usually between 6 and 24 months of age. The incidence is 1.5-4 per 1000 live births (2). The diagnosis of intussusception is based on the characteristic target (doughnut) and/or pseudo kidney signs on ultrasonography (US) (3,4). The treatment options include non-surgical management (pneumatic/hydrostatic reduction), surgical management (surgical resection-anastomosis), or simply close follow-up, especially in transient intussusceptions. The term “transient” or “benign” intussusception is used for intussusceptions that are spontaneously reduced. There are highly varying views about the necessity of surgical exploration in the literature (5,6). Even in the presence of pathologic lead points, non-surgical management may be a treatment option (7-9). In cases with failed non-surgical reduction or when the affected bowel segment is non-viable or perforated, surgery is deemed inevitable. If an intussusception does not spontaneously resolve, the only alternative option is reductive surgery. Previous reports in the literature have determined the radiological factors and clinical factors predicting the need for surgical intervention (10-12). In this study, we describe the management and outcome of children with intussusception and analyze the sonographic findings that can be used to differentiate transient, self-limited small bowel intussusception from the cases with an indication for surgery.

## MATERIAL AND METHODS

We retrospectively reviewed the medical records of pediatric patients with the diagnosis of invagination who had been followed up in the pediatric surgery service between 2012-2017. The evaluated patient information included demographic variables, radiological findings, and treatment outcomes. The US studies were performed and interpreted by an experienced radiologist who was blinded to all other clinical and imaging data. The US studies consisted of transverse and longitudinal imaging of all four quadrants. The patients were divided into two groups: patients who needed surgery and patients who did not need surgery.

### Statistical Analysis

The IBM SPSS 25.0 software package was used for all statistical analyses. Independent samples t-test and Chi-square test were performed to compare two independent groups. The significance level was taken as  $p < 0.05$  in all statistical analyses.

The ethics committee approval of the study was obtained from Kahramanmaraş Sütçü Imam University

Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (Date:02/05/2018, protocol number: 11). Study procedures were performed likewise Helsinki Declaration. All participants signed a written informed form.

## RESULTS

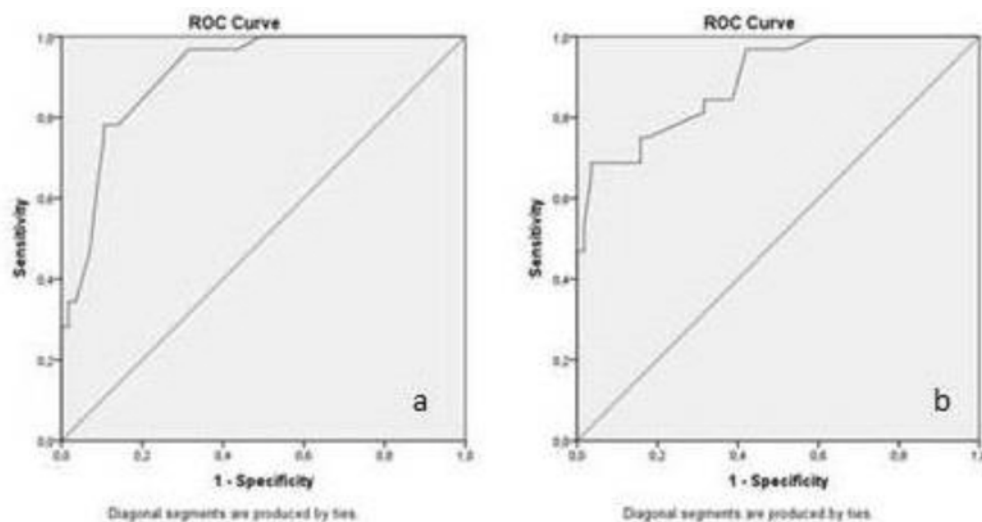
Eighty-nine pediatric patients (M/F=48/41) with intussusception were enrolled in this study. All patients had a complaint of abdominal pain at the time of imaging. The median age was  $39.5 \pm 35.9$  (range 2-171) months. Among these patients, 57 (64%) had been followed up without surgery, and the remaining patients ( $n = 32$ , 36%) had undergone surgery. The follow-up period after surgery had ranged between 1 and 5 years. The median age of patients who had not undergone surgery was significantly greater than that of the patients who had undergone surgery ( $52.2 \pm 38.4$  vs.  $16.75 \pm 12.6$ ;  $p < 0.001$ ). The percentage of males was insignificantly greater in patients who had not undergone surgery ( $p = 0.320$ ). Twenty (35.1%) patients in the non-surgical group had developed abdominal pain after discharge, whereas none of the patients in the surgical group had developed abdominal pain postoperatively. Considering the physical examination findings of the patients admitted to the hospital with abdominal pain, abdominal ultrasonography had been required in only five patients; additionally, only one patient had been operated on with the diagnosis of invagination one year after the initial diagnosis. None of our patients had a lead point nor henoch schonlein purpura (HSP). No mortality or morbidity was observed.

Ultrasonographic criteria and study results were also statistically analyzed. An analysis of the differences between the groups with respect to the length and width of the invaginated segment revealed that both length and width of that segment were significantly greater in the surgically managed cases ( $p < 0.001$ ) (Table 1).

We performed a ROC analysis to determine the effect of the width and length of the intestinal segment on invagination in patients managed surgically for invagination. A ROC curve based on the width of the invaginated intestinal segment revealed an AUC of 0.907 ( $p < 0.001$ ; 95% CI 0.848-0.967) (Figure 1a). According to Youden's Index, 23.5 mm was the best cutoff point for invaginated intestinal width, which resulted in a sensitivity of 78.1% and a specificity of 89.5% when a bowel width of at least 23.5 mm is considered an invagination. A ROC curve based on the length of the invaginated intestinal segment revealed an AUC of 0.891, ( $p < 0.001$ ; 95% CI 0.824-0.959) (Figure 1b). According to Youden's Index, 41.5 mm was the best cut off point for invaginated intestinal length, which resulted in a sensitivity of 68.8% and a specificity of 96.5% when a bowel length of at least 41.5 mm is considered an invagination.

**Table 1. Comparison of the two approaches in intussusception**

	<b>Patients without surgery N=57</b>	<b>Patients with surgery N=32</b>	
Median age (months)	52.2±38.4	16.75±12.6	<b>&lt;0.001</b>
Gender (male) n/(%)	33 (57.9)	15 (46.9)	0.320
Abdomen pain after discharge	20 (35.1)	0	
Surgery after discharge	1(1.8%)	0	
Width of the bowel segment	16.9±5.4	28.4±7.4	<b>&lt;0.001</b>
Length of the bowel segment	27.4±9.1	52.7±19.1	<b>&lt;0.001</b>

**Figure 1a, 1b.** ROC curve analysis to measure the effect of the width and length

## DISCUSSION

There are no standard guidelines for the management of pediatric intussusception. Relatively a small proportion of patients need surgery, while most of these patients do not require surgical intervention. We should keep in mind that delays in diagnosis may lead morbidity and fatal consequences. At our institute, follow-up and empiric antibiotic treatment are accepted as the initial treatment of choice for recurrent intussusception. Herein, we showed that in our study that patients who had not undergone surgery have had a very low risk of recurrence. The recurrence rates of our patients both following operation and in transient intussusception were lower than the rates reported in the literature (13). The reductions had proved successful, and there had been no complications found in our study.

The age at presentation was greater in the non-surgically managed group than the surgically managed group. We suggest that this was caused by a greater bowel wall diameter, especially in the ileocecal region, where the quantity of lymphoid tissue is greatly reduced

after two years of age (14). In addition, Xiaolong et al showed that age of under 1-year-old, were risk factors for the failure of hydrostatic reduction of intussusception (15). As a result, intussusceptions of older children are 'looser' and less likely to bleed or to be obstructive.

The etiology of intussusception in older children is generally unknown, with the exception of children with a lead point or HSP (16). None of our patients, especially the relatively older patients, in the transient intussusception group had neither a lead point nor HSP.

The incidence of intussusception is 1.5-4 per 1000 live births, with a ratio of boys to girls of 3/2 (2). In another study, the corresponding ratio was found 52/29 (17). However, our study population had no such high male preponderance.

Previous reports have cited the length of the bowel affecting the need for surgery in intussusception. Our results showed a significantly greater mean cut off point for length for surgery decisions than the previous reports (4,18). Munden et al.4 reported that all but one of the intussusceptions that were surgically reduced

were longer than 3.5 cm. The exception was a 2.5-cm intussusception in a 3.5-year-old patient who underwent surgery due to the clinical suspicion of sepsis. The intussusception was easily reduced at surgery, and no lead point was found. They concluded that intussusception was detected with abdominal sonography, and an intussusception length greater than 3.5 cm was a sensitive and specific predictor of the need for surgical intervention, independent of other clinical and sonographic findings (sensitivity, 93%; specificity, 100%). In another study, Lvoff et al. (19) also found that intussusception detected incidentally was likely to be self-limiting if it was smaller than 3.5 cm long. In the present study, we found that an intestinal length greater than 41.5 mm was considered an invagination, with a sensitivity of 68.8% and a specificity of 96.5%. Unlike literature data, our study yielded a greater predictive value regarding the length of the invaginated segment to predict the need for surgery for invagination. Due to its retrospective nature, several clinical and radiologic data could not be obtained in our study.

Intussusception is a disease process with a highly variable clinical significance. Initial management of recurrent intussusception should be non-surgical. Although inconclusive, US measurement as a prior recognized factor (length and width of intussusception) was valuable for determining the indication of surgery. In our study, unlike other studies, the surgical threshold of the invagination length was revised as 4.15 cm. Thus, patients below this value may not have an immediate indication for surgery.

**Ethical approval:** The ethics committee approval of the study was obtained from Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (Date:2.5.2018, protocol number: 11).

**Funding:** No funding

**Declaration of Competing Interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Author Contribution Statement:** Idea/Concept: OK,YK / Design: OK,YK / Data collecting: OK,S-G,AGG / Analysis: OK,YK / Literature review: OK,YK / Writing the article: OK,YK

## REFERENCES

- Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. Childhood intussusception: a literature review. *PLoS One* . 2013;22;8(7):e68482.
- Justice FA, Auldist AW, Bines JE. Intussusception: trends in clinical presentation and management *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(5):842-6.
- Zhang Y, Bai YZ, Li SX, Liu SJ, Ren WD, Zheng LQ. Sonographic findings predictive of the need for surgical management in pediatric patients with small bowel intussusceptions. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396(7):1035-40.
- Munden MM, Bruzzi JE, Coley BD, Munden RF. Sonography of pediatric small-bowel intussusception: differentiating surgical from nonsurgical cases. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(1):275-9.
- Ko SF, Lee TY, Ng SH, et al. Small bowel intussusception in symptomatic pediatric patients: experiences with 19 surgically proven cases. *World J Surg*. 2002;26(4): 438-43.
- Koh EP, Chua JH, Chui CH, Jacobsen AS. A report of 6 children with small bowel intussusception that required surgical intervention. *J Pediatr Surg*. 2006;41(4):817-20.
- Doi O, Aoyama K, Hutson JM. Twenty-one cases of small bowel intussusception: the pathophysiology of idiopathic intussusception and the concept of benign small bowel intussusception. *Pediatr Surg Int*. 2004;20(2):140-3.
- Siaplaouras J, Moritz JD, Gortner L, Alzen G. Small bowel intussusception in childhood. *Klin Padiatr*. 2003;215(2):53-6.
- Arslan S, Turan C, Doganay S, et al. The effectiveness of pneumoreduction for intussusception. *Ann Ital Chir*. 2014;85(5):459-63
- Strouse PJ, DiPietro MA, Saez F. Transient small-bowel intussusception in children on CT. *Pediatr Radiol*. 2003;33(5):316-20.
- Cohen MD, Baker M, Grosfeld JL, Siddiqui A. Post-operative intussusception in children with neuroblastoma. *Br J Radiol*. 1982;55(651):197-200.
- Ko SF, Tiao MM, Hsieh CS, et al. Pediatric small bowel intussusception disease: feasibility of screening for surgery with early computed tomographic evaluation. *Surgery*.2010;147(4):521-8.
- Ein SH. Recurrent intussusception in children. *J Pediatr Surg* 1975;10(5):751-5.
- Turner D, Rickwood AM, Brereton RJ. Intussusception in older children. *Arch Dis Child*. 1980;55:544-6
- Xiaolong X, Yang W, Qi W, Yiyang Z, Bo X. Risk factors for failure of hydrostatic reduction of intussusception in pediatric patients: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(1):e13826
- Ekinci RMK, Balci S, Melek E et al. Clinical manifestations and outcomes of 420 children with Henoch Schönlein Purpura from a single referral center from Turkey: A three-year experience. *Mod Rheumatol*. 2020;30(6):1039-46.
- Güney LH, Fakioglu, E, Acer T, Ötgün I, Arslan EE, Akıllı MS, et al. Is every intussusception treatment an emergency intervention or surgery? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, March 2016;22:139-144.
- Vandewalle RJ, Bagwell AK, Shields JR et al. Radiographic and Clinical Factors in Pediatric Patients With Surgical Small-bowel Intussusception. *J Surg Res*. 2019;233:167-172
- Lvoff N, Breiman RS, Coakley FV, Lu Y, Warren RS. Distinguishing features of self-limiting adult small-bowel intussusception identified at CT. *Radiology* 2003;227:68-72.

# Yanık Merkezinde Tedavisi Yapılan Elektrik Yanıklı Hastaların Kronik Yaraya Dönüşümünün Değerlendirilmesi

## Evaluation of the Transformation of Electrical Burn Patients Treated at the Burn Center into Chronic Wounds

Zeynep Irmak KAYA<sup>1</sup>, Bülent Çağlar BİLGİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Eskişehir Şehir Hastanesi, Palyatif Bakım Kliniği, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup> Eskişehir Şehir Hastanesi, Yanık Merkezi, Eskişehir, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Yanık merkezi yoğun bakımında elektrik yanığı nedeniyle takip edilen hastaların yaralarının kronik yaraya dönüşümleri değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntemler:** Mayıs 2019 - Ekim 2021 tarihleri arasında Eskişehir Şehir Hastanesi Yanık Merkezi yoğun bakımında elektrik akımına maruziyet ile takip edilen, elektrik akım girişi ve çıkışı yerleri ekstremitelerde belirgin olan, 3. derece ve üzeri yanık olmuş hastalar retrospektif olarak incelenerek, hastaların elektrik akımı maruziyeti sonrası takipleri ile taburculuk sonrası poliklinik izlemlerinde yara yerleri değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Yanık merkezi yoğun bakımda takip edilen 121 hastanın %28.9'u elektrik yanığı (n=35) olup, çalışmaya 30 hasta dahil edilmiştir. Çalışma kapsamına alınan 30 hastanın tamamı erkekti. Ortanca yaşları 31 yıl olup hastaların hiçbirinin kronik hastalığı yoktu. Hastaların %83.3'ü (n=25) iş kazası, %16.7'si (n=5) ev kazası olarak kayıtlara geçmiştir. Hastalarda 4-6 haftadan uzun süren, iyileşmeyen yaralar kronik yara olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda elektrik yanığından 4 hafta sonrasında yarası iyileşmeyenler kronik yara olarak kabul edilmiştir. Erken dönem başvuran 20 hastanın 7'sinin (%35), geç dönem başvuran 10 hastanın 8'inin (%80) kronik yaraya dönüşümü (p=0.02) saptanmış olup, yanık merkez yoğun bakımında takip edilen elektrik yanıklı hastaların %50'sinde (n=15) kronik yaraya dönüşüm olduğu belirlenmiştir.

**Sonuç:** Elektrik yanıkları her yaş grubundan sağlıklı insanın maruz kalabileceği, hayati riski olan yaralanmalar grubunu oluşturmaktadır. Çalışmamızda erken dönemde başvuran hastalarda geç başvurulara göre daha düşük oranda kronik yaraya dönüşüm gözlenmiş olup, elektrik yanıklarında erken başvuru ve müdahale ile kronik yaraya dönüşümünün azaltılmasının öneminde dikkat çekilmek istenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Elektrik yanığı, Kronik yara, Yanık merkezi, Yanık

### Abstract

**Objective:** It was requested to evaluate the transformation of patients who were followed up due to electrical burns in the intensive care unit of the burn center into chronic wounds during follow-up.

**Material and Methods:** Between May 2019 and October 2021, patients with 3rd degree burns and above, with electric current entry and exit points evident on the extremities, who were followed up with exposure to electric current in the intensive care unit of Eskişehir City Hospital Burn Center, were retrospectively examined and the patients were followed up after electric current exposure. Wound sites were evaluated at outpatient clinic follow-ups after discharge.

**Results:** 28.9% of the 121 patients who were followed up in the intensive care unit of the burn center had electrical burns (n=35), and 30 patients were included in the study. All of the participants in the study were male, the median age was 31 years, and none of the patients had a chronic disease. 83.3% (n=25) of the patients were registered as work accidents and 16.7% (n=5) as home accidents. Wounds that last longer than 4-6 weeks and do not heal are considered chronic wounds. In our study, 30 adult patients who were followed up after an electric burn were examined, and those whose wounds did not heal at the end of 4 weeks were considered chronic wounds. All of the patients who applied from within the province and 4 patients from outside the province applied to the burn center in the first 24 hours. 7 (35%) of the 20 patients admitted early and 8 (80%) of the 10 patients admitted late were found to have chronic wound transformation (p=0.02), and it was determined that 50% (n=15) of the patients with electrical burns who were followed up in the intensive care unit of the burn center had chronic wound transformation.

**Conclusion:** Electrical burns constitute the group of life-threatening injuries that healthy people from all age groups can be exposed to. In our study, a lower rate of transformation into a chronic wound was observed in patients who applied at an early stage compared to late applications, and it was wanted to draw attention to the importance of reducing the transformation into a chronic wound with early application and intervention in electrical burns.

**Keywords:** Electrical burn, Chronic wound, Burn center, Burn

**Yazışma Adresi:** Zeynep Irmak KAYA Eskişehir Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü 71 Evler, Çevre Yolu, 26080 Odunpazarı/Eskişehir

**Telefon:** +905543421991 **e-mail:** dr.zeynepirmak@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-3954-1985, 0000-0001 6891 3664

**Geliş tarihi:** 06.09.2022

**Kabul tarihi:** 05.12.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1171855



## GİRİŞ

Yanık, deri veya diğer dokularda özellikle ısı, radyasyon, elektrik, sürtünme ya da kimyasallara temas neticesinde oluşan yaralanmadır. Duman inhale edilmesi sonucu gerçekleşen solunum sistemi hasarları da yanık olarak kabul edilir (1). Elektrik yaralanmaları ile oluşan yanıklar nadir görülmektedir ancak yaşamı tehdit eden acil durumlardır. Maruz kalınan voltaja bağlı yüksek ya da düşük voltaj elektrik yaralanmaları şeklinde tanımlanmaktadır. Endüstriyel alanlarda kullanılan 1000 Volt (V) üzerindeki elektrik akımına maruz kalma ile gelişen yaralanmalar yüksek akım (HVI), 1000 V altında ise düşük akım (LVI) olarak tanımlanmaktadır. Elektrik yaralanmalarına bağlı yanıklar çoğunlukla kas, tendon, sinir ve kemik gibi derin dokuları da etkileyerek yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Akımın tipi, voltajın yüksekliği, temas edilen bölge ve süre ile etkilenen dokunun direncine göre hasarın derecesi değişmektedir. Mortalite ve morbidite yüksekliği sebebi ile elektrik yaralanmaları oldukça önemlidir (2).

Genellikle, HVI daha büyük elektrik direncine sahip dokularda yüksek sıcaklıklara sebep olarak, derin doku yaralanmalarına ve mikro damarlarda pıhtılaşmaya sebep olurken, LVI daha az invaziv doku lezyonlarına neden olur, fakat kardiyak aritmilere ve ileri dönemde nörolojik sekellere yol açma olasılığı daha yüksektir. HVI ve LVI nörovasküler lezyonlardan sorumlu olabilir. Semptomlar çoğu kez geç ortaya çıkabilir ve çoğunlukla mükerrer operasyonlar gerektirebilir. Bunun yanında yaygın kas nekrozu, rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği, pıhtılaşma bozuklukları, kompartman sendromu ve ampütasyonlara neden olabilmektedir (3).

Yanık yaraları elektrik akımının giriş ve çıkış yerlerinde görülür. Akımın en sık girdiği yer eller iken, ayak tabanı elektrik akımının sıklıkla çıkış kısmıdır. Giriş ve çıkışlarda oluşan yaralar aynı taraf üst ekstremitede olduğunda bu bölgelerde iç hasar ciddi boyutta olur. En büyük hasar, giriş yerinde olmaktadır. Yanıklar birkaç milimetrelik küçük dairesel noktalardan birkaç santimetre genişliğine kadar değişen biçimlerde görülebilir. Kenarları iyi sınırlı, merkezi ise çukurdur. Yaralanmanın boyutu başlangıçta tahmin edilemezken bir kaç gün sonunda nekroze alanlar oluşmaya başlar. Giriş yeri iskemik, kuru, beyaz ve sarı yanmış şeklinde iken, çıkış lezyonları giriş yerinden farklı olarak kabarık veya ateşli silah yaralanması gibi görülmektedir. Isıyla oluşan koagülasyon nekrozu, dokulardaki inflamatuvar reaksiyonları önler. Elektrik yanıklarının giriş yerlerinde bül oluşumu bu sebeple nadirdir. Yanığın çevresinde eritem ve ödem sahaları 24-48 saat geçtikten sonra görülür (4).

Yaralar akut ve kronik olarak ikiye ayrılmakta olup, küçük komplikasyonlarla seyreden ve kendi kendine hızla kapanan yaralar akut yara, 4-6 hafta sonunda iyi-

leşmeyen ya da hiçbir iyileşme belirtisi göstermeyen yaralar kronik yara olarak tanımlanmaktadır. Genellikle iyileşmeyi geciktiren altta yatan bir neden bulunur. Damarsal problemler, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklar, infeksiyon, radyasyon hasarı, basıya maruziyet, malnutrisyon vs gibi durumlar yara iyileşmesini geciktiren durumlara örnek gösterilebilir (5).

Elektrik hasarı sistemik etkileri olabilen bir multiravma yaralanmasıdır ve tedavisi multidisipliner yaklaşımlarla özelleşmiş merkezlerde yapılmalıdır. Hastaların özelleşmiş merkezlere sevkini erken dönemde yapılması daha sonra gelişebilecek komplikasyonları azaltacaktır. Yanık merkezlerine sevki yapılan elektrik yanık hastalarında gelişen elektrik giriş ve çıkış alanındaki yaralar kronik yaraya dönüşüm açısından sık aralıklarla ve uzun süre takip edilmesi gereken önemli durumlardır.

Bu çalışmada yanık merkezi yoğun bakımında elektrik yanığı nedeniyle takip edilen hastaların, takiplerinde kronik yaraya dönüşümleri değerlendirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mayıs 2019 - Ekim 2021 tarihleri arasında Eskişehir Şehir Hastanesi Yanık Merkezi yoğun bakımında izlenen elektrik akımına maruziyet ile gelen, elektrik akım giriş ve çıkış yerleri ekstremitelerde belirgin olan, 3. ve 4. derece yanık olmuş hastalar retrospektif olarak incelendi. Exitus olan ve 18 yaş altı hastalar dışlandıktan sonra geriye kalan 30 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışmada hastaların elektrik akımı maruziyeti sonrası yanık merkezindeki takipleri ile poliklinik izlemlerinde yara yerleri değerlendirildi.

Ev içi yaralanmalar 220 V ile düşük voltaj iken, 1000 V üzeri yaralanmalar yüksek voltaj yaralanma kapsamında olup, iş kazaları yüksek voltaja bağlı yaralanma olarak değerlendirildi.

Hastalar 3 ay boyunca serviste ya da poliklinik takiplerinde yara bölgeleri aynı hekim ve yanık hemşiresi tarafından izlenmiş ve yara boyutu, görünümü yönünden kayıt tutuldu.

Kronik yara bakımında TIME prensipleri esas alınmış olup, dört ana prensipten oluşmaktadır (6).

**T: Tissue management (doku yönetimi):** Enfekte, ölü ve yabancı dokuların yaradan temizlenmesini ifade eder. Cerrahi, mekanik, kimyasal, otolitik debridman yöntemlerinden biri uygulanmalıdır. Bu aşamada yapılan işlemler aynı zamanda enfeksiyon kontrolünde de önemlidir.

**I: Infection and Inflammation (enfeksiyon ve enflamasyon yönetimi):** Yaradaki, enfeksiyonun ve yangının azaltılması için antiseptik, antibakteriyel ürünlerin kullanılmasını ifade eder.

**M: Moisture balance (nem dengesi):** Son dönemde ideal yara iyileşmesi için yara yüzeyinin nemli tutulması gerekliliği kabul edilmelidir. Bu aşamada yarada akıntı fazla ise emici ürünlerin; az ise yarayı ideal nemlilikte tutacak ürünlerin kullanımı önerilmektedir.

**E: Edge or Epithelisation management (kenar yönetimi ve epitelizeasyon):** Tüm yara yüzeyi granülasyon dokusu ile dolduktan sonra yaranın kapatılması için sağlıklı epitel dokunun granülasyon dokusunun üzerine örtmesi gerekmektedir. Epitelizasyon sağlıklı yara kenarlarından yara yüzeyine doğru olmaktadır. Sağlıklı yara kenarı ile ifade edilmek istenen yara kenarlarının yara yüzeyinden kabarık olmadığı, altında tünel veya boşlukların bulunmadığı (undermining), keratinizasyon, maserasyon gibi epidermis problemleri olmayan yara kenarlarıdır.

Takipte 4-6 hafta içerisinde iyileşmeyen, 4 hafta sonunda herhangi bir iyileşme belirtisi (seröz-nemli yara yatağı, granülasyon ve epitelizeasyon) göstermeyen yaralar kronik yara kapsamında değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Tüm veriler IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 21 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans ve yüzde olarak, sürekli değişkenler için ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farkları belirlemek amacıyla Fisher's Exact ve Ki-kare testleri kullanılmıştır. Gruplar arası sayısal karşılaştırmalar bağımsız gözlem için Mann Whitney-U testi ve One-Way ANOVA testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistik için anlamlılık düzeyi,  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

Bu çalışma ESOĞÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul 15/02/2022 tarihli 39 numaralı kararı ile onaylanmış olup, Helsinki Bildirgesi ilkelerine ve ilgili tüm mevzuata uygun olarak gerçekleştirildi.

### BULGULAR

Eskişehir Şehir Hastanesi yanık merkezine elektrik akımına maruziyet ile gelen, elektrik giriş çıkış yerleri ekstremitelerde belirgin olan, 3. derece ve üzeri yanık olmuş hastalar incelendi. Yanık merkezi yoğun bakımında takip edilen 121 yanık hastasının %28,9'u elektrik yanığı (n=35) olup, 18 yaş altı 3 (%8.6), 18 yaş üzeri 32 (%91.4) hasta saptandı. Erişkin hastalardan 2'si (%5.7) ve 18 yaş altı hastalardan 1'i (%2.9) mortal seyretti. Elektrik yanığı ile yoğun bakımda takip edilen tüm hastaların (n=35) mortalite oranı %8.6 hesaplandı.

Exitus olan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışında tutulduğunda, çalışma kapsamına alınan 30 hastanın tamamı erkek cinsiyet, ortanca yaş 31 yıl olup hastaların hiçbirinin kronik hastalığı yoktu.

Hastaların %83.3'ü (n=25) iş kazası, %16.7'si (n=5) ev kazasıydı. Hastaların %53.3'ü (n=16) şehir içi, %46.7'si (n=14) il dışından başvuruydu. İl içinden başvuran hastaların tamamı ilk 24 saat içinde yanık merkezine yatırılmıştı. İl dışından merkeze sevk olan hastalardan 6'sı 48-72 saat içinde, 4'ü 24-48 saat içinde, yalnızca 4 hastanın ise ilk 24 saatte yanık merkezine başvurduğu saptandı. **Tablo 1**'de hastaların elektrik yanığına maruz kalma şekli, başvuru yeri, başvuru süresine göre kronik yaraya dönüşen hasta sayıları verilmiştir.

İl dışı sevk olan hastaların merkeze başvuru öncesinde hospitalize edildikleri sağlık kuruluşunda operasyon öyküsü yoktu. 30 hastanın 28'i (% 93.3) merkeze alındıklarının ilk 24 saati operasyona alınarak eskarektomi, eskarotomi ve fasyotomileri yapılırken, 2 hastaya (%6.7) ise debritleme uygulanıp bu şekilde takibe alındı. Debritleme sağlanan bu 2 hastanın ilk 24 saat içinde il içinden başvuran hastalar olduğu belirlendi. 4. derece yanık, tendon, damar ve sinir yaralanması olan yüksek akım voltaja maruz kalan 6 (% 20) hastaya amputasyon uygulandığı, bunların 3'ü (%10) alt ekstremitte büyük eklem, 2'si (% 6.7) küçük eklem olup, 1 (% 3.3) hastaya üst ekstremitte büyük eklem amputasyonu yapıldığı saptanmış olup, total amputasyon oranı %20 hesaplanmıştır. Amputasyon yapılmayan hastalara debritleme ve greft onarımı yapılmıştır (**Tablo 2**). Greft onarımının yetersiz olacağı, kanlanmanın olmadığı kemik üstü alanlara flep uygulaması yapıldı. Toplam 4 hastaya (%13.3) bacağa flep uygulaması yapıldı.

Hastaların %50'si (n=15) kronik yaraya dönüşmüş olup, erken dönem başvuran 20 hastanın 7'si (%35), geç dönem başvuran 10 hastanın 8'i (%80) kronik yara olarak takip edilmiştir ( $p=0.02$ ). Kronik yaraya dönüşen hastaların ameliyat sayılarının daha yüksek olduğu belirlendi ( $p=0.035$ ) (**Tablo 3**).

**Tablo 1. Elektrik yanığına maruz kalma şekli, başvuru yeri, başvuru süresine göre kronik yaraya dönüşen hasta sayıları**

	Hasta Sayısı (n)	Kronik Yaraya Dönüşen Hasta Sayısı (%)
<b>Yaralanma Şekli</b>		
Ev kazası	5	0 (0)
İş kazası	25	15 (%100)
<b>Başvuru Yeri</b>		
İl içi	16	4 (%25)
İl dışı	14	11 (%78.6)
<b>Başvuru Süresi</b>		
İlk 24 saat	20	7 (%23.4)
24-48 saat	4	3 (%75)
48-72 saat	6	5 (%83.4)

$p < 0.05$

**Tablo 2. İlk başvuru sırasında merkezde uygulanan operasyonlar, merkezde yapılan amputasyonlar ve hasta sayıları**

	Hasta Sayısı (n)
<b>Merkezde Yapılan İlk Müdahaleler</b>	
Eskarektomi	10
Eskaratomi-fasyotomi	18
Debritman	2
<b>Yapılan Amputasyonlar</b>	
Üst Ekstremitte Dirsek Altı	1
Alt Ekstremitte Diz Altı	2
Alt Ekstremitte Diz Üstü	1
Ayak Parmak	2

**Tablo 3. Kronik yaraya dönüşen ve dönüşmeyenlerde uygulanan operasyon sayıları**

	Operasyon Sayıları (Ort±SD)	Hasta Sayısı (n)
• Tüm Hastalar	6 ± 4	30
• Kronik Yaraya Dönüşenler	8 ± 2	15
• Kronik Yaraya Dönüşmeyenler	5 ± 3	15

p=0.035, Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma

## TARTIŞMA

Elektrik yaralanmalarında seyri belirleyen en önemli faktör maruz kalınan elektrik akımının voltajıdır. 1000 volt altı düşük voltaj yaralanmaları, genelde ev içerisinde uğraş halindeyken ortaya çıkmaktadır. Düşük voltaj yaralanmalarında, hastalarda mortalite nedeni yanığın derece ve yaygınlığından çok kardiyak açıdan etkilenim şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple özellikle ilk 72 saat yakın kardiyak takip yapılması, ani ortaya çıkabilecek kardiyak ritim sorunlarının önlenmesi açısından önemlidir (7).

Türkiyede elektrik yanıkları dünya ortalamasından yüksektir (8). Genellikle elektrik yanıklarında yaşamı tehdit edici yaralanmalar yüksek voltaja bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Açık ve arkadaşları yayınladıkları 27 vakalık seride yüksek voltajlı elektrik yaralanmaları nedeniyle ölüm oranını %11 olarak bildirmiş olup (9), yurt dışı yayınlarda bu oran %3-14 arasında bildirilmiştir (10,11). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde 35 elektrik yanıklı hastanın 3'ü mortal seyretmiş olup mortalite oranının %8,6 olduğu söylenebilir.

Çalışmada literatürle uyumlu olarak elektrik yanıkları erkek cinsiyette görülmüştür (12). Bunun nedeni endüstriyel iş kollarında çalışan çoğunluğun erkek ci-

siyet olmasıdır. Bunun yanında ev kazalarında da sıklıkla erkeklerin elektrik ile ilgili ev sorunlarını çözmeye yatkın oldukları söylenebilir. Çocuklarda ise güvensiz ev ortamları ve oyun amaçlı durumlar elektrik yanıklarının nedenleri olarak bildirilmiştir (13). Çalışmada hastaların %83.3'ü (n=25) iş kazası, %16.7'si (n=5) ev kazası olarak kayıtlara geçmiş olup literatürle uyumludur (3).

Genel olarak bütün elektrik yanıkları değerlendirildiğinde hastaların genç yaş grubundan olduğu söylenebilir. Elektrik yanıkları ile ilgili yapılan bir çalışmada ortalama yaş 25 yıl, bir diğer çalışmada ise 30.2 yıl olarak bildirilmiştir (12,14). Bizim çalışmamızda yaş ortalamasının genç oluşu da literatürle uyumludur.

Türkiyede tüm yanık vakalarının %10-14'ünü 1000 V üzeri yüksek voltaj yaralanmaları oluşturmaktadır (7). Bu hastalarda mortalitenin ana nedeni ileri derece doku hasarı, nörolojik, kardiyak, renal sorunlar ile kompartman sendromu ve yüksek şiddette fiziksel travmadır. Yüksek voltaj yaralanmalarında acil eskaratomi/fasyotomi ihtiyacı %50'lerde olup rekonstrüksiyon amacıyla uzak ve serbest flep uygulamalarına daha fazla gereksinim duyulmaktadır. Agresif resusitasyon elektrik yanıklarında oldukça önemli olup, takipte gelişen doku defekti ve yara problemlerinin oluşması bu hastalarda mükerrer operasyon gereksinimini beraberinde getirmektedir (7). Çalışmamızda da tekrarlayan ameliyathane literatürle uyumlu şekilde yüksekti. Çalışmalarda ameliyathane koşullarında, bu alanda tecrübeli hekimlerce yapılması gereken fasyatominin genellikle yapılmadığı ya da yetersiz yapıldığı belirtilmektedir. Elektrik yanıklarında amputasyon gereksinimi de hastaların yanık merkezlerine başvurularındaki gecikmelere bağlanmaktadır. Yaralanma günü merkezimize getirilen hastalarda bile yaralanmanın oluş saati ile merkeze ulaşması arasında saatler geçmekte ve büyük olasılıkla sonradan yapılan fasyatomilerden beklenen ekstremitte kurtarıcı yarar sağlanamamaktadır. Ancak her türlü uygun müdahaleye karşın bazı olgularda amputasyon gereksinimi olmaktadır (9). Bu gibi vakalarda çoğunlukla dışarıdan görünenden daha şiddetli olan lezyonların kapsamının ve derinliğinin değerlendirilmesinde ortaya çıkan sorunlar olduğu söylenebilir. Erken cerrahi tedavi olarak yapılacak olan fasyotomi, yaralanmadan sonraki ilk 12 saat içinde gevşetme amacıyla olmalıdır. Kompartman basıncının artmaya başlamasından sonraki 12 saat içinde fasyotomi yapılan hastaların %68'inde normal fonksiyona sahip oldukları, ancak 12 saat sonra cerrahi yapıldığında ise hastaların sadece %8'inin normal fonksiyona sahip olduğu bildirilmiştir (7). Nekrotik dokunun olumsuz etkilerinden kaçınmak için, yaralanmadan ortalama 72 saat sonra amputasyon yapılması önerilmektedir. Bu çalışmada 35 elektrik yaralanma olgusundan 30'u çalışmaya dahil edilmiş olup, 30 hastanın 28'i, merkeze

kabulünün ilk 24 saati içerisinde acil olarak eskeratomi, eskerektomi, fasyotomi operasyonları uygulanmıştır ve ortalama operasyon sayısı  $6\pm 4$  olarak saptanmıştır. Erken dönem başvuran 2 hastaya debrütman tedavisi yeterli olmuştur. 4. derece yanık oluşan, damar, sinir, tendon, kaslarda tam kat yanık olan, yüksek akım maruziyetli 6 hastaya amputasyon uygulanmış, bunların 4'üne büyük eklem amputasyonu yapılmıştır. Çalışmada amputasyon oranı %20 olup çalışmalarda bildirilenden yüksektir (15). Yanık merkezimize vakaların geç ulaşması hasta veya yakınlarının amputasyonları reddetmesi ve ilk 12 saat içinde fasyotomi yapılması ve minör amputasyonların da hesaplama dahil edilmesi nedeniyle amputasyon oranımızın yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca kapsam dışı bırakılan hastaların olması, çalışmaya alınan hastaların sadece yanık merkez yoğun bakımında hospitalize edilen 3. ve 4. derece üzeri elektrik yanıklı hastalar olması nedeniyle de amputasyon oranımızın bildirilen çalışmalardan yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda elektrik yanığı sonrasında takip edilen 30 erişkin hasta irdelenmiş olup 4 hafta sonunda yarada iyileşme belirtisi olmayan ya da küçülme kaydedilmeyenler kronik yara olarak kabul edilmiştir. Çalışma kapsamına alınan hasta sayısının az olması çalışmanın zayıf yönlerindedir. Bunun sebebi tüm elektrik yaralanmaları hastalarının değil de 3. ve 4. derece yanık gelişen, yoğun bakımda takibi yapılmış olan ve nispeten daha ağır seyirli erişkin vakaların çalışma kapsamına alınmış olmasıdır. Ancak her ne kadar hasta sayısı az olsa da çalışma kapsamına alınan hastaların %50'sinde (n=15) kronik yaraya dönüşüm gerçekleşmiş olup, erken başvuru olarak kabul edilen ilk 24 saat içinde yanık merkezinde tedavi edilen 20 hastanın %35'inde (n=7), 24 saatten sonraki süreçte başvuran 10 hastanın %80'inde (n=8) kronik yaraya dönüşüm görülmesi oldukça dikkat çekicidir. Vaka sayısı az olsa da istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmamızda literatürde elektrik yanıklarının kronik yaraya dönüşümü ile ilgili bir veriye rastlamadık. Literatürde yara iyileşmesini uzatan ya da bozan kronik durumlar kronik yaraların nedeni olarak bilinmektedir (5). Elektrik yanıkları ise farklı bir durumdur. Akut olarak gelişen bir durum olmasına rağmen yanık yarası uzun tedavi gerektirmektedir. Çalışmada hastaların altta yatan herhangi bir kronik hastalığı olmamasına karşın kronik yaraya dönüşümlerinin nedeni yanığa olan müdahale zamanlaması olarak yorumlanabilir. İl içinden hızlıca merkeze sevk yapılan hastalarda kronik yaraya dönüşümün, il dışından başvurulara oranla daha düşük olması bunun bir nedeni olabilir. Ayrıca il dışından başvuran hastalara yanık merkezine müracaatları öncesinde herhangi bir operasyon yapılmaması da kronik yara oluşumuna

neden olan diğer bir durumdur. Elektrik yanıkları diğer yanık türlerinden bir takım farklı özelliklere sahiptir. Crush yaralanmaları gibi kas dokuda yıkıma sebep olması, elektrik akımının vücudun büyük bir bölümünden geçerek iç organlarda özellikle kemik dokuda yüksek ısı artışına sebep olması bunun en temel nedenidir. Yine sinirsel hasarlanmalara, damarsal yapının hızlıca bozulmasına sebep olmaktadır. Görünen alan buzdağının görünen kısmına benzetilebilir. Bu sebeptendir ki elektirik yanıklarında erken müdahale çok önemlidir. Erken müdahale ile tahribatın ilerlemesi ya da yavaşlatılıp azaltılması mümkün olabilir. Bu hastaların hızlıca bir yanık merkezine sevk edilmesi oldukça önemlidir.

Elektrik yanıklarında akut müdahalede hastanın erken sıvı resüsitasyonu, elektrolit stabilitesini ve hayati fonksiyonlarını korumak oldukça önemlidir. Yara bölgesine yönelik yapılacak tedaviler ise fiziksel kısıtlılığın en önemli nedeni olan kontraktür, amputasyon ve kronik yaraların oluşumunu önleyebilir. Çalışmamızda erken dönemde başvuran hastalarda geç başvurulara göre daha düşük oranda kronik yaraya dönüşüm gözlemlenmesi, kronik yara gelişenlerde operasyon sayılarının ve hastane yatışlarının daha fazla oluşu bizlere elektrik yanıklarında erken başvuru ve müdahalenin önemini göstermektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma ESOGÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul 15/02/2022 tarihli 39 numaralı kararı ile onaylanmış olup, retrospektif tasarlanan bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine ve ilgili tüm mevzuata uygun olarak gerçekleştirildi. Bu çalışma 16-19 Aralık 2021 tarihinde düzenlenen 15. Ulusal 3. Uluslararası Yara Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir ve finansman desteği alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Burns Fact; 2014. p.365. Retrieved from www.who.int, July 2022.
2. Şakrak T, Köse AA, Karabağlı Y, Çetin C. Yanık ünitemizde yatarak tedavi gören hastalara ait 10 yıllık tarama sonuçlarımız. *Türk Plast Surg* 2011;18(3):111-5.
3. Gille J, Schmidt T, Dragu A, Emich D, Carius PH, Kremer T, et al. Electrical injury a dual center analysis of patient characteristics, therapeutic specifics and outcome predictors. *Scand J of Trau Res and Emerg Med* 2018;26(1):1-9.
4. Yıldız M, Sener M, Aydın H. Electrical burns of the upper extremity. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2006;32(1):81-84. <https://dergipark.org.tr/pub/aott/issue/18062/190213>

5. Schultz, GS, Barillo DJ, Mazingo DW, Chin GA. Wound bed preparation and a brief history of TIME. *Inter Wound J* 2004;1(1):19-32.
6. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K. Wound bed preparation: asystematic approach to wound management. *Wound Repair Regen*. 2003;11:1-28.
7. Handschin A, Vetter S, Jung FJ, Guggenheim M, Künzi W, Giovanoli H. A Case-Matched Controlled Study on High-Voltage Electrical Injuries vs Thermal Burns. *J Burn Care Res*. 2009;30(3):400-7.
8. Nursal TZ, Yildirim S, Tarim A, Caliskan K, Ezer A, Noyan T. Burns in southern Turkey: electrical burns remain a major problem. *J Burn Care Rehabil*. 2003;24:309-14.
9. Açikel C, Eren F, Kale B, Çeliköz B. Yüksek voltajlı elektrik yaralanmalarında hasta profile ve primer tedavi. *Cerrah Tıp Derg*. 2002;33:104-9.
10. Hommond JS, Ward CG. High voltage electrical injuries: Management and outcome of 60 cases. *South Med Jour*. 1988;81:1351-2.
11. Al B, Aldemir M, Güloğlu C, Kara İH, Gürgün S. Elektrik çarpması sonucu acil servise başvuran hastaların epidemiyolojik özellikleri. *Ulus Travma Derg*. 2006;12(2):135-42.
12. Gökdemir MT, Sögüt Ö, Sayhan M. Kaya H. Erişkinlerde Yüksek Gerilime Bağlı Elektrik Yaralanmalarında Mortaliteye Etki Eden Faktörler. *Duzce Med Jour*. 2013;15(1):22-6.
13. Koumbourlis AC. Electrical injuries. *Crit Care Med*. 2002;30:424-30.
14. Durukan P, Yıldız M, Alagöz G, Pekdemir M, Cevik Y, Ozkan S. Elektrik Yaralanmaları: Üç Yıllık Analiz. *Akad Acil Tıp Derg*. 2006;8:27-9.
15. Buja Z, Arifi H, Hoxha E. Electrical burn injuries. An eight-year review. *Annals of Burns and Fire Dis* 2010;23(1):4.

# Pre-Treatment Serum Complement 3 Levels And Rituximab Response In Idiopathic Membranous Nephropathy

## *İdiyopatik Membranöz Nefropatide Tedavi Öncesi Serum Kompleman 3 Seviyesi ve Rituksimab Yanıtı*

Engin ONAN<sup>1</sup>, Dilek TORUN<sup>1</sup>, Ruya KOZANOGLU<sup>1</sup>, Hasan MICOZKADIOGLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Adana Baskent University, Doctor Turgut Noyan Training and Research Hospital, Internal Medicine, Department of Nephrology, Adana, Turkey

### Özet

**Amaç:** İdiyopatik membranöz nefropati (MN) hastalarında rituksimabın etkinliği rapor edilmiştir. Merkezimizde diğer tedavilere yanıt vermeyen idiyopatik MN hastalarında tanımlanan biyokimyasal testler, immünohistokimyasal profil ve rituksimab yanıtı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada 2017-2022 yılları arasında diğer immünsüpresif tedavileri alan ve merkezimizde böbrek biyopsisi yapılan idiyopatik MN'li dokuz hasta değerlendirildi. Tedavi öncesi fosfolipaz A2 antikor düzeyi 6 hastada pozitif, 3 hastada ise antikor analizi yapılamadı. Tüm hastalara renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokeri, siklofosfamid, steroid ve kalsinörin inhibitörlerinin ardından  $\geq 2$  gram rituksimab verildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen dokuz hastanın 7'si (%78,2) erkek olup yaş ortalaması  $39,7 \pm 13,2$  yıl idi. Dört hastada rituksimab tedavisi ile tam remisyon (KR), beş hastada ise kısmi remisyon (PR) görüldü. Renal biyopside sklerotik glomerül sayısı, IgG, A, M, C1q, C3, C4d, fibrinojen, kappa ve lambda boyanması, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis bulguları benzerdi. Ancak serum kompleman 3 (C3) düzeyi normal sınırlar içinde anlamlı derecede düşüktü ( $1,22 \pm 0,26$  vs  $1,560 \pm 0,56$  p=0,016). Ortalama arter basıncı kısmi remisyonda olan hastalarda tam remisyon olanlara göre anlamlı derecede yüksekti ( $96,2 \pm 2,5$  mmHg vs  $84,75 \pm 4,27$  mmHg, p: 0.018).

**Sonuç:** İdiyopatik membranöz nefropatili hastalarda tedavi öncesinde normal sınırlar içerisinde düşük bir bazal serum C3 düzeyi, diğer immünsüpresif tedavilere yanıtızlığın ve rituksimab tedavisine kısmi yanıtın öngörülmesinde yardımcı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Membranöz Nefropati, Serum Kompleman 3, Rituksimab

### Abstract

**Objective:** The efficacy of rituximab has been reported in patients with idiopathic membranous nephropathy (MN). We aimed to evaluate the relationship between biochemical tests at diagnosis, immunohistochemical profile, and rituximab response in patients with idiopathic MN unresponsive to other therapies in our center.

**Materials and Methods:** In this study, nine patients with idiopathic MN who received other immunosuppressive therapies between 2017-2022 and who underwent renal biopsy in our center were evaluated. Pre-treatment phospholipase A2 antibody levels were positive in 6 patients, and antibodies could not be analyzed in 3 patients. All patients received rituximab  $\geq 2$  grams after renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blocker, cyclophosphamide, steroid, and calcineurin inhibitors.

**Results:** Of the nine patients included in the study, 7 (78.2%) were male, and the mean age was  $39.7 \pm 13.2$  years. Four patients had complete remission (CR) with rituximab treatment, and five had partial remission (PR). Sclerotic glomeruli count, IgG, A, M, C1q, C3, C4d, fibrinogen, kappa and lambda staining, tubular atrophy, and interstitial fibrosis findings on renal biopsy were similar. However, the serum complement 3 (C3) level was significantly lower within normal limits ( $1.22 \pm 0.26$  vs  $1.560 \pm 0.56$  p=0.016). The mean arterial pressure was significantly higher ( $96.2 \pm 2.5$  mmHg vs  $84.75 \pm 4.27$  mmHg, p=0.018) in patients with partial remission compared to those with complete remission.

**Conclusion:** A low baseline serum C3 level within normal limits before treatment in patients with idiopathic membranous nephropathy may help predicting unresponsiveness to other immunosuppressive therapies and partial response to rituximab treatment.

**Key words:** Membranous Nephropathy, Serum Complement 3, Rituximab

**Correspondence:** Engin ONAN, Baskent University Adana Doctor Turgut Noyan Training and Research Hospital, Internal Medicine, Department of Nephrology, Adana, Turkey

**Phone:** +90 533 424 77 09 **e-mails:** onanmd@gmail.com, enginonan@hotmail.com

**ORCID No (Respectively):** 0000-0003-1299-229X;0000-0002-6267-3695;0000-0002-0788-8319; 0000 0001 5142 5672

**Submission date:** 27.09.2023

**Acceptance date:** 13.10.2023

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1366987

## INTRODUCTION

Membranous nephropathy (MN) is one of the most common causes of nephrotic syndrome in non-diabetic adults worldwide. Its histology is characterized by glomerular basal membrane thickening with little cellular proliferation or infiltration on light microscopy. Adult MN is primary mainly (about 75 to 80% of cases) and is caused by circulating autoantibodies against podocyte antigens. In about 20-25% of cases, MN may also develop secondary to infections (such as hepatitis B and syphilis), autoimmune diseases, malignancies, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), alpha-lipoic acid, and some conventional drugs.

The complement system has a fundamental role in the pathogenesis of many renal diseases. In studies on Heymann Nephritis, it has been suggested that subepithelial immune complex-induced complement activation plays an essential role in the pathogenesis of MN, resulting in massive proteinuria (1). Glomerular deposition of C3 deposits in MN was first recognized in 1984 in 8 of 16 patients with primary MN (2). In the study, patients with glomerular complement 3 (C3) deposition were found to have more proteinuria than those without glomerular C3 deposition. Today, C3c deposition can be detected in almost all patients with MN using more sensitive immunohistologic staining (3), and approximately 70% of patients with MN elevated levels of C3d, a stable degradation product of C3 (4).

Rituximab (RTX) is a chimeric monoclonal antibody that kills B cells by binding to the CD20 surface molecule, which is present at all stages of B cell maturation, except early B cell progenitors and plasma cells. In membranous nephropathy, rituximab is the first-line immunosuppressive treatment of choice for high or very high-risk patients with normal or near-normal renal function and intermediate-risk patients. No correlation has been demonstrated between rituximab treatment response and serum C3 level. We aimed to evaluate the response to rituximab treatment combined with immunosuppressive therapy through biochemical and immunologic tests at diagnosis.

## MATERIAL AND METHODS

This study evaluated nine patients with idiopathic MN who underwent renal biopsy in our center between 2017 and 2022, could not achieve remission with other immunosuppressive therapies at least for one year, and received rituximab. The pre-treatment phospholipase A2 antibody was positive in 6 patients, and the antibody could not be evaluated in 3 patients. All patients received rituximab treatment of  $\geq 2$  grams for at least two cycles after renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blocker, cyclophosphamide, steroid, and calcineurin inhibitors. For MN, partial remission (PR) was defined as proteinuria of  $\geq 0.3$  and  $< 3.5$  g/24 h, 50% reduction in proteinuria from the baseline level, normal serum albumin (serum

albumin of  $\geq 3.5$  g/dl), and stable renal function; complete remission (CR) was defined as proteinuria of  $< 0.3$  g/24 h, normal serum albumin, and stable renal function in at least two successive visits. Relapse was defined as recurrence of a proteinuria level of  $\geq 3.5$  g/24 hours (5).

The study was designed retrospectively. Informed consent was waived by the Institutional Review Board of Baskent University Medical and Health Sciences because this study involved a retrospective review of existing data. This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Date: 09/2023; Project No: KA23/344). This study complied with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

## Statistical Evaluation

The study data were analyzed in Jamovi Version 2.3.18, an open-source R programming language user interface. Continuous numerical data were given as mean and standard deviation (mean $\pm$ sd); nominal and categorical data were given as number-percentage (n%). The Mann-Whitney U test was used to analyze numerical data, and the Chi-square test was used to analyze categorical data. The level of statistical significance was taken as  $p < 0.05$  in the evaluation of the findings.

## RESULTS

Seven (78.2%) of the patients were male; the mean age was  $39.7 \pm 13.2$ . With rituximab treatment, complete remission was achieved in 4 patients and partial remission in 5 patients. Sclerotic glomeruli count, IgG, A, M, C1q, C3, C4d, fibrinogen, kappa and lambda staining, tubular atrophy, and interstitial fibrosis findings in renal biopsy of patients with complete and partial remission were similar. Also, no difference was found in patients' BUN, creatinine, and body mass index values in partial and complete remission before and after the treatment (Table 1).

The mean blood pressure was significantly higher in patients in partial remission than in patients in complete remission ( $96.2 \pm 2.5$  mmHg vs  $84.75 \pm 4.27$  mmHg,  $p: 0.018$ ). Serum C3 level was significantly lower within normal limits in patients in partial remission than in patients in complete remission ( $1.22 \pm 0.26$  vs  $1.560 \pm 0.56$   $p: 0.016$ ). No significant difference was found in serum complement 4 (C4) levels and C3/C4 ratios between the two groups (Table 1).

## DISCUSSION

Although rituximab treatment is considered a first-line treatment option in MN, other conventional immunosuppressive therapies are often preferred as the first-line treatment due to the costs of rituximab treatment. Our study evaluated nine patients with idiopathic MN who could not respond to ACEI/ARB, protein-restricted diet, cyclophosphamide, and calcineurin inhibitor treatments.

**Table 1. Comparison of laboratory, renal biopsy, and immunohistochemical profile findings of patients with complete and partial remission.**

Variables	Complete remission (n:4)	Partial remission (n:5)	p
Age	35.2±15.9	43.211	0.523
Sex (Male)	<b>n: 3. (75%)</b>	<b>n: 4. (80%)</b>	0.233
<b>Biopsy Findings</b>			
Glomeruli count in the biopsy	17.5±9.57	±27±1.87	0.215
Sclerotic glomeruli count	0.75±0.95	4.4±3.36	0.105
Ig G	1 (25%)	3 (75%)	0.204
C3	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0.347
C1q	-	1 (100%)	0.343
Fibrinogen	1 (100%)	-	0.236
Kappa	-	1 (100%)	0.343
Lambda	1 (100%)	-	0.236
C4d	1 (50%)	1 (50%)	1.00
Tubular Atrophy	3 (60%)	2 (40%)	0.294
Interstitial Fibrosis	3 (75%)	1 (25%)	0.099
<b>Laboratory Findings</b>			
Baseline Phospholipase A2 antibody	70.11±113.82	521.38±848.01	0.372
Serum Ig G	3.29±0.59	4.68±1.69	0.055
Serum Ig A	1.34±0.44	1.80±1.15	0.905
Serum Ig M	1.50±1.13	0.46±0.25	0.063
C3	1.56±0.56	1.22±0.26	0.016*
C4	0.67±0.52	0.38±0.22	0.140
C3/C4 ratio	3.16±1.43	3.76±1.21	0.556
Mean blood pressure (mmHg)	84.75±4.27	96.2±2.5	0.018*
BMI (Body mass index)	26.12±1.28	26.52±2.29	1.00
Pre-treatment BUN (mg/dl)	12.75±5.05	14.60±5.22	0.902
Post-treatment BUN (mg/dl)	12.50±3.87	16.40±7.30	0.387
Pre-treatment creatinine (mg/dl)	0.67±0.07	0.93±0.036	0.413
Post-treatment creatinine (mg/dl)	0.76±0.06	0.93±0.29	0.459
Pre-treatment e-GFR (ml/min)	82.1±28.7	122.6±12.9	0.383
Pre-treatment proteinuria (gram/day)	4587.5±3807.6	8360±4218.17	0.219
Post-treatment proteinuria (gram/day)	187±103.96	3140±960.72	0.019*
Amount of decrease in proteinuria	4400.5±3795.75	5220±3773.19	0.73

Abbreviations: e-GFR: estimated glomerular filtration rate; \*p<0.05, statistically difference.

The activation of the complement system is effective in the pathogenesis of MN, as in other glomerulonephritis cases. In renal biopsy, immunohistochemical demonstration of C3 accumulation is among the supportive findings for MN. Our study found no significant difference between CR and PR groups regarding C3 accumulation in tissue. The qualitative determination of C3 accumulation in tissue rather than quantitative determination may be the reason for the lack of difference in comparing C3 levels in tissue. However, our study found that serum C3 level was within normal limits but signif-

icantly lower in patients with partial remission. Low serum C3 levels observed during diagnosis or remission in lupus nephritis have been associated with renal flare-ups (6). The rate of progression to end-stage renal failure has also been found to be high in patients with low serum C3 levels (7). It has been shown that higher serum C4 levels are associated with poorer renal survival in patients with MN. In this study, serum C3 levels were found to be correlated with serum C4 levels (8). Although the number of patients was small in this study, low serum complement three levels were associated with lower treatment



response. A study conducted with patients with IgA nephropathy reported that patients with a low C3/C4 ratio had more severe clinical symptoms and showed faster progression to chronic renal disease compared to patients with a higher ratio (9). Our study determined that serum C3/C4 ratio was not associated with treatment responses. No study in the literature demonstrates the effect of serum C3/C4 ratio on the renal process in patients with MN.

In an *in vivo* animal study with rituximab in which non-Hodgkin's lymphoma was modeled, it was shown that the response to rituximab was eliminated in animals lacking the C1q gene and that complement activation determined the therapeutic activity of rituximab *in vivo* (10). These data are consistent with previous *in vitro* findings, evidencing that rituximab lyses human lymphoma cells more effectively via CDC (complement-dependent cytotoxicity) compared to ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) *in vitro* (11). It has also been shown that the IgG4 form of the molecule, which does not activate CDC or ADCC, does not consume peripheral blood B cells in non-human primates (12). Moreover, complement is rapidly activated *in vivo* after rituximab infusion (13). These explanations may be consistent with the finding that patients in partial remission had significantly lower serum C3 levels within normal limits after rituximab treatment than patients in complete remission.

In our study, although a standard dose of RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system) blocker was used, the mean blood pressure was statistically significantly higher in patients in partial remission than in patients in complete remission.

The limitations of the study are that the study was conducted at a single center and included a small number of patients, to have a retrospective design, and the fact that the C3 value was only evaluated at the diagnostic stage.

As a result of our study, pre-treatment baseline serum C3 levels within normal limits in patients with idiopathic membranous nephropathy may help predicting unresponsiveness to other immunosuppressive therapies and partial response to rituximab treatment.

**Ethical approval:** This study was approved by Baskent University Medical and Health Sciences Research Board. Informed consent was waived by the Institutional Review Board of Baskent University Medical and Health Sciences because this study involved a retrospective review of existing data. This study was approved by Baskent University Institutional Review Board. (Date:

09/2023; Project No: KA23/344). This study complied with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

**Conflict of Interest and Financial Status:** Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

**Authors' contribution:** The authors declare that they have contributed equally to the study.

## REFERENCES

- Salant DJ, Quigg RJ, Cybulsky AV. Heymann nephritis: mechanisms of renal injury. *Kidney Int.* 1989;35(4):976-84.
- Doi T, Mayumi M, Kanatsu K, Suehiro F, Hamashima Y. Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy. *Clin Exp Immunol.* 1984;58:57-62.
- Segawa Y, Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Hirose S, Takeshita M, et al. IgG subclasses and complement pathway in segmental and global membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(6):1091-9.
- Zhang R, Zheng ZY, Lin JS, Qu LJ, Zheng F. The continual presence of C3d but not IgG glomerular capillary deposition in stage I idiopathic membranous nephropathy in patients receiving corticosteroid treatment. *Diagn Pathol.* 2012;7:109.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
- Ligtenberg G, Arends S, Stegeman CA, De Leeuw K. Predictors of Renal Flares and Long-Term Renal Outcome in Patients with Lupus Nephritis: Results from Daily Clinical Practice. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2022;40:33-38.
- Rossi GM, Maggiore U, Peyronel F, Fenaroli P, Delsante M, Benigno GD, et al. Persistent Isolated C3 Hypocomplementemia as a Strong Predictor of End-Stage Kidney Disease in Lupus Nephritis. *Kidney Int. Rep.* 2022;7:2647-2656.
- Liu J, Zha Y, Zhang P, He P, He L. The Association Between Serum Complement 4 and Kidney Disease Progression in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Front Immunol.* 2022;13:896654.
- Zhang Y, Duan SW, Chen P, Yin Z, Wang Y, Cai GY, et al. Relationship between serum C3/C4 ratio and prognosis of immunoglobulin A nephropathy based on propensity score matching. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(6):631-637.
- Di Gaetano N, Cittera E, Nota R, Vecchi A, Grieco V, Scanziani E, et al. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab *in vivo*. *J Immunol.* 2003;171(3):1581-7.
- Cragg MS, Morgan SM, Chan HT, Morgan BP, Filatov AV, et al. Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with segregation into lipid rafts. *Blood.* 2003;101(3):1045-1052.
- Anderson DR, Grillo-López A, Varns C, Chambers KS, Hanna N. Targeted anti-cancer therapy using rituximab, a chimaeric anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Biochem Soc Trans.* 1997;25(2):705-708.
- Van der Kolk LE, Grillo-López AJ, Baars JW, Hack CE, van Oers MH. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Br J Haematol.* 2001;115(4):807-811.

# Status of Hepatitis B Virus Serological In Patients With Multiple Sclerosis Using Ocrelizumab

## Ocrelizumab Kullanan Multipl Skleroz Hastalarında Hepatit B Virüsü Serolojisi

Yılmaz INANC<sup>1</sup>; Selcuk NAZIK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Neurology Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kahramanmaraş, Turkey

### Özet

**Amaç:** B-hücresi tüketen tedaviler, potansiyel viral enfeksiyon riskleri ile ilişkilidir. Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu en yaygın kronik viral enfeksiyondur ve dünya nüfusunun tahminen %30'unun mevcut veya geçmiş enfeksiyona ilişkin serolojik kanıtlara sahip olduğu tahmin edilmektedir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız tek merkezli, retrospektif, kesitsel bir çalışmadır. ocrelizumab alan Multiple Skleroz (MS) hastalarının klinik kayıtlarını geriye dönük olarak inceledik. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, Ortalama Expanded Disability Status Scale (EDSS), MS için ocrelizumab öncesi ilaç geçmişi; ortalama ocrelizumab alma süreleri, sigara kullanım durumu, Hepatit C virüsü, HIV serolojik durumları, HBV serolojik durumu, HBV tedavi durumu kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya ocrelizumab ile tedavi edilen 64 MS hastası dahil edildi. Ortalama yaş 41.6±9.8 yıl (min-max: 21-62 yıl) idi. Olguların %75'i kadın (n:48), %25'i erkek (n:16) idi. Olguların tümünde HIV, Hepatit C virüsü serolojik testleri negatif idi. HBsAg %1.6 (n:1), Anti HBcIgG %12.5 (n:8) oranında pozitif saptandı. Hepatit B tedavisi başlanan hasta sayısı %12.5 (n:8) olup, 2 hastaya (%25) tenofovir disoproksil, 5 hastaya (%62.5) entekavir, 1 hastaya (12.5) tenofovir alafenamid tedavisi başlanmıştır. Hastaların ortalama ocrelizumab alma süreleri 28.5±13.1 ay (min-max:6-46 ay) olarak saptandı.

**Sonuç:** Sonuç olarak, ocrelizumab tedavisine başlamadan önce tüm hastalarda HBV taraması yapılmalıdır. Hem HBsAg hem de Anti-HBcIg testleri kullanılmalıdır. Anti-HBcIg G'nin varlığı HBV reaktivasyonunu engellemez, bu nedenle immünosupresif tedaviden önce Anti-HBcIg açısından mutlaka taranmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Skleroz, Hepatit B virüsü, Ocrelizumab

### Abstract

**Objective:** B-cell depleting treatments are associated with potential risks of viral infections. Hepatitis B virus (HBV) infection is the most common chronic viral infection and it is estimated that 30% of the world population has serological evidence of current or past infection.

**Material and Methods:** Our study is a single-center, cross-sectional study. We retrospectively reviewed the clinical records of MS patients receiving ocrelizumab. Demographic and clinical characteristics of patients, Expanded Disability Status Scale (EDSS), drug history before ocrelizumab for MS; Mean ocrelizumab intake times, smoking status, hepatitis C virus, HIV serological status, HBV serological status, HBV treatment status were recorded.

**Results:** The study included 64 MS patients treated with Ocrelizumab. The mean age was 41.6±9.8 years (min-max: 21-62 years). 75% of the cases were female (n:48), 25% were male (n:16). HIV and hepatitis C virus serological tests were negative in all cases. HBsAg was found to be positive in 1.6% (n:1) and Anti-HBcIgG in 12.5% (n:8). The number of patients who were started on hepatitis B treatment was 12.5% (n:8), and tenofovir disoproxil was started in 2 patients (25%), entecavir in 5 patients (62.5%), and tenofovir alafenamide in 1 patient (12.5). The mean duration of taking ocrelizumab for the patients was 28.5±13.1 months (min-max: 6-46 months).

**Conclusion:** In conclusion, all patients should be screened for HBV before starting ocrelizumab therapy. Both HBsAg and Anti-HBcIg G tests should be used. The isolated presence of Anti-HBcIg G may cause HBV reactivation. Therefore, Anti-HBcIg G should be screened before immunosuppressive therapy.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, Hepatitis B virus, Ocrelizumab

**Correspondence:** Yılmaz INANC, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Avşar Kampüsü, Kayseri Yolu 10.km 46100, Kahramanmaraş, Türkiye

**Phone:** +90 505 2210986 **e-mail:** drinanc@gmail.com

**ORCID No (Respectively):** 0000-0002-0423-0941, 0000-0003-0587-0104

**Submission date:** 06.08.2022

**Acceptance date:** 13.09.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1158614

## INTRODUCTION

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune chronic inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system that typically affects young adults, with most cases beginning between the ages of 20 and 40. Most patients have a relapsing form characterized by relapsing-remitting MS, but over time, it can develop a progressive course in the clinical process and turn into a secondary progressive multiple sclerosis form. Approximately 15% of patients have progressive disease from onset. The pathological feature of the disease in the acute phase is the accumulation of focal demyelinating lesions in the white and gray matter of the brain and spinal cord. Multiple Sclerosis has traditionally been considered a T-cell-mediated autoimmune disease, but in recent years, evidence for the influence of B cells in the pathophysiology of MS has accumulated both at the early stage and with disease progression. A more selective depletion of B cells is achieved with anti-CD20 monoclonal antibodies such as ocrelizumab used in the treatment of MS. B-cell depleting treatments are associated with potential risks of viral infections. Hepatitis B virus (HBV) infection is the most common chronic viral infection and it is estimated that 30% of the world population has serological evidence of current or past infection (1-4).

In this study, we aimed to present the HBV serology status, whether there is reactivation and our clinical experience with prophylaxis in MS patients who will be started on ocrelizumab.

## MATERIAL AND METHODS

Our study is a single-center, cross-sectional study. We retrospectively reviewed the clinical records of MS patients receiving ocrelizumab. The clinical files of the patients were reviewed from January 2018 to May 2022. Inclusion criteria were patients older than 18 years of age with relapsing-remitting MS, secondary progressive MS, primary progressive MS, currently using ocrelizumab and have received at least one dose of ocrelizumab in the past six months. Exclusion criteria were high-dose steroids (>20mg/day prednisone or equivalent), taking methyl prednisolone 1000mg/day monthly for the last 6 months, patients receiving intravenous immunoglobulin within the past six months, patients receiving additional immunosuppressive therapy in addition to ocrelizumab.

Demographic and clinical characteristics of patients, Expanded Disability Status Scale (EDSS), drug history before ocrelizumab for MS; Mean ocrelizumab intake times, smoking status, hepatitis C virus, HIV serological status, HBV serological status, HBV treatment

status were recorded. The screening rates for hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B surface antibody (AntiHBs) and hepatitis B core protein antibody (Anti-HBcIgG) before the start of treatment and prophylaxis given according to the screening results were retrospectively analyzed. In addition, antivirals started in eligible patients were recorded.

## Statistical analysis

SPSS 25 package program was used in the statistical evaluation of the data obtained in the study (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Continuous data were summarized as mean and standard deviation, while categorical data were summarized as numbers and percentages. The suitability of the data for normal distribution was evaluated by Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilk tests. Normally distributed data were given as mean + standard deviation. Data that were not normally distributed were given as median (minimum/maximum).

Approval for the study was obtained from the Ethics Committee of KSU Faculty of Medicine (Session: 2022/20 Decision no: 05, Date: 14.06.2022). The study was planned in accordance with the Declaration of Helsinki.

## RESULTS

The study included 64 MS patients treated with ocrelizumab. The mean age was  $41.6 \pm 9.8$  years (min-max: 21-62 years). 75% of the cases were female (n:48), 25% were male (n:16). In our study, there was 40.6% (n:26) relapsing remitting MS, 46.9% (n:30) secondary progressive MS, and 12.5% (n:8) primary progressive MS.

The status of taking medication before ocrelizumab was found to be fingolimod 26.6% (n:17), dimethyl fumarate 21.9% (n:14), interferon beta 1a 17.2% (n:11), naive patient group 4.7% (n:3) (Table 1).

The mean EDSS was  $5.1 \pm 1.5$  (min-max:1-6.5). The mean disease duration was  $9.6 \pm 4.8$  years (min-max:2-27 years). Smoking status was 87.5% (n:56) never smoked, current users or smoked less than 1 pack in the last 1 year, 7.8% (n:5), current smokers more than 1 pack 4.7% (n:3).

HIV and hepatitis C virus serological tests were negative in all cases. HBsAg was found to be positive in 1.6% (n:1) and Anti-HBcIgG in 12.5% (n:8). The number of patients who were started on hepatitis B treatment was 12.5% (n:8), and tenofovir disoproxil was started in 2 patients (25%), entecavir in 5 patients (62.5%), and tenofovir alafenamide in 1 patient (12.5). The mean duration of taking ocrelizumab for the patients was  $28.5 \pm 13.1$  months (min-max: 6-46 months).

**Table 1. Drugs used before ocrelizumab**

	n	%
Naive	3	4.7
Interferon beta-1b subcutan	5	7.8
Interferon beta-1a subcutan	11	17.2
glatiramer asetat	3	4.7
Fingolimod	17	26.6
Teriflunomide	1	1.6
Dimetyl fumarate	14	21.9
Interferon beta-1a intramusculer	3	4.7
Other	7	10.9
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100.0</b>

## DISCUSSION

Anti-CD20 agents (rituximab, ofatumumab, ocrelizumab) are monoclonal antibodies that target CD20, a surface cell antigen of B lymphocytes. The immune complexes formed after their binding are recognized and destroyed by phagocytes, thus leading to B-cell depletion. B-cell depleting treatments are associated with potential risks of viral infections. HBV infection is the most common chronic viral infection and an estimated 30% of the world's population is estimated to have serological evidence of current or past infection.

The observation that anti-CD20 monoclonal antibodies can cause HBV reactivation depends more than 20 years. So far, 183 cases of rituximab-associated HBV reactivation have been identified in a medical literature review between 1997 and 2009. Most studies of HBV reactivation in HBsAg-positive patients originate from the hematology and oncology literature. In the meta-analysis of Evens AM *et al.*, regarding the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab treatment in lymphoproliferative diseases, it was emphasized that there was a significant increase in hepatitis B virus reactivation (6).

There are limited studies and case reports on HBV after ocrelizumab in MS patients. Phase III studies excluded HBsAg-positive patients, but allowed HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients with undetectable HBV DNA. No cases of HBV infection were reported in MS studies. In phase III studies in rheumatoid arthritis, ocrelizumab and methotrexate combined therapy was associated with a single case of HBV reactivation, with an incidence of 1/300 HBsAg-negative/HBcAb-positive patients (without prophylaxis) (7,8).

A single case report of a 60-year-old diagnosis of primary progressive MS was described by Ciardi *et al.*

(9). The patient was subsequently shown to have an immune carry immune-escape involving a defective HBsAg production and continued treatment with entecavir (10).

In our study, most of our patients had a history of previous use of dimethyl fumarate and fingolimod. Again, in a significant part of our patients, the advanced stage of the disease was found to be EDSS 5.1. This situation cause general infections due to disability. HCV and HIV tests were negative in all of our cases. HBsAg was found to be positive in 1.6% (n:1) and Anti-HBcIgG in 12.5% (n:8). The number of patients who were started on hepatitis B treatment was 12.5% (n:8), tenofovir disoproxil was started in 2 patients (25%), entecavir treatment was started in 5 patients (62.5%), tenofovir alafenamide treatment was started in 1 patient (12.5%). The follow-up of the patients continues with the joint follow-up of the infection clinic and the neurology clinic.

The limitation of our study is its retrospective nature and the relatively low number of cases. Further prospective, multicenter studies with large number of cases are needed to define the best follow-up strategy for MS patients.

In conclusion, all patients should be screened for HBV before starting ocrelizumab therapy. Both HBsAg and Anti-HBcIg G tests should be used. The isolated presence of Anti-HBcIg G may cause HBV reactivation. Therefore, Anti-HBcIg G should be screened before immunosuppressive therapy. Patients with positive HBV screening should be followed closely with infectious diseases. Considering the possible necessity of using immunomodulatory treatment such as ocrelizumab in the course of the disease, our study will contribute to the literature about awareness of hepatitis serological status of patients with MS, at the beginning of the disease and vaccination when necessary.

**Ethical approval:** Approval for the study was obtained from the Ethics Committee of KSU Faculty of Medicine (Session: 2022/20 Decision no: 05, Date: 14.06.2022). The study was planned in accordance with the Declaration of Helsinki.

**Authors' contribution:** The authors declare that they have contributed equally to the study.

**Funding:** The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

**Conflicts of interest:** The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## REFERENCES

1. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatit B virüsü enfeksiyonu. *Lancet* 2014;384:2053–2063.
2. Ng HS, Rosenbult CL, Tremlett H. Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Expert Opinion on Drug Safety* 2020;19(9):1069-1094.
3. Buonomo AR, Viceconte G, Calabrese M, De Luca G, Tomassini V, Cavalla P, et al. Management of hepatitis B virus prophylaxis in patients treated with disease-modifying therapies for multiple sclerosis: a multicentric Italian retrospective study. *J of Neurol* 2022;1-7.
4. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: implications for screening, prophylaxis, and management. In *Open forum infectious diseases* 2018;5(8):174. US: Oxford University Press.
5. Lamb YN. Ocrelizumab: A review in multiple sclerosis. *Drugs* 2022;1-12.
6. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: Metaanalysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170–1180.
7. Onorato L, Pisaturo M, Camaioni C, Grimaldi P, Codella A. V, Calò F, et al. Risk and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation during Immunosuppression for Non-Oncological Diseases. *Jof Clin Med* 2021;10(21):5201.
8. Emery P, Rigby W, Tak PP, Dörner T, Olech E, Martin C, et al. Safety with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the ocrelizumab phase III program. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e87379.
9. Ciardi MR, Iannetta M, Zingaropoli MA, Salpini R, Aragri M, Annecca R, et al. Reactivation of hepatitis B virus with immune-escape mutations after ocrelizumab treatment for multiple sclerosis. In *Open Forum Infectious Diseases* 2019;6(1):356 US:Oxford University Press.
10. Biolato M, Bianco A, Lucchini M, Gasbarrini A, Mirabella M, Grieco A. The Disease-Modifying Therapies of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Liver Injury: A Narrative Review. *CNS drugs*, 2021;35(8):861-880.

# Miadında Gebelerde Membran Stripping Yönteminin Gebelik Süresine Etkisi

## Membrane Stripping Method's Effect on Pregnancy Period for Term Pregnants

Fatih ADANACIOĞLU<sup>1</sup>, Kadir GÜZİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Özel Kliniği, Adana, Türkiye

<sup>2</sup> Özel Medar Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Doğum indüksiyon metodlarından membran sıyırma veya stripping yöntemi obstetrikte miadında gebelerde sık kullanılan işlemlerden biridir, non-farmakolojik yöntemlerdendir. Çalışmada bu yöntemin doğum sürecindeki etkileri, doğumu başlatma ve gebelik süresini kısaltma, postterm gebeliği önleme, indüksiyon gereksinimini azaltma yönlerinden etkinliği, etkinliğine etki eden faktörleri ve bu yöntemle bağlı fetal ve maternal sonuçları araştırmak hedeflendi.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, ilk obstetrik değerlendirmede tekil canlı gebeliği olan, 38-40 hafta arası miadında olan, C/S (sezaryen) veya herhangi bir uterin cerrahi geçirmemiş olan, Bishop skoru 4 veya daha küçük olan, vajinal yoldan doğum için kontrendikasyonu olmayan olgular alındı. Çalışma toplam 216 olgu üzerinde yapıldı. 108 olgu (42 multipar, 66 nullipar) çalışma, 105 olgu (48 multipar, 57 nullipar) kontrol grubunu oluşturdu.

**Bulgular:** Çalışma grubunda uygulamadan doğuma kadar geçen süre (gün) ortalaması  $7,04 \pm 3,96$  kontrol grubunda ise  $9,24 \pm 5,01$  bulundu. Çalışma grubunda 7 gün içerisinde vajinal doğum yapma oranı (%68,5), kontrol grubundan (%43,8) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu. Çalışma grubunda 41. Gebelik haftasından önce doğum yapma oranı (%84,3), kontrol grubundan (%69,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. İndüksiyon gereksinimi çalışma grubunda (%11,1) kontrol grubuna (%23,8) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Her iki grup doğum şekli, erken membran rüptürü, neonatal sonuçlar, maternal enfeksiyon açısından karşılaştırıldıklarında sonuçlar benzer bulundu.

**Sonuç:** Membran sıyırma yönteminin, komplike olmayan 38-40 hafta arasındaki term gebelerde, maternal-fetal sonuçları değiştirmeden, uygulamadan doğuma kadar geçen süreyi, postterm gebelik oranlarını ve indüksiyon gereksinimini azaltma açısından etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu gözlemlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Doğum indüksiyonu, Servikal olgunlaştırma, Miad aşımı

### Abstract

**Objective:** The membrane-stripping birth induction method is frequently used in term pregnant women in obstetrics; it is non-pharmacological. Here, the aim was to investigate the effects of this method on the delivery process, its effectiveness in terms of initiating delivery and shortening the gestation period, preventing post-term pregnancy, reducing the need for induction, and the factors affecting its efficacy and fetal and maternal outcomes related to this method.

**Materials and Method:** Our study was performed on 213 cases with 38-40 weeks of pregnancy without any problem preventing vaginal birth. The control group consisted of 105 patients (48 multiparous and 57 nulliparous), while the study group consisted of 108 patients (42 multiparous and 66 nulliparous).

**Results:** The mean time (day) from application to delivery was  $7.04 \pm 3.96$  in the study group and  $9.24 \pm 5.01$  in the control group. The vaginal delivery rate in the study group (68.5%) and the rate of delivery before the 41st week of gestation in the study group (84.3%) were statistically significantly higher than the control group (43.8% and 69.5%). The induction requirement was statistically significantly lower in the study group (11.1%) compared to the control group (23.8%). The groups were similar regarding delivery, early membrane rupture, neonatal results, and maternal infection.

**Conclusion:** The study showed that the membrane stripping method is effective and reliable in reducing uncomplicated term pregnancies between 38-40 weeks without changing the maternal-fetal results, from application to delivery, post-term pregnancy rates, and induction requirement.

**Keywords:** Cervical ripening, Induction of labor, Prolonged pregnancy

**Yazışma Adresi:** Fatih ADANACIOĞLU Kadın Hastalıkları ve Doğum Özel Kliniği, Cemalpaşa Mahallesi, Gazipaşa Bulvarı, No:26 Yılmaz Apt. Kat:3 Daire:10 Seyhan, Adana, Türkiye

**Telefon:** +90 552 399 90 80 **e-mail:** adanacioglu@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-5535-6296, 0000-0002-0511-0933

**Geliş tarihi:** 08.08.2022

**Kabul tarihi:** 27.12.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1159034

## GİRİŞ

Doğum fetüsün uterustan dış dünyaya çıkarıldığı fizyolojik bir süreçtir. Bu süreç uterusta meydana gelen düşük frekanslı geç bitimli kontraksiyon sık ve yüksek yoğunluklu kontraksiyonlara geçişle meydana gelir. Kontraksiyonlardaki bu değişim servikal efasman ve dilatasyonu artırır (1). Dünya çapında, doğum indüksiyon insidansı; Avustralya'da kadınların %28'i, İngiltere'de %26.8'i, Kanadada %21.8'i ve İrlanda'da %25'i doğumları sırasında indüklenmişlerdir ve obstetrik istatistikler, bu oranlarda önemli bir artış olduğunu göstermektedir (2). Doğumun anne veya fetüs açısından yararları gebeliğin devamı ile sağlanacak yararlardan fazla olduğunda indüksiyon endikasyonu vardır (3). Membran süpürme rutin olarak kullanılan teknik olarak basit bir müdahaledir. Bağımsız olarak veya diğer indüksiyon araçlarıyla birlikte kullanılabilir (4).

Doğum indüksiyonunun başarısını önceden tahmin etmede kullanılan kantitatif bir metot Bishop tarafından 1964'te tanımlanmıştır. Bishop skoru serviksin dilatasyon, efasman, seviye, kıvam ve pozisyonunu değerlendirir. Bishop skoru düştükçe başarısız indüksiyon oranlarında yükselme görülmektedir. Bu yüzden uterin kontraksiyonların uyarılmasından önce serviksi olgunlaştıracak çeşitli yöntemlere yönelik kayda değer araştırmalar yapılmıştır (5-7).

Servikal olgunlaştırma metotları farmakolojik ve mekanik olarak ikiye ayrılır. Mekanik yöntemlerin ucuz, ulaşılabilir, anne ve bebek için daha az yan etkileri olması ve hiperstimülasyona daha az neden olmaları avantajlarıdır. Enfeksiyon riskleri olması, aşağı uzanan plasentayı ayırabilmeleri ve anne açısından rahatsız edici olmaları dezavantajlarıdır (8-11).

Mekanik indüksiyon metotlarından membran stripping (sıyırma) yöntemi obstetride term gebelerde sık kullanılan işlemlerden biridir (12). Bu yöntem; koryo-amniyotik membranı alt uterin segment duvarından parmak yoluyla ayırma işlemidir. Stripping için, fetal verteks servikse ulaşmış ve serviks parmağın girebileceği kadar açık olmalıdır. Bu hareket desidua, serviks ve membrandan endojen prostoglandin (PG) salınımına ve maternal kandaki başta 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin F (PGFM) olmak üzere PG metabolitlerinin seviyelerinin artışına yol açar (12-15). Çoğu araştırmacı, uzamış gebeliği (>41 hafta) azaltmak için 37-38. haftalarda rutin membran strippingi önermektedir (16-18). Servikal açıklığın olmadığı durumlarda ise, alternatif olarak servikal masajın uygulanabileceği bildirilmiştir (19).

Bu prospektif randomize kontrollü çalışmanın amacı membran sıyırma yönteminin doğum sürecindeki etkilerini, doğumu başlatma ve gebelik süresini kısalt-

ma, postterm gebeliği önleme, indüksiyon gereksinimini azaltma yönlerinden etkinliğini, etkinliğine etki eden faktörleri ve bu yönteme bağlı fetal ve maternal sonuçları araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Çalışma Dizayını

Çalışma Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 38-40 hafta arasındaki araştırma kriterlerine uygun miad gebelerde yapıldı. Başvuran ilk hasta TC kimlik numarasının son hanesi çift ise çalışma grubu tek ise kontrol grubuna atanacak şekilde kararlaştırıldı. Sonraki hasta diğer gruba olacak şekilde sırasıyla gruplara atandı. Çalışma grubu 108 ve kontrol grubu 108 toplam 216 hasta dahil edildi. Kontrol grubundan 3 hasta travay sırasında gönüllü olmaktan vazgeçtiği için çalışmadan çıkarıldı. Kontrol olguları sözel olarak bilgilendirilip gönüllü olanlardan aydınlatılmış onam belgesi alındı. Çalışmaya, ilk obstetrik değerlendirmede tekil canlı gebeliği olan, 38-40 hafta arası miadında olan, C/S veya herhangi bir uterin cerrahi geçirmemiş olan, yapılmış ultrasonografilerde iri bebek veya düşük doğum ağırlıklı bebek beklentisi olmayan, Bishop skoru 4 veya daha küçük olan, vajinal yoldan doğum için kontrendikasyonu olmayan olgular alındı.

### Çalışma Yöntemi

Çalışma ve kontrol grubu olarak belirlenen tüm hastaların demografik (yaş, gravida vb.) özellikleri, obstetrik ultrasonografi bulguları özel formlara kaydedildi. Hastalar jinekolojik masaya alınarak genital bölge, vajen ve serviks muayenesi yapıldı. Servikal muayenede saptanan Bishop skorları kaydedildi. Serviksi işaret parmağının geçişine izin veren olgularının servikal açıklığı işaret parmağıyla olabildiğince geçilerek, fetal membran ve uterusun alt segmenti birbirinden ayıracak şekilde bir kez saat yönünde ve bir kez de saatin ters yönünde tam bir daire şeklinde çevrilerek membran sıyırma yöntemi uygulandı. Servikal açıklığın işaret parmağının geçişine izin vermediği olgularda servikste prostaglandin salınımını başlatmak için servikal masaj uygulandı. Membran sıyırma ve servikal masaj uygulanan tüm hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Membran sıyırma işlemi sonrasında tüm olgulara kardiyotokografi yapılıp takip edildi. Hastalar vajinal kanama, sularının gelmesi ve ağrılarının başlaması hususunda bilgilendirildi. Kontrol grubu olarak belirlenen olgulara rutin genital, vajinal ve servikal muayene yapılarak, Bishop skoru tayin edilip kaydedildi. Tüm olguların rutin genital, vajinal ve servikal muayeneleri ve Bishop skorlaması aynı kişi tarafından yapıldı.

## Dışlama Kriterleri

Vajinal kanaması olan gebeler, çoğul gebelikler, in vitro fertilizasyon olmuş olgular, prezentasyon anomalisi olanlar, vajinal yolla doğum için kontendikasyonu olanlar (plasenta previa, genital herpes, genital kondü-lom), C/S veya uterin cerrahi geçirmiş olanlar, C/S veya indüksiyon açısından nispeten riskli olgular (anhidram-nios, oligohidramnios, preeklampsi, 4500 gr ve üzeri tahmini fetal ağırlık) çalışma dışı bırakıldı.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma sonuçlarının istatistiksel güçleri G\*Power yazılımı kullanılarak hesaplandı. Eylül 2008-Mart 2009 tarihleri arasında başvurusu düşünülen yaklaşık 800 hastanın %80 power ile seçilen örneklem sayısı en az 188 olarak saptanmış olup bu çalışmada 213 olgu değerlendirildi.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t-test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. 41. gebelik haftasından önce doğum yapan çalışma ve kontrol grubu olgularının uygulamadan doğuma kadar geçen sürelerinin değerlendirilmesinde Log-Rank test kullanıldı. Multivariate analiz için lojistik analiz uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Çalışmamızın sonuçları için  $\alpha = 0.05$  tip 1 hata düzeyinde,  $n_1 = 108$ ,  $n_2 = 105$  için post hoc güç analizi yapıldı. Kırk birinci haftadan önce doğumun gerçekleşmesi ve 7 gün içinde doğum oranları için ulaşılan güç (1- $\beta$ ) sırasıyla %94,4 ve %95,8 olarak saptanmıştır.

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayını müteakip (Tarih: 09/09/2008, Karar No:50/H) Eylül 2008-Mart 2009 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmada Helsinki deklarasyon prensiplerine uyuldu ve katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alındı.

## BULGULAR

Çalışma yaşları 18 ile 30 arasında değişmekte olan toplam 213 kadın olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşları  $22,89 \pm 2,77$  yıldır. Olgular "Çalışma" ( $n=108$ ) ve "Kontrol" ( $n=105$ ) olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiştir.

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları ve bishop skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1). Çalışma grubunda uygulama esnasındaki gebelik haftası ortalaması  $38,48 \pm 0,50$  (%95 GA 38,38-38,58) hafta iken, kontrol grubunda  $38,72 \pm 0,45$  (%95 GA: 38,63-38,81) hafta bulunmuştur ve iki olgu grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve kontrol grubunun daha ileri gebelik evresinde olan olgulardan oluştuğu belirlenmiştir ( $p < 0,01$ ). Gruplara göre doğum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1).

Çalışma grubunun doğumdaki gebelik haftası ortalaması  $39,70 \pm 0,77$  (%95 GA 39,55-39,85) hafta iken, kontrol grubunda  $40,13 \pm 0,59$  (%95 GA: 40,02-40,25) hafta bulunmuştur (Tablo 2). Olgu grupları karşılaştırıldığında, çalışma grubunun doğumdaki gebelik haftası ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Uygulamadan doğuma kadar geçen süre ortalaması incelendiğinde ise çalışma grubunda bu sürenin  $7,04 \pm 3,96$  gün (%95 GA 6,29-7,80), kontrol grubunda ise

Tablo 1. Çalışmadaki grupların demografik özelliklere göre değerlendirilmesi

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
‡Yaş (yıl)	22,92 ± 2,73	22,85 ± 2,82	0,857
‡Bishop Skoru	1,63 ± 0,84	1,68 ± 1,07	0,674
‡Uygulamada gebelik haftası	38,48 ± 0,50	38,72 ± 0,45	0,001*
+Doğum Sayısı	n (%)	n (%)	
Nullipar	66 (%61,1)	57 (%54,3)	0,313
Multipar	42 (%38,9)	48 (%45,7)	

‡Student-t-test kullanıldı; + Ki-kare test kullanıldı; \*  $p < 0,001$



9,24±5,01 (%95 GA 8,27-10,20) gün olduğu belirlenmiştir. Bu süreler karşılaştırıldığında, çalışma grubunun uygulamadan doğuma kadar geçen süre ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Çalışma grubunda 41. gebelik haftasından önce doğum yapma oranı (%84,3), kontrol grubundan (%69,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur [ $p<0,05$ ; OR: 2,346 (%95 GA: 1,208-4,558)] (Tablo 2).

41. haftada doğuma kadar geçen süre log-rank test ile değerlendirildi. Çalışma grubunda 41. haftadan önce doğum yapanların uygulamadan doğuma kadar geçen medyan süresi 5 gün, kontrol grubunda ise 8 gün olarak bulundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ( $p<0,001$ ;  $p<0,01$ ). 41. haftadan önce kümülatif doğum olasılığını gösteren yaşam eğrileri Şekil 1'de gösterilmektedir (Tablo 2).

Çalışma grubunda 7 gün içerisinde vajinal doğum yapma oranı (%68,5), kontrol grubundan (%43,8) ista-

tistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [ $p<0,01$ ; OR:2,792 (%95 GA 1,595-4,887)]. Tüm olgular içerisinde toplam 11 (%5,2) erken membran rüptürü gerçekleşmiştir. Çalışma (%5,6) ve kontrol (%4,8) grubu olgularında erken membran rüptürü gerçekleşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ayrıca doğum şekline göre de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

Çalışmamızda bebek ve anne ölümü hiç olmamıştır. Çalışma grubunda 1, kontrol grubunda 1 olguda postpartum ateş görülmüştür. Bebeklerin doğum ağırlıklarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

Doğumda augmentasyon uygulanması yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Amniyos mayisinde mekonyum varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Tablo 2. Çalışmadaki gruplara göre gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
‡Doğumda gebelik haftası	39,70 ± 0,77	40,13 ± 0,59	0,001**
‡Uygulamadan doğuma kadar geçen süre (gün)	7,04 ± 3,96	9,24 ± 5,01	0,001**
	n (%)	n (%)	
*41. haftadan önce doğum	91 (%84,3)	73 (%69,5)	0,011*
*7 gün içinde doğum	74 (%68,5)	46 (%43,8)	0,001**
*Erken membran rüptürü	6 (%5,6)	5 (%4,8)	0,794
*Doğum şekli	Vajinal	95 (%90,5)	0,579
	C/S	10 (%9,5)	

‡Student t test kullanıldı; + Ki-kare test kullanıldı; \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,001$

Tablo 3. Çalışmadaki neonatal ve obstetrik sonuçlar

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
‡Doğum ağırlığı (gram)	3142,13 ± 450,62	3072,76 ± 411,59	0,242
	n (%)	n (%)	
*Doğumda augmentasyon	85 (%78,7)	88 (%83,8)	0,340
*Amniyos mayisinde mekonyum varlığı	4 (%3,7)	5 (%4,8)	0,746
*Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi	3 (%2,8)	4 (%3,8)	0,719

‡Student-t-test kullanıldı; + Ki-kare veya Fisher's Exact test kullanıldı.

Yenidoğan yoğun bakım gereksinimine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (**Tablo 3**).

41. gebelik haftasından önce vajinal doğum ve yedi gün içerisinde vajinal doğumu etkileyen herhangi bir değişkenin olup olmadığını belirlemek için lojistik regresyon analizi ile multivaryans analiz uygulandı. 41. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleşmesine yaş, uygulamadaki gebelik haftası, bishop skoru ve doğum sayısı parametrelerinin etkilerini lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ) bulunduğu ve Negelkerke R square değerinin 0,691 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%90,6) iyi düzeyde olduğu görüldü. Modele yaşın, bishop skorunun ve doğum sayısı (multi-parite) etkileri istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Bu sonuçlara göre özellikle **Tablo 4**'te belirtilen parametrelerden serviksin Bishop skoru ve multiparite doğumun gebeliğin 41. gebelik haftasından önce oluşmasında en önemli etkenler olarak görülmektedir. Yaşın anlamlı çıkmasının nedeni olarak ileri yaşta multiparite hastanın daha çok sayıda olması olabilir.

Yaşın 0,821 kat, Bishop skorunun 16,042 kat ve doğum sayısının multiparite olmasının ise 5,343 kat doğumun 41. haftadan önce gerçekleşmesini arttırıcı etkisi olduğu görülmüştür (**Tablo 4**).

7 gün içerisinde doğumun gerçekleşmesine yaş, uygulamadaki gebelik haftası, bishop skoru ve doğum sayısı parametrelerinin etkilerini lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ) bulunduğu ve Negelkerke R square değerinin 0,640 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%85) iyi düzeyde olduğu görüldü. Modele yaşın, uygulamadaki gebelik haftasının ve bishop skorunun etkileri istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yaşın 1,181 kat, uygulamadaki gebelik haftasının 3,209 kat ve bishop skorunun 15,138 kat doğumun 7 gün içerisinde gerçekleşmesini arttırıcı etkisi olduğu görülmüştür.

## TARTIŞMA

Membran süpürme rutin olarak diğer indüksiyon araçlarıyla kombinasyon halinde kullanılabilmesi ve birçok kez tekrarlanabilmesi avantajına sahiptir (18). Yapılmış 19 çalışmanın meta-analizinde termde rutin yapılan membran strippingin spontan doğum eylemine girme süresini 3 gün azalttığı, 41-42. haftaya uzamış gebelikleri azalttığı ve indüksiyon sıklığını azalttığı bildirilmiştir (19,20). Ayrıca maternal veya neonatal enfeksiyon oranı, erken membran rüptürü ve C/S açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu yöntemin komplikasyonları arasında membranların yırtılması, plasenta previa kanaması, koryoamniyonit gelişimi sayılabilir. GBS kolonize olan kadınlarda kontrendikasyon yoktur (21).

Tannirandorn ve arkadaşları 96 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada olguları çalışma ve kontrol grubu olarak ayırmış çalışma grubuna membran sıyırma yöntemini uygulamışlardır (22). Çalışma grubunun %85,4'ünün kontrol grubunun ise %56,4'ü bir hafta içinde doğum yapmıştır. Bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Doğuma kadar geçen süreyi çalışma grubunda  $5,3\pm 4,9$ ; kontrol grubunda  $9,5\pm 5,9$  gün olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise çalışma grubunda %68,5; kontrol grubunda ise %43,8 olarak bulundu ve bu fark istatistiki olarak anlamlıdır. Uygulamadan doğuma kadar geçen süre ise çalışma grubunda  $7,04 \pm 3,96$  gün, kontrol grubunda ise  $9,24\pm 5,01$  gün olarak istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

Sabita ve arkadaşlarının 100 olgu üzerinde yaptığı bir çalışmada 50 kadına membran stripping uygulanmış (çalışma grubu) ve 50'sinde uygulamamışlardır (kontrol grubu) (23). Çalışma grubundaki elli kişiden 2'si acil indüksiyon gereksinimi nedeniyle hariç tutulmuştur. Geri kalan 48 vaka arasında 47'sinin ağrıları başladı ve vajinal spontan doğum yaptı. Kalan tek vakaya servikal sıyırma işlemine üç kez tekrarlandı. 41. haftasına gelen ve spontan sancıları başlamayan hasta indükleme yapıldı. Kontrol grubunda ise 23 hastanın spontan doğum başlangıcı olmuş, bunlardan 22'si normal vajinal doğum yaparken ve geri kalan bir hasta fetal

**Tablo 4. 41. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleşmesinde değişkenlerin etkisi**

Değişkenler	B	Standart Hata	Odds Ratio	%95 GA	p
Yaş (yıl)	-0,197	0,103	0,821	0,672-1,004	0,049
Uygulamada gebelik haftası	0,156	0,540	1,169	0,405-3,369	0,773
Bishop	2,775	0,398	16,042	7,348-35,023	0,001
Doğum sayısı	-1,676	0,605	5,343	1,631-17,503	0,006

distres nedeniyle sezaryene alınmış. Çalışma grubunda uzamış gebelik süresi oranı % 2,08 iken ve kontrol grubunda %54 bulunmuş. Bu çalışma kendi çalışmamızla paralel şekilde sonuçlanmıştır.

Dare ve arkadaşları 38. gebelik haftasında olan 137 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, membran sıyırma yönteminin, 41 hafta veya daha büyük gebelik haftasına ulaşan gebe sayısını azaltmadaki etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmıştır (24). 69 olgudan oluşan çalışma grubuna membran sıyırma yöntemi uygulanmış olup, 68 olgudan oluşan kontrol grubuna ise servikal muayene yapılmıştır. Ortalama doğuma kadar geçen süre membran stripping uygulanmış olan çalışma grubunda 4,8 gün, servikal muayene olan kontrol grubunda ise 12,1 gün olarak saptanmış olup istatistiki olarak anlamlıdır. 41 hafta veya daha büyük gebelik haftasında doğum sayısı çalışma grubunda %3, kontrol grubunda ise %16 saptanmış olup membran sıyırma yönteminin postterm gebelik oranlarını azalttığına dair istatistiki olarak anlamlıdır (25). Bizim çalışmamızda ise 41 haftadan önce doğum oranları çalışma grubunda %84,3, kontrol grubunda ise %69,5 olarak saptandı. Çalışmamızdaki bulgular membran sıyırma yönteminin postterm gebeliği azalttığına dair istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Wong ve arkadaşlarının 40. gebelik haftasında olan 120 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, 60 olgu çalışma, 60 olgu kontrol grubunu oluşturmuştur (25). Çalışma grubuna membran sıyırma yöntemi uygulanmıştır. Doğuma kadar geçen süre (3,2 gün vs. 4,2 gün), kısa bulunmuştur. Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 40. gebelik haftasında uygulanan membran sıyırma yönteminin indüksiyon uygulanan gebe oranlarını azaltmadığı sonucu çıkmaktadır (25).

Ugwu ve arkadaşları, 40. haftayı aşmış 134 gebe üzerinde randomize kontrollü bir çalışma yapmışlardır (26). Çalışma grubuna membran sıyırma uygulanırken kontrol grubuna membran sıyırma uygulanmadı. Membran sıyırma grubunda postterm gebelik insidansı %16,1 (10/62) iken kontrol grubunda %39,3 (24/61) idi. Membran sıyırma, gebelik süresini 3 gün kısalttı. Prosedür ayrıca doğum indüksiyonu ihtiyacını önemli ölçüde azalttı. Maternal ve neonatal komplikasyonlar iki grup arasında benzerdi.

Sabita, Tannirandorn, Wong, Dare ve arkadaşlarının çalışmalarında gruplar arasında koryoaminiyonit hali, intrapartum komplikasyonlar gibi maternal komplikasyonlar ve perinatal sonuçlar açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (22–26).

Bizim çalışmamızda maternal açıdan baktığımızda çalışma grubunda 1, kontrol grubunda yine 1 olguda puerperal ateş izlenmiş olup sonuçlar benzerdir. Hiçbir olguda aşırı vajinal kanama, intrapartum ve postpartum komplikasyon olmamıştır. Yine anne ölümü

hiç olmamıştır. Fetal sonuçlar açısından baktığımızda yenidoğan yoğun bakım gereksinimi çalışma grubunda 3 (%2,8), kontrol grubunda 4 (%3,8) olup istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur. Perinatal ölüm hiç görülmemiştir.

Sonuç olarak, membran sıyırma yöntemi komplike olmayan 38-40 hafta arasındaki term gebelerde maternal-fetal sonuçları değiştirmeden postterm gebeliği önleme, indüksiyon gereksinimini azaltma açısından etkili ve güvenilir bir yöntemdir ve rutin olarak kullanılabilir.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma, Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayı (09/09/2008 Karar No:50/H) alınarak 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alındı.

**Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Bu makale için hiçbir yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Nathanielsz PW, Giussani DA, Wu WX. Stimulation of the switch in myometrial activity from contractures to contractions in the pregnant sheep and nonhuman primate. *Equine veterinary journal. Supplement.* 1997;83–8.
2. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton N, Medley N, Dias S, et al. Doğum indüksiyonu için en iyi yöntem hangisidir? Sistemik bir inceleme, ağ meta analizi ve maliyet etkinliği analizi. *Sağlık Teknolojisi Değerlendirmesi* 2016;20 (65):1-584.
3. ACOG. ACOG practice bulletin No. 97: Fetal lung maturity. *Obstet and Gyn.* 2008;112: 717–26.
4. Martin J, Hamilton B, Sutton P, Al E. Births: final data for 2006: National vital statistics reports. *Hayattsville, MD Natl Cent Heal Stat.* 2009;57(7):1–120.
5. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol.* 1964;24(2):266–8.
6. Arulkumaran S, Gibb DMF, TambyRaja RL, Heng SH, Ratnam SS. Failed Induction of Labour. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 1985;25(3):190–3.
7. Xenakis EMJ, Piper JM, Conway DL, Langer O. Induction of labor in the nineties: Conquering the unfavorable cervix. *Obstet Gynecol.* 1997;90(2):235–9.
8. McCarthy FP, Kenny LC. Induction of labour. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.* 2014;24:9–15.
9. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, et al. Methods of induction of labour: A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11.
10. de Vaan MD, ten Eikelder ML, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KW, et al. Mechanical methods for induction of labour. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019.
11. Boyon C, Monsarrat N, Clouqueur E, Deruelle P. Maturation cervicale: Y a-t-il un avantage à utiliser un double ballonnet pour le déclenchement du travail? *Gynecol Obstet Fertil.* 2014;42(10):674–80.

12. Hill MJ, McWilliams GD, Garcia-Sur D, Chen B, Munroe M, Hoeldtke NJ. The effect of membrane sweeping on prelabor rupture of membranes: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(6):1313-9.
13. McColgin SW, Bennett WA, Roach H, Cowan BD, Martin JN, Morrison JC. Parturitional factors associated with membrane stripping. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(1):71-7.
14. Mitchell MD, Flint AP, Bibby J, Brunt J, Arnold JM, Anderson ABM, et al. Rapid increases in plasma prostaglandin concentrations after vaginal examination and amniotomy. *Obstet Gynecol Surv.* 1978;33(6):385-6.
15. Mitchell MD, Flint APE, Bibby J, Brunt J, Arnold JM, Anderson ABM, et al. Rapid increases in plasma prostaglandin concentrations after vaginal examination and amniotomy. *Br Med J.* 1977;2(6096):1183-5.
16. Berghella V, Rogers RA, Lescale K. Stripping of membranes as a safe method to reduce prolonged pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1996;87(6):927-31.
17. Allott HA, Palmer CR. Sweeping the membranes: a valid procedure in stimulating the onset of labour? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1993;100(10):898-903.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Inducing labour. Clinical guideline [CG70]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70/chapter/4-research-recommendations> (accessed 4th April 2017). 2008.
19. Boulvain M, Irion O, Marcoux S, Fraser W. Sweeping of the membranes to prevent post-term pregnancy and to induce labour: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1999;106(5):481-5.
20. Finucane EM, Murphy DJ, Biesty LM, Gyte GML, Cotter AM, Ryan EM, et al. Membrane sweeping for induction of labour. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020.
21. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases C for DC and P (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* [Internet]. 2010;59(RR-10):1-36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21088663>
22. Tannirandorn Y, Jumrustanasan T. A comparative study of membrane stripping and nonstripping for induction of labor in uncomplicated term pregnancy. *J Med Assoc Thai.* 1999;82(3):228-32.
23. Saichandran S, Arun A, Samal S, Palai P. Efficacy and safety of serial membrane sweeping to prevent post term pregnancy: a randomised study. *Int J of Repro, Contra, Obstet and Gynecol* 2015;4(6):1882-6.
24. Dare FO, Oboro VO. The role of membrane stripping in prevention of post-term pregnancy: A randomised clinical trial in Ile-Ife, Nigeria. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2002;22(3):283-6.
25. Wong SE, Hui SK, Choi H, Ho LC. Does sweeping of membranes beyond 40 weeks reduce the need for formal induction of labour? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109(6):632-6.
26. Ugwu EO, Obi SN, Ifeirikigwe ES, Dim CC, Ezugwu FO. Membrane stripping to prevent post-term pregnancy in Enugu, Nigeria: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(1):29-34. doi: 10.1007/s00404-013-2918-5. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23764933.

# Anesthesiologist View on Endovascular Aortic Aneurysm Repair; A Single Center Retrospective Study

## Endovasküler Aort Anevrizması Onarım Cerrahilerine Anestezist Bakışı; Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma

Gamze ERTAS<sup>1</sup>, Hamiyet Senol CAKMAK<sup>1</sup>, Sevda AKDENİZ<sup>1</sup>, Ebru POLAT<sup>1</sup>, Ilker Hasan KARAL<sup>2</sup>, Serkan TULGAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Samsun University Faculty of Medicine, Samsun Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Samsun, Turkey

<sup>2</sup> Samsun University Faculty of Medicine, Samsun Training and Research Hospital, Department of Cardiac Surgery, Samsun, Turkey

### Özet

**Amaç:** Minimal invaziv endovasküler stent greftleme yöntemleri olan endovasküler aort onarımı (EVAR) ve torasik endovasküler aort onarımı (TEVAR), aort anevrizmalarının tedavisinde geleneksel ve invaziv açık cerrahiye alternatif olarak uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı hastanemizde EVAR ve TEVAR uygulanan hastalarda uygulanan anestezi yöntemlerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda 01.01.2015-31.05.2022 tarihleri arasında endovasküler aort onarımı yapılan 95 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastalara ilişkin tanımlayıcı verilerin yanı sıra ameliyat süresi, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi gibi veriler toplanarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Endovasküler aortik greftlemenin 14 hastaya genel anestezi (GA) (Grup GA) altında, 67 hastaya sedo-analjezi (SA) (Grup SA) altında yapıldığı belirlendi. 75 hastaya EVAR, 6 hastaya TEVAR uygulandı. EVAR hastalarının 11'inin GA, 64'ünün SA ile tedavi edildiği görüldü. Hastaların yaş ortalaması 68.73±8.31 yıl olup, 75'i erkekti. Hasta komorbiditeleri göz önüne alındığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Yoğun bakımda kalış süreleri hastanede kalış süreleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

**Sonuç:** Bu çalışmada kliniğimizde EVAR/TEVAR uygulanan hastalarda intraoperatif sıvı gereksinimi dışında anestezi yönteminin üstünlüğünü belirleyemedik.

**Anahtar Kelimeler:** Genel anestezi, Sedo-analjezi, Endovasküler aort tamiri

### Abstract

**Objective:** Endovascular aortic repair (EVAR) and thoracic endovascular aortic repair (TEVAR), which are minimally invasive endovascular stent grafting methods, are applied as alternatives to traditional and invasive open surgery in the treatment of aortic aneurysms. The aim of this study was to evaluate the anesthesia methods applied in patients who underwent EVAR and TEVAR in our hospital.

**Materials and Methods:** The files of 95 patients who underwent endovascular aortic repair between 01.01.2015 and 31.05.2022 were reviewed retrospectively. Descriptive data on patients, as well as data such as the duration of surgery, intensive care and hospital stay were collected and evaluated.

**Results:** It was determined that endovascular aortic grafting was performed under general anesthesia (GA) (Group GA) in 14 patients and with sedo-analgesia (SA) (Group SA) in 67 patients. EVAR was administered to 75 patients and TEVAR to 6 patients. Eleven of the EVAR patients received GA and 64 received SA. The mean age of the patients was 68.73±8.31 years, and 75 of the patients were male. There was no significant difference between the groups with regards to comorbidities (p>0.05). When the length of stay in the intensive care unit was evaluated in terms of duration of hospitalization, there was no statistically significant difference between the groups (p>0.05).

**Conclusion:** In this study, GA and SA gave similar outcomes in patients who underwent EVAR/TEVAR in our clinic, except for the intraoperative fluid requirements.

**Keywords:** General anesthesia, Sedo-analgesia, Endovascular aort repair

**Correspondence:** Gamze ERTAS Kışla, Baris Blv. No:199, 55090 İlkadım/Samsun, Türkiye.

**Phone:** +90 5056587914 **e-mail:** gamzertas.md@hotmail.com

**ORCID No (Respectively):** 0000-0001-6779-6363, 0000-0001-8169-1752, 0000-0002-9284-183X, 0000-0002-0656-2747, 0000-0003-3873-992X, 0000-0003-1996-7505

**Submission date:** 15.08.2022

**Acceptance date:** 06.09.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1162380

## INTRODUCTION

For decades, aortic aneurysms have been treated using traditional, invasive open surgical procedures. Patients requiring surgery for aortic aneurysm are usually aged >60 years and have multiple comorbidities, which are related to perioperative morbidity and mortality (1). Parodi *et al.* (2), first introduced the minimally invasive endovascular aortic stent grafting technique in 1990 as an alternative to the traditional open surgical method. As methods such as “endovascular aortic repair” (EVAR) and “thoracic endovascular aortic repair” (TEVAR) shorten hospital stay, decrease hemodynamic fluctuations and endocrine stress response, lower the mortality and/or morbidity rate, lessen the requirement for blood and/or blood transfusions, and decrease risk of blood loss, they have become the preferred option for repair of aortic aneurysms (3,4).

General anesthesia, local anesthesia, sedo-analgesia, regional anesthesia or their combinations are used as anesthesia methods in these procedures. However, each anesthesia technique has advantages and disadvantages when compared to each other (5-9).

The purpose of this study is to retrospectively analyze the anesthetic techniques used in patients who underwent EVAR and TEVAR at our institution and to report our findings in light of literature.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Design

After local ethics committee approval (OMÜEK, Approval No: 2022/145), data of patients undergoing EVAR and TEVAR at Samsun University Faculty of Medicine Training and Research Hospital between 1st January 2015 and 31st May 2022 were retrospectively collected from hospital data systems. The patients were divided into two groups according to the type of anesthesia used in EVAR and TEVAR: general anesthesia (Group GA) or sedo-analgesia (Group SA). In our clinic, these types of surgery are performed under either general anesthesia or sedo-analgesia, with the implementation of standard protocols for both anesthesia management choices. Patients in which anesthesia management was not as described in the “Perioperative Anesthesia” section of this manuscript, were excluded from the study.

### Data collection

The following patient data was obtained from written and electronic medical records (FONET hospital information management system, V4.22.6.1 Türkiye Database):

- Age and gender,
- American Society of Anesthesiology (ASA) scores,
- Smoking status,
- Presence/history of hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), kidney failure, and coronary artery bypass grafting surgery,
- Type of anesthesia and its duration,
- Type and duration of surgery,
- Preoperative ejection fraction (EF),
- Preoperative and postoperative complete blood count and biochemistry values
- Intraoperative fluid, inotrope, vasodilator, vasopressor and atropine requirements,
- Additional complications,
- Arterial-central vein catheterization,
- Charlson comorbidity index (CKI),
- Length of stay in hospital and intensive care unit

### Perioperative anesthesia and analgesia

**In all patients:** After the patient was transported to the angiography unit, standard monitoring was carried out. Preoperative antibiotic prophylaxis with 1gr cefazolin sodium IV was performed. Patients were sedated with 0.03-0.05mg/kg midazolam. A urinary catheter was inserted. Invasive arterial monitoring and central vein catheterization were undertaken in select patients.

**General anesthesia protocol:** After induction of anesthesia with intravenous administration of propofol 1-2 mg/kg, fentanyl 2-5 mcg/kg, and rocuronium 0.6-0.9 mg/kg, anesthesia maintenance was achieved using 1 minimal alveolar concentration (MAC) inhaled sevoflurane and intravenous remifentanyl infusion of 0.1-0.3 mcg/kg/min.

**Sedoanalgesia protocol:** After intravenous administration of fentanyl 1-2 mcg/kg to the patients, a remifentanyl 0.1-0.3 mcg/kg/min IV infusion was administered. The procedure was continued using local anesthetics.

**Perioperative care:** After anesthesia, 80 U/kg intravenous (IV) heparin was administered to all patients. A Gore-Excluder aortic bi-iliac stent was placed in all patients. In case of a 25% increase in mean arterial pressure (MAP) baseline values, nitroglycerin 100 mcg IV push or 10-100 mcg/min IV infusion was started. In case of a 25% decrease in MAP basal values, ephedrine 5mg IV was administered. Through measurement of the activated coagulation time (ACT), the effect of heparin was neutralized with protamine sulfate over 300 seconds.

All patients were taken to the post anesthetic care unit (PACU) for close follow-up after completion of the procedure.

### Statistical Analysis

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 program was used for statistical analysis. Descriptive statistics were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, minimum and maximum. Proportional data were compared using the Chi-square test. The Man Whitney U test was used to determine whether there was a difference between the study groups in terms of data such as age, duration of the procedure, need for intensive care and length of hospital stay.  $p < 0.05$  was considered as being statistically significant.

The ethics committee approval of the study was obtained from Samsun University Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (Date:2022, protocol number: 145).

## RESULTS

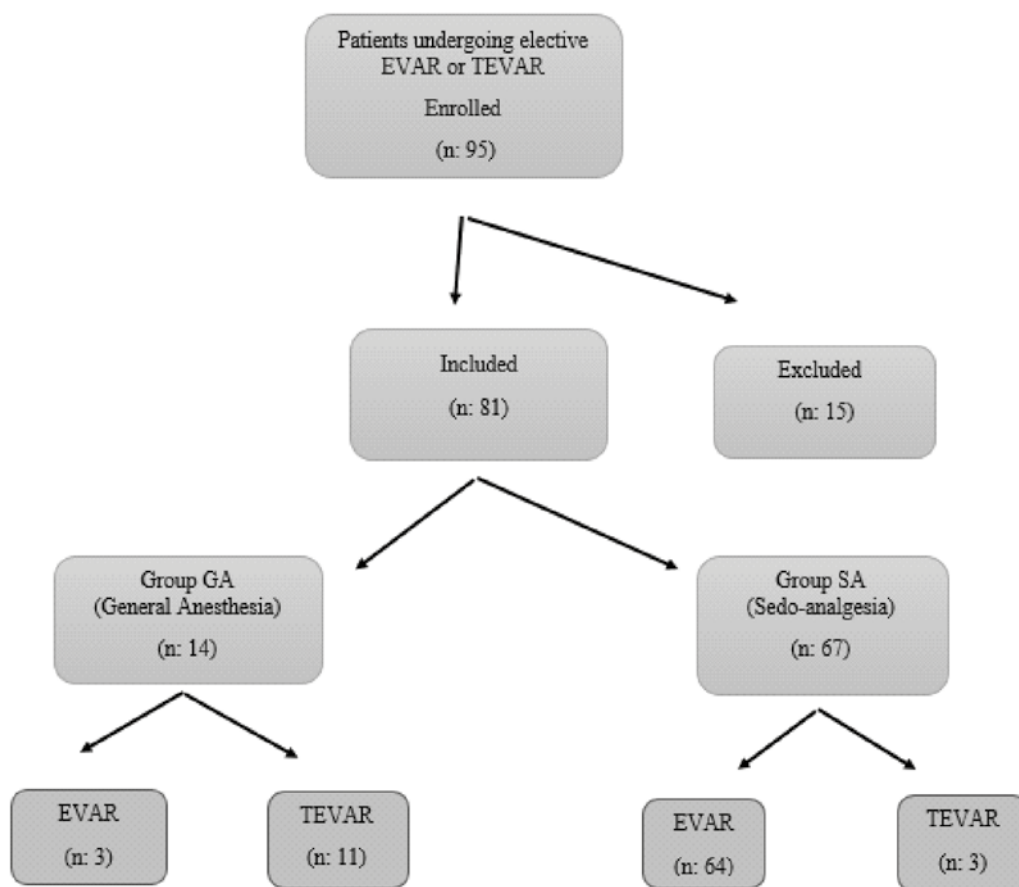
The data of 95 patients who underwent endovascular intervention for aortic aneurysm in our hospital

over a 7-year period were analyzed. Six patients were excluded from the study due to insufficient perioperative data or missing follow-up data, five patients for deviating from defined regular procedures, and three patients for developing complications or the necessity for additional procedures. Therefore, data from 81 patients were analyzed. **Figure 1** depicts the study's flow diagram.

The mean age of the patients was  $68.73 \pm 8.31$  years, and 92.5% of the patients (75 patients) were male and 7.5% (6 patients) were female. There were 41 patients with no or one comorbidity, 23 patients with 2 accompanying comorbidities, and 17 patients with 3 or more comorbidity (**Table 1**).

There were 61 patients with a Charlson comorbidity index of 1-2, 15 patients with an index of 3-4, and 5 patients with an index of  $>5$ . The average Charlson comorbidity index was similar between the groups ( $p=0.48$ ) (**Table 1**).

Fourteen patients (17%) underwent endovascular aortic grafting under general anesthesia (Group GA), while 67 patients (83%) underwent the procedure under sedo-analgesia (Group SA). TEVAR was administered to 6 individuals whereas EVAR was administered



**Figure 1.** Flow diagram of the study.

**Table 1. Descriptive data of all patients and groups. (ASA: American Society of Anesthesiologists, CCI: Charlson Comorbidity Index)**

	All patients (n: 81)	Group GA (n: 14)	Group SA (n: 67)	p
Age (years)	68.73±8.31	67.28±8.92	69.0±8.22	0.48
Gender (F/M)	6/75	1/13	5/62	0.96
<b>ASA</b>				
II	4	1	4	0.83
III	68	12	55	
IV	9	1	8	
<b>Number of comorbidities (n)</b>				
≤1	41	7	34	0.71
2	23	5	18	
≥3	17	2	15	
<b>CCI</b>				
1-2	61	12	49	0.48
3-4	15	1	14	
≥5	5	1	4	

Abbreviations: GA; general anesthesia; SE: sedo-analgesia.

to 75 patients. For those undergoing EVAR, 11 received general anesthesia while 64 received sedo-analgesia. For those undergoing TEVAR, three received general anesthesia and three received sedo-analgesia.

**Table 2** displays the preoperative and postoperative laboratory values of the patients. The patients' preoperative mean ejection fraction was determined to be 55.01±6.52. In terms of preoperative and postoperative EF, Hb, Htc, BUN, and creatinine levels, there was no statistical difference between the groups ( $p>0.05$ ) (**Table 2**).

Perioperative surgical and anesthetic data and drug/inotropic requirements for all patients and groups is given in **Table 3**.

The duration of surgery was 136.42±37.99 minutes in group GA and 130±57.02 minutes in group SA. Central venous catheter was applied to 1 patient in group GA and 3 patients in group SA. Intraoperative fluid balance was 1625±516.55 mL in group GA and 1238.8±441.91 mL in group SA ( $p=0.01$ ). Vasodilator was required in nine patients in group GA and in 27 patients in group SA. Vasopressors were used in one patient in group GA and in four patients in group SA. There was no statistically significant difference between the groups in terms of these data ( $p>0.05$ ) (**Table 3**).

The length of hospital and intensive care unit (ICU) stay are shown in **Table 4**. The average length of stay in

**Table 2. Preoperative and postoperative laboratory findings.**

	All patients (n:81)	Group GA (n:14)	Group SA (n:67)	p
Preop EF	55.01±6.52	56.42±6.33	54.71±6.63	0.37
Preop Hb (mg/dl)	12.93±1.91	12,72±1.09	12.98±2.06	0.5
Preop Htc	38.41±5.97	38.47±3.19	38.40±6.43	0.95
Preop BUN (mg/dl)	38.93±15.47	31.75±16.61	40.42±14.85	0.05
Preop Kreatin (mg/dl)	1.12±0.93	0.89±0.50	1.17±0.99	0.12
Postop Hb (mg/dl)	12.17±9.11	11.11±1.62	12.39±9.93	0.32
Postop Htc	36.15±26.61	33.31±5.23	36.75±28.99	0.36
Postop BUN (mg/dl)	40.16±17.85	35.41±16.53	41.16±18.02	0.27
Postop Kreatin (mg/dl)	1.15±0.96	1.01±0.44	1.17±1.03	0.35

Abbreviations: GA; general anesthesia; SE: sedo-analgesia; EF: Ejection Fraction, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematocrit, BUN: Blood Urea Nitrogen.



**Table 3. Comparison of perioperative surgical/anesthetic data and drug/inotrope requirements. (m: minutes, ml: milliliter, Y: yes/present, N: no/not present)**

	All patients (n:81)	Group GA (n:14)	Group SA (n:67)	P
Duration of anesthesia (minutes)	153.82±55.52	162.14±38.61	152.08±59.33	0.43
Type of Surgery				
EVAR	75	11	64	0.02
TEVAR	6	3	3	
Duration of surgery (mins)	131.11±53.6	136.42±37.99	130.0±57.02	0.6
Central Catheter (Y/N)	4/77	1/13	3/64	0.17
Intraoperatively administered fluid (ml)	1305.55±477.95	1625.0±516.55	1238.8±441.91	<b>0.01</b>
Vasodilator (Y/N)	36	9	27	0.1
Vasopressor (Y/N)	5	1	4	0.86

Abbreviations: GA; general anesthesia; SE: sedo-analgesia; EVAR: endovascular aortic repair; TEAR: thoracic endovascular aortic repair.

**Table 4. The length of hospital and ICU stay.**

	All patients (n:81)	Group GA (n:14)	Group SA (n:67)	p
ICU Stay (days)	2.01±3.51	1.35±0.84	2.14±3.81	0.13
Hospital Stay (days)	10.54±5.50	11.21±5.07	10.40±5.59	0.61

Abbreviations: GA; general anesthesia; SE: sedo-analgesia; ICU: intensive care unit.

the intensive care unit was 1.35±0.84 days in group GA and 2.14±3.81 days in group SA. The average duration of hospitalization was 11.21±5.07 days in the group GA and 10.40±5.59 days in group SA. There was no statistically significant difference between the groups for this data ( $p>0.05$ ).

## DISCUSSION

Our retrospective study has demonstrated that the anesthetic technique used in our EVAR/TEVAR cases had no effect on any parameter except for intraoperative fluid demand. There was no correlation between the type of anesthetic used and surgery time, hospitalization, or ICU stay.

Studies evaluating the anesthesia technique used in EVAR-TEVAR report the use of differing anesthesia management plans, including the use of general anesthesia, neuraxial anesthesia, sedo-analgesia and local anesthesia (10-16). Furthermore, while some studies report predominant use of neuraxial anesthesia (10,11,16), some centers predominantly use general anesthesia (17), and some, like our center, utilize sedo-analgesia (18) as the major anesthetic method.

In our study, a majority of cases were managed using sedo-analgesia. General anesthesia was not re-

quired in any of those cases. Although sedo-analgesia is the most commonly used anesthesia method in our center, it should be noted that many factors regarding patient safety effect the selection of anesthesia method in EVAR/TEVAR applications, such as the experience of the surgery and anesthesia team, the physical conditions of the health center, the environment, and equipment. It is therefore rational for each center to decide upon their own anesthesia management plan, in light of the aforementioned factors as well as literature findings.

Our clinic's sedo-analgesia protocol includes midazolam, fentanyl, and remifentanyl followed by local anesthetic administered by the surgical team prior to the surgical procedure. There are numerous techniques for sedo-analgesia applications in EVAR/TEVAR, and our protocol has fallen somewhat behind recent practices. New mixes, such as ketamine and propofol (ketafol) and ketamine and dexmedetomidine (ketadex), have become increasingly popular in the last five years (19,20). Also, one of the newer sedatives, Remimazolam, appears to be gaining popularity for procedural sedation, and can be used in these surgeries (21). Studies evaluating protocols that utilize new agents and mixtures for sedo-analgesia in EVAR/TEVAR are required to compare them to more conservative modalities.

In a study of 239 EVAR patients, Verhoeven *et al.* (22) compared patients that were administered local, regional, and general anesthesia, and found that the length of stay in the hospital and intensive care unit was greater in the group given general anesthesia. Similarly, in the EuroSTAR trial conducted by Ruppert *V. et al.* (23), time spend in hospital and ICU were found to be longer in the general anesthesia group. In their study of 229 patients, De Virgilio *et al.* (13) evaluated local and general anesthesia in EVAR patients, and the length of stay in the intensive care unit was shown to be considerably greater in the local anesthetic group. There was no difference between the groups in our investigation. We suspect that this is due to the limited sample size.

Bettex *et al.* (24) reported that hemodynamic stability was better established in patients who underwent local anesthetic under sedation versus general anesthesia, resulting in decreased vasopressor and fluid demand. In our investigation, we discovered that the group SA required less fluid when compared to group GA. When absolute avoidance of hemodynamic instability is required, sedo-analgesia may be preferable.

Owing to the increasing use of ultrasound technology in anesthesia practice, peripheral blocks or fascial plane blocks have become a common component of the anesthetic technique for a variety of surgical operations (25). In EVAR, a combination of ilioinguinal-iliohypogastric block and sedation has been reported as the most common anesthetic technique (26). With the introduction of fascial plane blocks and nerve blocks into anesthesia practice, sedoanalgesia practice has also evolved. In addition, literature will benefit from trials validating the use of sedoanalgesia with novel agents (remimazolam, ketodex, etc.) in EVAR, using established monitoring techniques like the analgesia nociceptive index.

Our study has some limitations. First, the study's retrospective design may predispose to bias, which is our biggest weakness. Furthermore, drugs such as dexmedetomidine, for example, could have been utilized for increased hemodynamic stability. Furthermore, the distribution of cases per year is not uniform. Due to the COVID pandemic in 2020-2021, EVAR/TEVAR was also restricted, as were many surgical procedures. Furthermore, we analyzed a seven-year period in our study, during which time, advances and variances in medical technology could have occurred and influenced the data.

To conclude: In both EVAR and TEVAR, general anesthesia and sedo-analgesia can be employed for anesthetic management, and there is no significant difference in perioperative and postoperative results between

these two approaches, according to our retrospective data analysis. However, prospective randomized trials are required.

**Ethical approval:** The ethics committee approval of the study was obtained from Samsun University Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (Date:2022, protocol number: 145).

**Funding:** No funding

**Declaration of Competing Interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Author Contribution Statement:** The authors declare that they have contributed equally to the study.

## REFERENCES

- Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG. EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:843-8.
- Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1991 Nov;5(6):491-9.
- Elkouri S, Glocviczki P, McKusick MA, Panneton JM, Andrews J, Bower TC, *et al.* Perioperative complications and early outcome after endovascular and open surgical repair of abdominal aortic aneurysms. *Journal of vascular surgery*. 2004;39(3):497-505.
- Köksal C, Özcan V, Sarıkaya S, Meydan B, Zengin M, Numan F. Torakal ve abdominal aort anevrizmalarının endovasküler tedavisi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;12:184-7.
- Franz R, Hartman J, Wright M. Comparison of anesthesia technique on outcomes of endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: a five-year review of monitored anesthesia care with local anesthesia vs. general or regional anesthesia. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011;52(4):567-77
- Armstrong RA, Squire YG, Rogers CA, Hinchliffe RJ, Mouton R. Type of anesthesia for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(2):462-71. doi:10.1053/j.jvca.2018.09.018
- Bakker EJ, van de Lijstgaarden KM, van Lier F, Valentijn TM, Hoeks SE, Klimek M, *et al.* General anaesthesia is associated with adverse cardiac outcome after endovascular aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012 Aug;44(2):121-5. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.04.028. Epub 2012 May 22.
- Karthikesalingam A, Thrumurthy SG, Young EL, Hinchliffe RJ, Holt PJ, Thompson MM. Locoregional anesthesia for endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2012;56(2):510-9. doi:10.1016/j.jvs.2012.02.047
- Edwards MS, Andrews JS, Edwards AF, Ghanami RJ, Corriere MA, Goodney PP, *et al.* Results of endovascular aortic aneurysm repair with general, regional, and local/monitored anesthesia care in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Vasc Surg*. 2011;54(5):1273-82. doi: 10.1016/j.jvs.2011.04.054. Epub 2011 Jul 1.
- Kaya S, Turhan Ö, Sungur Z, Sayın ÖA, Alpogut U, Şentürk M. Endovasküler girişimlerde anestezi yönetimi ve klinik sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi. *GKDA Derg*. 2018;24(4):152-9

11. Yağan Ö, Özyılmaz K, Taş N, Hancı V. A retrospective analysis of comparison of general versus regional anaesthesia for endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2015;43(1):35-40. doi: 10.5152/TJAR.2014.47450. Epub 2014 Sep 9.
12. Ruppert V, Leurs LJ, Steckmeier B, Buth J, Umscheid T. Influence of anesthesia type on outcome after endovascular aortic aneurysm repair: an analysis based on EUROSTAR data. *J Vasc Surg.* 2006;44(1):16-21. doi:10.1016/j.jvs.2006.03.039
13. De Virgilio C, Romero L, Donayre C, Meek K, Lewis RJ, Lippmann M, et al. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair with general versus local anesthesia: a comparison of cardiopulmonary morbidity and mortality rates. *J Vasc Surg.* 2002;36(5):988-91. doi: 10.1067/mva.2002.128314.
14. Wax DB, Garcia C, Campbell N, Marin ML, Neustein S. Anesthetic experience with endovascular aortic aneurysm repair. *Vascular and endovascular surgery.* 2010;44(4):279-81.
15. Noh M, Choi BM, Kwon H, Han Y, Ko GY, Kwon TW, et al. General anesthesia versus local anesthesia for endovascular aortic aneurysm repair. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(32):e11789.
16. Arar C, Sezen Ü, Yüksek A, Sarıkaya H, Turan F, Turan C, et al. Combined spinal-epidural anesthesia or local anesthesia+ sedoanalgesia in abdominal aortic aneurism repair?. *Journal of Cardio-Vascular-Thoracic Anaesthesia and Intensive Care Society.* 2015;21(2):95-100.
17. Gümüş F, Polat A, Farsak B, Alagöl A. Endovasküler aortik rekonstrüksiyonlarda anestezi yaklaşımı. *Koşuyolu Kalp Dergisi.* 2013;16(1):25-31.
18. Türktan M, Göçen U. Endovasküler aort tamirinde anestezi yaklaşımları: tek merkez deneyimi. *Cukurova Medical Journal.* 2019;44(4):1256-61.
19. Güzel A, Doğan E, Karaman H, Aycan İÖ, Çelik F, Çiftçi T, et al. Aort patolojilerinin endovasküler tedavisinde anestezi yönetimi. *Dicle Tıp Derg* 2014;41(2):357-63.
20. Barbosa AP, Palotti AM. Uso de sedação com cetamina+ dexmedetomidina (Ketodex) para reparo endovascular de aneurisma de aorta abdominal-relato de experiência. *Braz J of Heal Rev.* 2022;5(1):995-1005.
21. Lee A, Shirley M. Remimazolam: A review in procedural sedation. *Drugs.* 2021;81(10):1193-201. doi: 10.1007/s40265-021-01544-8. Epub 2021 Jul 1.
22. Verhoeven EL, Cinà CS, Tielliu IF, Zeebregts CJ, Prins TR, Einthoven GB, et al. Local anesthesia for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2005;42(3):402-9. doi: 10.1016/j.jvs.2005.05.047.
23. Ruppert V, Leurs LJ, Steckmeier B, Buth J, Umscheid T. Influence of anesthesia type on outcome after endovascular aortic aneurysm repair: an analysis based on Eurostar data. *J Vasc Surg.* 2006;44:16-21.
24. Bettex DA, Lachat M, Pfammatter T, Schmidlin D, Turina MI, Schmid ER. To compare general, epidural and local anaesthesia for endovascular aneurysm repair (EVAR). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;21(2):179-84. doi: 10.1053/ejvs.2000.1295.
25. Parate LH, Channappa NM, Pujari V, Iyer S. Fascia Iliaca block as the sole anesthesia technique in a patient with recent myocardial infarction for emergency femoral thrombectomy. *Saudi J Anaesth.* 2015;9(2):199-201.
26. Harlin SA, Grissom RA, Le Croy C, Pouliot SM, Harlin SA. A Novel Anesthetic Technique for PEVAR. *Ann Vasc Surg.* 2016;34:106-10.

# COVID-19 Tanısı Alıp Yoğun Bakımda Takip Edilen Sürekli Renal Replasman Tedavisi İhtiyacı Olan Hastaların APACHE-II ve SOFA Skoru ile Değerlendirilmesi

*Evaluation of Patients Diagnosed with COVID-19 and Followed up in Intensive Care Unit Requiring Continuous Renal Replacement Therapy Using APACHE-II and SOFA Scores*

İrem AKIN ŞEN<sup>1</sup>, Şenol ARSLAN<sup>2</sup>, Cem ŞEN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Yoğun Bakım, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup> Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Erzurum, Türkiye

<sup>3</sup> Mersin Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Mersin, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Aralık 2019 yılında pandemi ilan edilen COVID-19 salgını sonrası, Mart'ın ikinci haftasından itibaren ülkemizde olgular bildirilmiştir. COVID-19 olgularının %5'inde hastalığın seyri sırasında yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ihtiyacı gelişmektedir. Bu çalışma ile YBÜ'de izlediğimiz kritik durumdaki COVID-19 hastalarından sürekli renal replasman (CRRT) tedavisi ihtiyacı olan hastaların mortalite oranlarını APACHE-II ve SOFA skoru ile değerlendirmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Mart–Eylül 2020 arasında Eğitim Araştırma Hastanesinin Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine yatırılıp CRRT ihtiyacı olan 13 hasta APACHE-II ve SOFA skorlama sistemi ile değerlendirildi. CRRT uygulamasından önce ve uygulamadan 2 gün sonra APACHE-II ve SOFA skorları kaydedildi. Mortalite açısından skorlama sistemleri kıyaslandı.

**Bulgular:** CRRT öncesi ve sonrası APACHE-II ve SOFA skorlama sistemlerine bakıldığında; CRRT öncesi APACHE-II skorlama sisteminin tahmini ölüm oranının öngörmede daha belirleyici olduğu; fakat CRRT sonrası APACHE-II ve SOFA skorlama sisteminin birbiriyle farkı olmadığı görülmüştür. Hastanede yatış süreleri değerlendirildiğinde APACHE-II ile SOFA skorlama sistemi arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur.

**Sonuç:** Çalışmamız literatür ile uyumlu olarak erkeklerde ve hipertansiyonu olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca APACHE-II ve SOFA skoru arasında CRRT sonrasında mortalite açısından fark olmadığını her iki sisteminde kullanılabileceğini gösterilmiştir. Bu sonuçların gelecekteki takip ve tedavi yöntemlerine katkı sağlayabileceği düşünülmekle birlikte yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** CRRT, APACHE-II, SOFA skoru, COVID-19

## Abstract

**Objective:** In 5% of COVID-19 cases, the requirement for intensive care unit (ICU) hospitalization develops through the disease course. This study aimed to evaluate the mortality rates of the critically ill COVID-19 patients followed up in the ICU who needed continuous renal replacement (CRRT) treatment using APACHE-II and SOFA scores.

**Materials and Methods:** With the APACHE 2 and SOFA Scoring System, 13 patients hospitalized in the Anesthesia Intensive Care Unit of the Education Research Hospital between March and September 2020 and required CRRT were evaluated. APACHE-II and SOFA scores were recorded before and two days after the CRRT application. Scoring systems were compared in terms of mortality.

**Results:** Considering the APACHE-II and SOFA scoring systems before and after CRRT, it was determined that the APACHE-II scoring system before CRRT was more determinant in predicting the estimated mortality rate. However, after CRRT, it was observed that APACHE-II and SOFA scoring systems were not different from each other. When the duration of hospitalization was evaluated, a negative correlation was found between APACHE-II and SOFA scoring systems.

**Conclusion:** Our study concluded that mortality was higher in men and patients with hypertension, consistent with the literature. Our study revealed no difference in mortality between APACHE-II and SOFA scores after CRRT and that both systems could be used. Although it is thought that these results may contribute to future follow-up and treatment methods, new studies are needed.

**Keywords:** CRRT, APACHE-II, SOFA Score, COVID-19

**Yazışma Adresi:** İrem AKIN ŞEN Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Yoğun Bakım 1 Ünitesi, Yenişehir/Mersin

**Telefon:** +905056260518 **e-mail:** driremakensin@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-5402-4636; 0000-0002-6636-5307; 0000-0002-5402-4636

**Geliş tarihi:** 19.08.2022

**Kabul tarihi:** 02.09.2022

**DOI:** 10.17517/ksutofd.1164300

## GİRİŞ

2019'un Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde etyolojisi bilinmeyen yeni bir akut solunum yolu enfeksiyonu hastalığı tanımlanmıştır (1). Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş bu etken, koronavirüs-2019 (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır (1). Ardından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından virüse 'Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2' (SARS-CoV-2) ismi verilmiş, neden olduğu hastalık ise Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) olarak kabul edilmiştir. 11 Mart tarihinde DSÖ, COVID-19 salgınına ilan etmiş ve ülkemizde Mart'ın ikinci haftasından itibaren olgular bildirilmiştir (2).

Literatürde, COVID-19 hastalığının seyrinde, %81 hafif, %14 ciddi seyirli ve %5'inde ise ağır organ yetmezliklerine bağlı yoğun bakım yatış ihtiyacı geliştiği bildirilmiştir (3). Genellikle hastalık semptomları başladıktan 7-12 gün sonra gelişen ARDS'ye (akut respiratuvar distres sendromu) bağlı solunum yetmezliği septik şok, çoklu organ yetmezliği (miyokardit, aritmiler, kardiyojenik şok, koagülasyon bozuklukları, endokrinopatiler, karaciğer ve böbrek hasarı, metabolik asidoz, nörolojik komplikasyonlar vb.) görülebilir (4,5). Böbrek yetmezliği, multiorgan yetmezliği, şok tablosu gelişen hastalarda vazopressör, inotrop ve diyaliz gibi yaşam destek tedavileri sağlanmaktadır (6).

İleri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalığı gibi ko-morbiditelerin varlığı yüksek mortalite nedenidir (7). Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen hastalarda çoklu organ disfonksiyon sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome=MODS) önde gelen ölüm nedenlerindedir (8). Akut böbrek hasarı (Acute kidney injury=AKI) yoğun bakım ünitesindeki hastalarda MODS'un yaygın bir bulgusudur ve bağımsız mortalite prediktörüdür (9,10). Renal replasman tedavisi başlanacak kadar şiddetli akut böbrek hasarı yoğun bakıma kabul edilen hastaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır ve mortalite oranı %60'ları bulmaktadır (11). Farklı renal replasman tedavi türlerinin AKI üzerine etkisi ise halen tartışmalıdır (12-16).

YBÜ hastalarında prognozu tahmin etmede APACHE-II, Marshall Yöntemi ve MODS skoru gibi skorlama sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (17,18). APACHE-II skorlama sistemi en sık kullanılan sistemlerin başında gelir. Ancak APACHE-II skorlama sisteminin MODS'u ön görme açısından kısıtlılıkları bulunmaktadır (19). MODS'u değerlendirme açısından SOFA skorlama sistemi daha etkin görülmektedir (20).

Ülkelere göre değişmekle birlikte genel mortalite oranı %5.2 iken, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan kritik hastalarda ise bu oran %30 ila %100 arasında

değişmektedir (6,21-25). Bu nedenle şiddetli ve kritik vakaların başarılı tedavisi komplikasyon ve mortaliteyi azaltmak için çok önemlidir (1). Bu çalışma ile yoğun bakım ünitesinde izlediğimiz COVID-19 tanısı almış; sürekli renal replasman tedavisi gerektiren hastalarda mortalitenin APACHE-II ve SOFA skoru ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif olarak 1 Mart – 31 Eylül 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Yoğun bakım ünitesinde kesin COVID-19 tanısı konulan ve takipleri hastanede yapılan toplam 13 hasta değerlendirildi. Kayıt altına alınan bu hastaların tümüne sürekli renal replasman (CRRT) uygulanmış olup tümü çalışmaya dahil edildi. COVID-19 tanısı, klinik bulgular ile birlikte T.C Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilmiş laboratuvarlarda real time-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 tespit edilmesi ile konuldu. Çalışmanın yapıldığı aylar arasında 18 yaş üzerindeki, COVID-19 tanısı PCR pozitifliği ile konulmuş ve takibi hastanede gerçekleştirilmiş olan bütün hastalar dahil edildi. Bilgisayarlı tomografi bulguları ile tanı almış, PCR negatif ve izlemi hastane yatışı olmadan yapılan hastalar ise dahil edilmedi. Çalışmamızda COVID-19 hastalarında prognozu tahmin etmede SOFA skoru ve APACHE-II skorlama sisteminin etkinliğini belirlemeyi amaçladık.

Literatürde COVID-19 hastalarında mortalite risk faktörleri olarak tanımlanan demografik veriler, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile veri seti oluşturuldu. Hastane başvurusu sırasında hastaların yaş, cinsiyet, hastanede yatış süresi, vital bulguları, altta yatan hastalıkları ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastane elektronik bilgi sisteminden elde edildi. Vital bulgulardan, ateş varlığı, vücut sıcaklığının  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  olması; hipoksi varlığı,  $\text{O}_2$  saturasyonunun  $\leq 93$  olması; taşikardi varlığı, nabzın  $\geq 100$  atım/dk olması ve hipotansiyon varlığı, tansiyon arteriyelin  $\leq 90/60$  mmHg altında olması ile belirlendi ve hasta gözlem kayıtlarından elde edildi. Radyolojik bulgulardan, buzlu cam görünümü, plevral effüzyon, pulmoner emboli, konsolidasyon, crazy-paving, interlobüler septal kalınlaşma, lenfadenopati, her iki akciğer tutulumu varlığı/yokluğu akciğer tomografi raporlarından kaydedildi. Laboratuvar bulguları, hastane yatış günü, değerlendirilen C-reaktif protein (CRP) (mg/L), ferritin (ng/mL), kreatinin (mg/dL), albümin (g/L), aspartat aminotransferaz (AST) (U/L), alanin aminotransferaz (ALT) (U/L), troponin (pg/ml), D-Dimer (ng/mL), fibrinojen (mg/dL), INR, protrombin zamanı (PT) (sn), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) (sn), trombosit, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısı (109/L) kaydedildi.

## Dahil Edilme Kriterleri

- COVID-19 PCR pozitif olan ve CRRT ihtiyacı olan,
- Yoğun bakımda takip edilen,
- CRRT bağlandıktan sonra en az 48 saat devam eden,
- Çalışmamıza katılmayı kabul eden 18 yaşından büyük hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

## Dışlanma Kriterleri

- 18 yaşından küçük hastalar,
- CRRT ihtiyacı olmayan hastalar,
- Laboratuvar verileri eksik olan hastalar,
- İki günden önce exitus olan hastalar,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

## CRRT Protokolü

CRRT gerekliliğine ve ne zaman başlatılmasının uygun olacağına yoğun bakım uzmanı tarafından karar verildi. CRRT endikasyonları arasında; en yaygın kalp yetmezliği, hipervolemi, hiperkatabolizma, akut veya kronik karaciğer yetmezliği ile komplike olan akut böbrek yetmezliğidir. Daha az yaygın endikasyonlar arasında sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS), sepsis, MODS, ARDS, crush sendromu, tümör lizis sendromu, laktik asidoz ve kronik kalp yetmezliği bulunur. CRRT için en önemli endikasyon ise hastanın pozitif inotrop almasıdır. CRRT için jugular, subclavian ya da femoral katater takılarak diyaliz için geçici damar yolu açıldı. Katater; yoğun bakım uzmanı veya anestezi uzmanı tarafından açıldı. CRRT bağlandıktan sonra en az 48 saat süre ile devam eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Hedeflenen CRRT dozu hastaya göre belirlendi. CRRT kan akış hızı 150 ml/dakika olarak ayarlandı.

Hastalarımızın radyolojik bulguları, toraks tomografisinde radyolog tarafından yorumlanan değişkenlere göre kategorize edilmiştir. Buna göre; buzlu cam, plevral effüzyon, pulmoner tromboemboli, konsolidasyon, crazy paving (Toraks Bilgisayarlı Tomografi görüntülemesinde akciğer parankiminde saptanan buzlu cam görünümü üzerine superpoze olmuş retiküler patern görünümü ile karakterizedir), interlobuler septal kalınlaşma, lenfadenopati, her iki akciğer tutulumu varlığı olarak kategorize edildi. Diğer hastalıklar olarak; demans, serebrovasküler hastalık, malignite, tiroid hastalıkları, prostat hastalıkları kabul edildi.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics (Chicago, IL, ABD) programının 23. versiyonu ile yapıldı. Veri analizlerine başlamadan önce, değişken sayısının fazlalığı

ve örneklem sayısının azlığından dolayı hatalı ve boş veriler %5'in altında olduğundan o değerlerin ortalaması kullanıldı. Yorumlayıcı istatistiklerin analizinden önce, verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Shapiro-Wilk Testi, skewness ve kurtosis değerlerinin normal aralıkta olmasını kontrol etmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler, ortalama ve standart sapma ile, normal dağılım göstermeyenler ortanca ve IQR ile gösterilmiştir. Ayrıca kategorik değişkenler, frekans ve yüzde ile ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren verilerin analizinde ön test son test değer farkları arasındaki değişimi izlemek için paired sample t-testi ve iki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için ise Pearson's Bivariate korelasyon testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değerlerin kıyaslamasında Wilcoxon signed-rank testi kullanılmıştır.

Çalışma, Sağlık Bakanlığı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi (BEAH) Klinik araştırmalar etik kurul (KAEK) onayı (21.06.2021; Karar No:2021/12-193) alınarak 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza toplam 13 hasta dahil edildi. Hastalarımızın klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Ortalama yaş 61 (16.31) yıldır. Üç (%23) hasta kadın, 10 (%77) hasta erkektir. Hastaların ko-morbid hastalıkları olarak; hipertansiyon 7 (%54), diabetes mellitus 4 (%31), koroner arter hastalığı 3 (%23), kronik böbrek yetmezliği 1 (%8), kronik obstruktif akciğer hastalığı 1 (%8), diğer hastalıklar (demans, serebrovasküler hastalık, kanser vb) 4 (%31) olarak saptanmıştır. **Tablo 2**'de CRRT öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları ve anlamlılık değerleri verilmiştir.

**Tablo 3**'te de görüldüğü gibi hastalarımızın nabız, albumin, ALT (alanin aminotransferaz), hemoglobin, hemotokrit, fraksiyonel oksijen, parsiyel oksijen, arteriyel pH anlamlı bulunmuştur.

Hastalarımızın cinsiyet ile SOFA ve APACHE-II arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; cinsiyet ile APACHE-II ve SOFA skorları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Diğer taraftan CRRT öncesi, kadınlarda APACHE-II ve SOFA skorları yüksekken, CRRT sonrası, erkeklerde bu değerlerin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yaş ile APACHE-II ve SOFA skoru arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan analizde; anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Diğer taraftan, yaş ile APACHE-II arasında pozitif (biri arttıkça diğeri de artıyor), yaş ile SOFA skoru arasında negatif bir ilişki (yaş arttıkça sofa değerleri azalıyor) vardır.

**Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri (n=13)**

<b>Hasta Demografisi</b>	
Yaş, Yıl, Ortalama (min - max,SS)	61 (26 – 82. 16.31)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	3 (23)
Erkek	10 (77)
Hastane Yatış Süresi (gün), ortanca, (IQR)	11 (3-14)
DM, n (%)	4 (31)
HT, n (%)	7 (54)
KBY, n (%)	1 (8)
KOAH, n (%)	1 (8)
Astım, n (%)	0 (0)
KAH, n (%)	3 (23)
Diğer, n (%)	4 (31)
Buzlu Cam, n (%)	13 (100)
Plevral Effüzyon, n (%)	2 (15)
Pulmoner Tromboemboli, n (%)	0 (0)
Konsolidasyon, n (%)	13 (100)
Crazy Paving, n (%)	1 (8)
İnterlobüler Septal Kalınlaşma, n (%)	2 (15)
LAP, n (%)	3 (23)
Her İki Akciğer Tutulumu	13 (100)
Solunum Sayısı, Ortalama (SS)	23.61 (3.12)
Serum Na, Ortalama (SS)	144.26 (8.71)
Serum K, Ortalama (SS)	4.61 (0.75)

Kısaltmalar: DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı, LAP: Lenfadenopati, Na: Sodyum, K: Potasyum

APACHE-II'de beklenen ölüm oranı CRRT öncesi ve sonrası sırasıyla 71.14-68.30 olup anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.64$ ). SOFA skoru'nda beklenen ölüm oranı CRRT öncesi ve sonrası sırasıyla 90-90 olarak bulunmuş ve anlamlı fark saptanmamıştır. CRRT uygulanması APACHE-II'deki beklenen ölüm oranını azaltmış fakat SOFA skoru'ndaki beklenen ölüm oranını değiştirmemiştir.

CRRT öncesi ve sonrası hastalarda nabız olarak belirgin anlamlı fark saptanmıştır. Sırası ile 92.23 (33.86); 73 (14.35) idi ( $p=0.01$ ).

CRRT öncesi ve sonrası albümin ve ALT değerleri arasında negatif yönde bir değişiklik saptanmıştır. Albümin sırası ile 26.59 (3.64)-24.23 (4.20) olup aralarında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.04$ ). ALT'deki değerler sırası ile 53 (36.19)-195 (235.42) olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.04$ ). Hastalar; CRRT'de iken yüksek doz inotrop almakta olup ALT değer yüksekliği hipotansiyona bağlı iskemiden,

albümin düşüklüğü ise yine pozitif inotropa bağlı enteral tam doz beslenme olmaması ve karaciğer iskemisine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hastalarımızın hemoglobin değerinde yaklaşık 1 gr düşme ve bu düşüş ile doğru orantılı olarak hemotokrit değerinde de düşme saptandı. Bu düşüşün CRRT setinde kalan kana bağlı olabileceği öngörüldü. Tüm CRRT cihazlarında sette yaklaşık 250-400 cc arasında kan kaldığı bilinmektedir. Hemoglobin değerleri CRRT öncesi ve sonrası sırası ile 10.42 (2.38)- 9.03 (1.94)dür ( $p<0.001$ ). Hemotokrit değerleri sırası ile 33.10 (7.86)-29.30 (6.23) olup fark anlamlı saptanmıştır ( $p=0.01$ ).

İdrar çıkışının, 400 ml altında olması CRRT gerekliliğinin göstergelerinden biridir. Çalışmamızda CRRT öncesi SOFA ve idrar çıkışı ( $r(11) = -0.61$ ,  $p<0.05$ ) ile CRRT sonrası SOFA skoru ve idrar çıkışı arasında ( $r(11) = -0.66$ ,  $p<0.05$ ) anlamlı orta düzeyde negatif bir ilişki bulunmuştur. Buna göre, her iki grupta da SOFA skoru idrar çıkışının azaldığı gözlenmiştir.

**Tablo 2. CRRT öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları ve anlamlılık değerleri**

Temel laboratuvar değerleri	CRRT Öncesi Ortalama (SS) *Ortanca (IQR)	CRRT Sonrası Ortalama (SS) *Ortanca (IQR)	p
Satürasyon	87.46 (4.97)	89 (5.99)	0.11
Nabız	92.23 (33.86)	73 (14.35)	<b>0.01**</b>
CRP	121 (121.65)	114 (74.34)	0.73
Ferritin	518 ( )	1644 ( )	0.18
Kreatinin*	2.21 (1.41 – 3.71)	2.50 (1.33 – 3.58)	0.97
Albümin	26.59 (3.64)	24.23 (4.20)	<b>0.04**</b>
AST*	63 (42- 190)	139 (59- 499)	0.44
ALT	53 (36.19)	195 (235.42)	<b>0.04**</b>
Troponin*	0 (0 – 0.1)	0 (0- 0.04)	0.55
D-Dimer*	16 (6- 16)	36 (11- 95)	0.42
Fibrinojen	518 (275.41)	392 (203.40)	0.06
INR*	1.51 (1.33 – 1.71)	1.40 (1.23 – 2.55)	0.29
PTZ*	20 (17 – 22)	20 (16 – 29)	0.12
APTT	39.17 (15.79)	40.13 (11.61)	0.79
WBC*	10630 (8685- 15015)	14730 (11440- 21730)	0.45
HGB	10.42 (2.38)	9.03 (1.94)	<b>0&lt;0.001**</b>
PLT*	189000 (115000- 189000)	239000 (107500- 322500)	0.53
NEU*	7010 (1694- 8695)	1942 (1332- 5629)	0.15
LYMPH*	800 (565- 1244)	560 (470- 1425)	0.35
APACHE- II	30.92 (5.37)	30 (5.16)	0.64
SOFA skoru	15.76 (2.65)	16.46 (3.07)	0.45
APACHE-II Beklenen Ölüm Oranı	71.14 (16.08)	68.30 (15.29)	0.64
SOFA skoru Beklenen Ölüm Oranı*	90 (70 -90)	90 (80- 90)	0.69
HTC	33.10 (7.86)	29.30 (6.23)	<b>0.01**</b>
GKS	3.15 (0.55)	3.15 (0.55)	<sup>a</sup>
FiO <sub>2</sub>	84.61 (6.60)	87.69 (7.25)	<b>0.04**</b>
PaO <sub>2</sub>	76.69 (4.76)	82.15 (5.91)	<b>0.03**</b>
Bilirubin	2.52 (3.95)	3.71 (7.65)	0.29
MAP	43.07 (11.09)	40.76 (7.59)	0.59
İdrar Çıkışı	265.38 (82.62)	288 (108.30)	0.55
Ateş	37.53 (0.55)	37.55 (0.31)	0.89
Arterial Ph	7.26 (0.03)	7.34 (0.03)	<b>&lt;0.001**</b>

Kısaltmalar: CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, PTZ: Protrombin Tüketim Zamanı, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, WBC:Beyaz küre, HGB: hemoglobin, PLT: Platalet, Lymph: Lenfosit, APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi), SOFA skoru : Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sepsis Related Organ Failure Assessment= SOFA Skoru= Sequential Organ Failure Assessment **Score**), HTC: hemotokrit, FiO<sub>2</sub> : Fraksiyonel oksijen, Fraction of Inspired Oxygen, PaO<sub>2</sub>:arteriyel oksijen basıncı, MAP: mean arterial pressure, ortalama arter basıncı, Ph: Power of Hydrogen ,Hidrojenin Gücü, GKS: Glasgow Koma Skoru.

\* Normal dağılım göstermeyen değişkenler, \*\*p<0.05, <sup>a</sup> hiçbir değişim gözlenmedi

**Tablo 3. CRRT öncesi ve sonrası APACHE-II ve SOFA skorunun mortaliteyi öngörme olasılıkları**

Değişken	Alan	p	95% CI
APACHE-II	0.875	0.229	0.68- 1
SOFA skoru	0.167	0.285	0- 0.37
APACHE-II CRRT Sonrası	0.000	0.109	0- 0
SOFA skoru CRRT Sonrası	0.000	0.109	0- 0



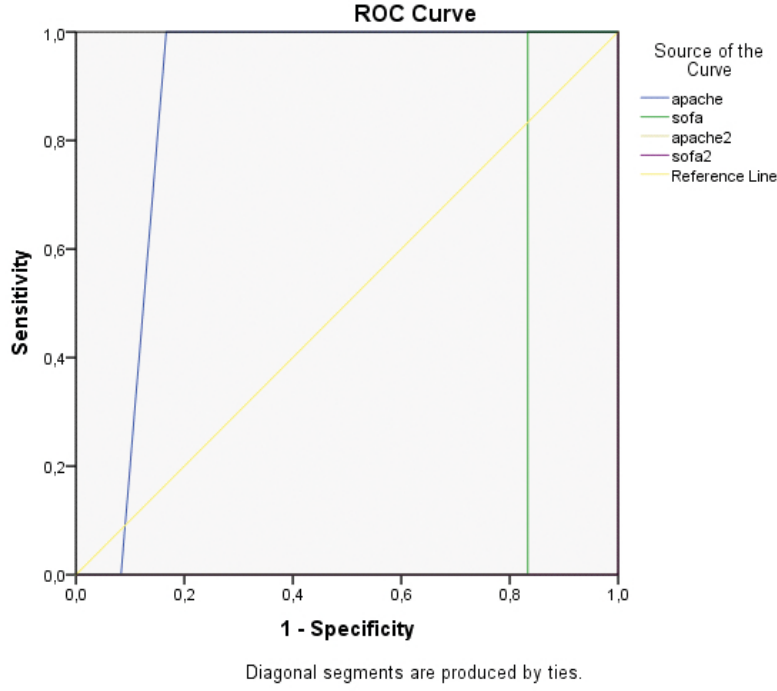
Kreatin, D-dimer, INR, Na, K, ortalama arter basıncı ile APACHE-II ve SOFA skoru arasında CRRT öncesi ve sonrası anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda; hastalar CRRT'ye bağlandıktan sonra hem FiO<sub>2</sub> hem de PaO<sub>2</sub>'de anlamlı fark saptanmaktadır. Buna göre FiO<sub>2</sub>'deki değişim CRRT öncesi 84.61 (6.60) iken CRRT bağlandıktan sonra 87.69 (7.25) olarak değerlendirildi (p=0.04) olarak hesaplandı ve fark anlamlı olarak yorumlandı. PaO<sub>2</sub>'deki değişim CRRT öncesi 76.69 (4.76) olup CRRT sonrası 82.15 (5.91)

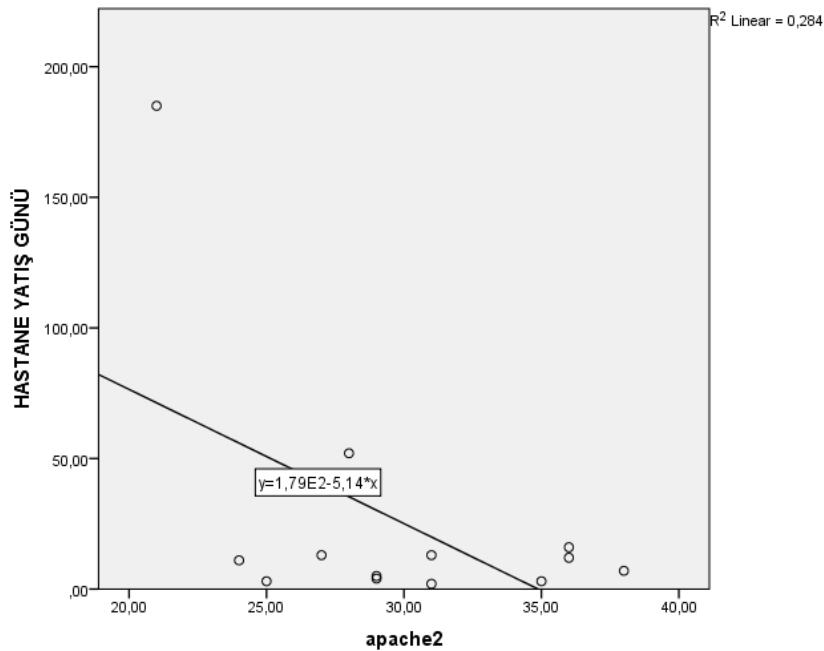
olarak bulundu (p=0.03).

Arteryal pH arasında da CRRT öncesi ve sonrasında anlamlı fark saptandı (p<0,001). Hastalarımızda CRRT öncesi ve sonrası arteryal pH değerleri sırası ile 7.26-7.34 olarak bulundu.

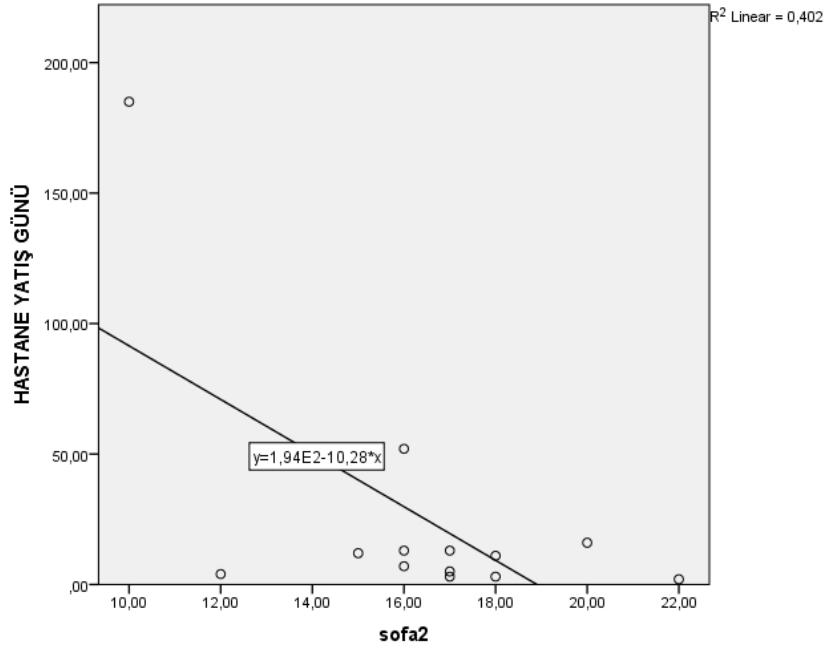
Yapılan değerlendirme sonucunda CRRT öncesi APACHE-II'nin mortaliteyi öngörmeye diğerlerine göre daha belirleyici olduğu, diğer taraftan hiçbir değerin anlamlı olmadığı yani mortaliteyi öngörmeye kullanılmayacağı belirlenmiştir (Şekil 1,2,3).



Şekil 1. CRRT öncesi ve sonrası APACHE-II ve SOFA skorunun mortaliteyi öngörme oranları



Şekil 2. APACHE-II'nin hastanede yatış süresi ile ilişkisi



Şekil 3. SOFA skoru'nun hastanede yatış süresi ile ilişkisi

Tablo 4. Hastanede yatış süresi ile APACHE-II ve SOFA skoru arasındaki ilişki

Değişken	M	SS	1	2	3	4	5
1. Hastanede Yatış Süresi	25.07	49.77	-				
2. APACHE-II	30.92	5.37	0.18	-			
3. SOFA skoru	15.76	2.65	-0.22	-0.30	-		
4. APACHE-II CRRT sonrası	30.00	5.16	-0.54*	0.12	-0.09	-	
5. SOFA skoru CRRT Sonrası	16.46	3.07	-0.64*	-0.07	0.32	0.34	-

Kısaltmalar: M: Ortalama, SS: Standart sapma \* 0.05 düzeyinde anlamlı bir ilişkiyi gösterir.

Tablo 4'ten de anlaşılacağı gibi CRRT sonrası APACHE-II ve SOFA skorunun hastanede yatış süresiyle negatif yönde orta düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna göre, hastanede kalış süresi azaldıkça SOFA skoru ve APACHE-II değerlerinin arttığı gözlenmiştir. İlişki aşağıdaki grafikte gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Şiddetli COVID-19 ölüme kadar ilerleyebilen; ARDS, MODS, akut kalp hasarı ve akut böbrek hasarına neden olabilen bir hastalıktır. Kritik hastalarda; ölüm riskinin erken belirlenmesi ve bu hastalara zamanında ve öncelikli tedavi verilmesi önem kazanmaktadır. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda MODS başta gelen ölüm nedenlerindedir (8). AKI yoğun bakım ünitesindeki hastalarda MODS'un yaygın bir bulgusudur ve bağımsız mortalite prediktörüdür (9,10). Renal replasman tedavisi başlanacak kadar şiddetli akut böbrek hasarı yoğun bakıma kabul edilen hastaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır ve mortalite

oranı %60'ları bulmaktadır (11). Bu çalışma ile yoğun bakım ünitesinde izlediğimiz COVID-19 tanısı almış; sürekli renal replasman tedavisi gerektiren hastalarda mortaliteyi APACHE-II ve SOFA skoru ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

APACHE-II skorlama sistemi yoğun bakım hastalarında en çok kullanılan skorlama sistemlerinden biridir. Prognozu tahmin etmede sıklıkla kullanılmaktadır (20,26,27). SOFA skoru ise; solunum, kardiyovasküler, hepatik, pıhtılaşma, renal ve nörolojik sistemlerle ilgili altı farklı sistemin değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Bodin Khwannimit'in (28) 1589 hasta üzerinde yaptığı çalışmada SOFA skorunun hastane içi mortalitede iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir.

Zhou et al. (29) yaptığı bir çalışmada; COVID-19 hastalarında başvuru anında; ileri yaş, daha yüksek D-dimer ve daha yüksek SOFA skorlarının mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda; yaş ile SOFA ve APACHE-II skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı gibi D-dimer ile de belirgin bir ilişki bulunamamıştır.

Literatüre bakıldığında; hipertansiyonu olan COVID-19 hastalarının, özellikle yaşlı hastaların; ciddi ve ölümcül olay riskinde 2,5 kat artış olduğu gösterilmiştir (30). Başka bir büyük kohort çalışması, ileri yaş, erkek, astım, diyabet gibi bazı faktörlerin COVID-19 hastalarında ölüm riskini artırdığını göstermektedir (31). Bizim çalışmamızda da erkek ve hipertansiyonu olan hastalar çoğunluğu oluşturmaktadır.

Gupta et al. (32) SARS-CoV-2 enfeksiyonunun sadece ciddi akciğer hasarına neden olmakla kalmayıp aynı zamanda kalp, karaciğer, böbrek, sinir sistemi, endokrin sistem, kan sistemi ve cilde zarar vererek; aritmi, akut koroner sendrom, tromboz, gastrointestinal semptomlar, hiperglisemi ve cilt döküntülerine neden olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle SOFA skorunun SARS-CoV-2'nin neden olduğu MODS tablosunun değerlendirilmesinde COVID-19 hastaları arasında APACHE-II skorunun sonraki yoğun bakım ünitesine kabulünü SOFA, SAPS-II veya qSOFA skorundan daha doğru bir şekilde gösterdiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda hem SOFA hem APACHE-II skora sistemlerinin mortalite prediktörü olarak kullanılabileceği, ikisinin birbirine herhangi bir üstünlüğü olmadığını saptadık.

Yu Gong'un (33) yaptığı bir çalışmada; hem APACHE-II'nin hem de SOFA skorunun akut böbrek yetmezlikli yoğun bakım hastalarında hastane içi mortalitenin güvenilir öngörücüsü olduğunu belirtmiş olup; bu bulgular bizim çalışmamız ile uyumlu idi. Yine bir başka çalışma olan Wang ve ark'larının (34) yaptığı çalışmada; APACHE-II skoru, CRRT uygulanan AKI'lı hastalarda 28 ve 90 günlük mortalite için zayıf bir prediktördür; bununla birlikte, SOFA skorunun, CRRT uygulanan AKI'lı hastalarda prognozun güvenilir ve değerli bir prediktör olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda APACHE-II ve SOFA skora sistemlerinin anestezi yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 hastalarında CRRT uygulananlarda mortaliteye tahmin etmede birbirine bir üstünlüğü saptanmamıştır. Mortalite öngörücüsü olarak çalışmamıza göre her iki skora sistemi de kullanılabilir. Bu duruma neden olarak ise örneklem sayımızın azlığı ve tek merkezli çalışma olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürlerden farklı olarak çalışmamızda hastanede yatış süresi uzadıkça APACHE-II ve SOFA skorunda azalma saptanmaktadır. Hastanede yatış süresi uzadıkça mortalitenin azalabileceğini öngörmekteyiz. Bu nedenle sonuçlarımızın ileriki çalışmalara yön verebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Birincisi, tasarımı retrospektif olmasıdır. İkincisi bu çalışmanın örneklem büyüklüğünün yeterince büyük olması ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Daha fazla doğrulama için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma, Sağlık Bakanlığı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi (BEAH) Klinik araştırmalar etik kurul (KAEK) onayı (21.06.2021; Karar No:2021/12-193) alınarak 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alındı.

**Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Bu makale için hiçbir yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Demirbilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Alp Meşe E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turk J Med Sci*. 2020;50:489-94.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
- Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care*. 2020;10:73. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00689-1>
- Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:875-82.
- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2451-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009575>
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-9.
- Haertel F, Reisberg D, Peters M, et al. Prognostic value of tissue oxygen saturation using a vascular occlusion test in patients in the early phase of multiorgan dysfunction syndrome. *Shock*. 2019;51(6):706-12.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10:R73-R73
- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34:1913-7.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-8.
- Schwartz RD, Messana JM, Orzol, FK Port. Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 424-32.
- Kresse S, Schlee H, Deuber HJ, Koall W, Osten B. Influence of renal replacement therapy on outcome of patients with acute renal failure. *Kidney Int Suppl*. 1999; 56: 75-8.
- Guerin C, Girard R, Selli JM, Louis A. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care unit; results from a multicentre prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med*. 2002; 28:1411-8.

15. Chang JW, Yang WS, Seo JW, Lee JS, Lee SK, Park SK. Continuous venovenous hemodiafiltration versus hemodialysis as renal replacement therapy in patients with acute renal failure in the intensive care unit. *Scand J Urol Nephrol.* 2004; 38(5): 417–21.
16. Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E, et al. Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(11): 3132–8.
17. Mica L, Furrer E, Keel M, Trentz O. Predictive ability of the ISS, NISS, and APACHE II score for SIRS and sepsis in polytrauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2012;38(6):665–71.
18. Huang W, Qin S, Sun Y, et al. Establishment of multiple organ dysfunction syndrome early warning score in patients with severe trauma and its clinical significance: a multicenter study. *Zhonghua Wei Zhong Bing Jiu Xue.* 2018;30(1):41–6.
19. Bahtouee M, Eghbali SS, Maleki N, et al. Acute physiology and chronic health evaluation II score for the assessment of mortality prediction in the intensive care unit: a single-centre study from Iran. *Nurs Crit Care.* 2019;24(6):375–80
20. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10.
21. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020;8:506-17.
22. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475- 81.
23. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. COVID-19 in critically ill patients in the seattle region case series. *N Engl J Med.* 2020;382:2012-22.
24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020;323:1574-81.
25. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180:934-43.
26. Ko H, Yan M, Gupta R, et al. Predictors of survival in patients with advanced gastrointestinal malignancies admitted to the intensive care unit. *Oncologist.* 2019;24(4):483–90.
27. Tee YS, Fang HY, Kuo IM, Lin YS, Huang SF, Yu MC. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(7):e9654.
28. Khwannimit B, Bhurayanontachia R, Vattanavanit V. Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit. *Heart Lung.* 2019;48(3):240-4.
29. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020.
30. Lippi G, Wong J, Henry BM, et al. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):304–9.
31. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature.* 2020:1–11.
32. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–32.
33. Gong Y, Ding F, Zhang F, et al. Investigate predictive capacity of in-hospital mortality of four severity score systems on critically ill patients with acute kidney injury. *J Investig Med.* 2019;67(8):1103–9.
34. Wang H, Kang X, Shi Y, et al. SOFA score is superior to APACHE-II score in predicting the prognosis of critically ill patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy. *Ren Fail.* 2020 Nov;42(1):638-45.

# Knowledge, Attitudes, and Behaviors of Medical School Students about Human Papilloma Virus (HPV) And HPV Vaccine

## *Tıp Fakültesi Öğrencilerinin İnsan Papilloma Virüsü (HPV) ve HPV Aşısı Hakkındaki Bilgi, Tutum ve Davranışları*

Seher KARAHAN<sup>1</sup>, Ezgi AGADAYI<sup>1</sup>, Mehmet Mert KOC<sup>2</sup>, Bilgehan YAVUZ<sup>2</sup>, Zeynep Irem YILDIZ<sup>2</sup>,  
İlgin ECE<sup>2</sup>, Selin KARAPINAR<sup>2</sup>, Melih OZELLI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Department of Medical Education, Sivas, Turkey

<sup>2</sup> Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Sivas, Turkey

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, tıp fakültesi öğrencilerinin Human Papilloma Virüsü (HPV) ve HPV aşısı hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarını ölçmek ve HPV aşılanma durumlarını tespit etmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu tanımlayıcı kesitsel çalışma bir tıp fakültesindeki öğrencileri üzerinde yapılmıştır. Araştırmada sosyodemografik veri formu ve HPV Bilgi Ölçeği kullanılmıştır. P değerinin 0,05'ten küçük olması ve %95 güven aralığı ile istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan 518 öğrencinin %57,9'u kız, %61,6'sı prelinik öğrencisidir. Erkeklerde sigara içme (p=0,018), alkol kullanma (p=0,001) ve cinsel aktivite durumu (p<0,001) oranları kız öğrencilere göre anlamlı derecede yüksekti. Katılımcıların sadece %2,3'ü HPV aşısı olduğunu bildirmiştir. Öğrencilerin HPV aşısı yaptırmasında yaş (p<0,001), cinsiyet (p=0,017) ve uyruk (p=0,045) anlamlı bulundu. HPV bilgi düzeyi kadınlarda (p=0,004), klinik sınıfta öğrenim görenlerde (p<0,001), cinsel yönden aktiflerde (p<0,001), aile içinde cinsellik hakkında kolayca konuşabilenlerde (p=0,027), bilgilerini tıp fakültesinden (p<0,001) ve okul dışında diğer sağlık profesyonellerinden (p<0,001) alanlarda daha yüksekti.

**Sonuç:** Tıp öğrencilerinin HPV bilgi düzeyi literatüre göre orta düzeydeydi. Tıp öğrencilerinin bilgi düzeylerini artırmak, akran eğitimi yoluyla diğer akranlarını etkileyebilecekleri için çok önemlidir. Bu nedenle tıp fakültelerinde hem müfredatta hem de ders dışı etkinliklerde bilgi düzeyinin ve aşılanma oranının artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Human Papillomavirus Aşıları, Tıp Öğrencisi, Bilgi, Tutum, Cinsel Davranış

### Abstract

**Objective:** The objective of the study was to measure the knowledge, attitudes and behaviors about Human Papilloma Virus (HPV) and HPV vaccine and to detect the HPV vaccination status of medical school students.

**Materials and Methods:** This descriptive cross-sectional study was conducted on students in a medical school. A sociodemographic data form and HPV Knowledge Scale were used in the study. A p-value of less than 0.05 was considered statistical significance, with a 95% CI.

**Results:** Of the 518 students who participated in the study, 57.9% were female, and 61.6% were preclinical students. Rates of smoking (p=0.018) and alcohol consumption (p=0.001) and sexual activity status (p<0.001) were significantly higher in male than in female students. Only 2.3% of participants reported having received the HPV vaccination. Age (p<0.001), gender (p=0.017), and nationality (p=0.045) were found to have a significant effect on student receipt of HPV vaccine. HPV knowledge level was higher among those who were female (p=0.004), studied in a clinical class (p<0.001), were sexually active (p<0.001), could easily talk about sexuality in the family (p=0.027), and had obtained their knowledge from medical school (p<0.001) and medical professionals outside of school (p<0.001).

**Conclusion:** The HPV knowledge level of medical students was moderate compared to the literature. Increasing the knowledge level of medical students is crucial as they can influence other peers through peer education. Therefore, efforts should be made to improve the knowledge level and vaccination rate in medical schools, both in the curriculum and in extracurricular activities.

**Keywords:** Human Papillomavirus Vaccines, Medical Student, Knowledge, Attitude, Sexual Behavior

**Correspondence:** Ezgi AĞADAYI, Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Department of Medical Education, Sivas, Turkey

**Phone:** +90 530 053 17 09 **e-mail:** drezgiagadaya@hotmail.com

**ORCID No (Respectively):** 0000-0002-4066-2928, 0000-0001-9546-2483, 0000-0001-9214-9117, 0000-0001-8153-460X, 0000-0003-1974-2672, 0000-0003-4310-5163, 0000-0002-9372-8476, 0000-0002-4063-8901

**Submission date:** 24.08.2022

**Acceptance date:** 01.11.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1166590

## INTRODUCTION

Human papillomaviruses (HPV) are ubiquitous viruses that can easily evade the host's immune response. An estimated 80% of sexually active people will be infected with HPV at least once in their lifetime. Infection with this virus is associated with anogenital cancers, including cervical, vaginal, vulvar, penile, anal, and oropharyngeal cancers (1-3). HPV 16 is responsible for approximately 60% of invasive cervical carcinomas, followed by HPV 18 with 15%. HPV 16 is also responsible for 85% of HPV-associated non-cervical carcinomas (2). According to the 2017 Turkish Cancer Statistics, cervical cancer is the ninth cause of cancer in women (4). By GLOBOCAN 2020 data, 2532 new cervical cancer cases and 1245 deaths were recorded in Turkey (5). The HPV vaccine is a proven method to prevent the development of other HPV-related cancers and genital warts, especially cervical cancer (6). All types of vaccines protect against infections caused by HPV types 16 and 18 and can prevent the development of cancer. The HPV vaccine is recommended for both sexes between the ages of 9 and 26 (7). There are various studies in Turkey and in the world that question the knowledge and vaccination frequency of medical students before. It is observed that vaccination rates among university students vary between 9% and 74% worldwide. Vaccination rates in Turkey are quite low compared to these data (1.3% to 2.8%) (8-15). The information sources of university students studying in health-related departments are mostly schools, and their level of knowledge is not much different from community-based research (8, 11, 16-17). Medical students are the doctors of the future. It is known that the recommendations of the physicians affect the vaccination decision of the families, therefore it is very important that the physicians recommend the HPV vaccine, which is not included in our national immunization schedule (18). The aim of medical faculties is to train physicians who serve in primary care (19). Acquiring sufficient knowledge about HPV and HPV vaccines during medical school is critical to being a role model for other young people through peer education and is also an investment in the future. Previous studies have investigated medical students' knowledge and attitudes on this topic (8, 9, 16, 20-23). However, few of these studies have used a valid and reliable scale. Our study aims to measure the knowledge and attitudes about HPV of medical students who are expected to be role models for society and to determine their HPV vaccination rates.

## MATERIAL AND METHODS

### Nature of the Study

This study is a cross-sectional survey.

### Design

Our survey was administered to medical students at Cumhuriyet University, Faculty of Medicine in the 2019-2020 academic year who agreed to participate in the study. One thousand three hundred seventy-one students constituted the study population. The study was conducted between January 2020 and April 2020. The questionnaire was sent to all medical students online through the student communication platform. A total of eight reminder messages were sent every 15 days. At the end of the research period, 518 students answered the entire questionnaire. Those who filled out the questionnaire incompletely were excluded from the study.

### Data collection instruments

The questionnaire used in the study consisted of a total of 48 questions. The first 15 included sociodemographic data and some characteristics of the disease, and the following 33 questions belonged to the Human Papilloma Virus (HPV) Knowledge Scale (24,25).

The HPV Knowledge Scale was developed by Waller *et al.* in 2013 (24). The original scale consists of 35 items and has four sub-dimensions. Demir *et al.* conducted the Turkish validity and reliability study of this scale in 2019; 2 questions were excluded because they were not consistent with the current vaccination program in Turkey (25). The Cronbach  $\alpha$ -value calculated in the Turkish validity study was 0.96. The sub-dimensions of this scale consist of questions about the general level of knowledge about HPV, HPV screening tests, the level of knowledge about the HPV vaccine, and the application process of the HPV vaccines used. Three Likert-type answers can be given to the questions: "Yes," "No," and "I do not know." Correct answers earn 1 point; incorrect answers and answers such as "I do not know" earn 0 points. A maximum of 33 points can be scored on the scale. High scores on the scale are interpreted in favor of a high level of knowledge about HPV.

### Statistical Analysis

The data collected were analyzed using the SPSS program (Statistical Package for Social Sciences) for the Windows Version 25 package. The fit of the numerical data to the normal distribution was assessed by analyzing the skewness and kurtosis coefficients. Tabachnick and Fidell states that the skewness and kurtosis values should be between +1.5 and -1.5 for the data to be normally distributed (26). First, descriptive statistical analyzes of the data were performed. Next, frequencies for categorical data and measures of central distribution (mean  $\pm$  standard deviation) for numerical data were calculated. The chi-square test was used to compare categorical data. Whether the means of normally distributed numerical data differed significantly between

two independent groups and more than two independent groups was analyzed using the independent samples t-test or the one-way ANOVA test. A p-value of less than 0.05 was considered statistical significance, with a 95% CI.

Ethics committee approval for the study was obtained from Ethics Committee for non-interventional clinical research from Sivas Cumhuriyet University (approval date/number: 15/01/2020-01/39). Furthermore, permission to use the scale in our survey was obtained from Demir F. via email. During the study, the Declaration of Helsinki's principles were observed. Information about the study was provided on the platform at the beginning of the study. Informed consent was obtained from participants on the pre-survey page.

## RESULTS

The number of students in the faculty was 1371. The questionnaires were completed by 518 students

(37.7% response rate); 300 (57.9%) of the respondents were female and 218 (42.1%) were male. By period, 319 (61.6%) students were classified as preclinical (year 1,2,3) and were studying in a preclinical class, while 199 (38.4%) were classified as clinical (Year 4,5,6) and were studying in a clinical class. Sociodemographic characteristics and sexual behavior of participants by gender are shown in **Table 1**.

Only 2.3% (n=12) of participants reported having received HPV vaccination. Only 1 of those vaccinated was male; he was a foreign national. Of those who had received the HPV vaccine, 8 (66.6%) reported obtaining their knowledge from medical school, 3 (25.0%) from the Internet, 1 (8.4%) from family. The mean age of those vaccinated with HPV was significantly lower ( $p<0.001$ ). Vaccination rate was significantly higher in female students and foreign students ( $p<0.05$ ). Factors that may influence the receipt of HPV vaccination by medical students are shown in **Table 2**.

**Table 1. Sociodemographic characteristics and sexual behavior of participants by gender**

Variable	Total N=518	Male n=218	Female n=300	p-value
Age	21.3±2.1	21.5±2.3	21.2±1.9	0.155*
Mother's education level				
High school and below	348 (67.2%)	149 (42.8%)	199 (57.2%)	0.350†
University and above	170 (32.8%)	69 (40.6%)	101 (59.4%)	
Father's education level				
High school and below	226 (43.6%)	93 (41.2%)	133 (58.8%)	0.320†
University and above	292 (56.4%)	125 (42.8%)	167 (57.2%)	
Nationality				
Turkish student	494 (95.4%)	205 (41.5%)	289 (58.5%)	0.155†
Foreign student	24 (4.6%)	13 (54.2%)	11 (45.8%)	
Do you smoke?				
Yes	73 (14.1%)	40 (54.8%)	33 (45.2%)	0.018†
No	445 (85.9%)	178 (40%)	267 (60%)	
Number of pack years	2.3±1.6	2.7±1.9	1.9±0.9	0.024*
Do you drink alcohol?				
None or less than 1-3 times per month	496 (96.3%)	201 (40.5%)	295 (59.5%)	0.001†
1 - 5 times per week	17 (3.3%)	13 (76.5%)	4 (23.5%)	
Almost every day	2 (0.4%)	2 (100%)	0 (0%)	
Have you ever been sexually active?				
Yes	52 (10%)	29 (55.8%)	23 (44.2%)	<0.001†
No	408 (78.8%)	151 (37%)	257 (63%)	
I would not like to answer	58 (11.2%)	38 (65.5%)	20 (34.5%)	
Age of first sexual intercourse	19.0±2.6	18.1±1.9	20.3±2.9	0.002*

Data are presented as Mean ± Standard Deviation and n (%).

\* Independent samples T-test, †Chi-square test.

**Table 2. Factors that may influence the receipt of HPV vaccination by medical students**

Variable	Have you received the HPV vaccine?		p-value
	Yes	No	
Age	19.1±0.9	21.4±2.1	<0.001*
Gender			
Female	11 (3.7%)	289 (96.3%)	<b>0.017</b> †
Male	1 (0.5%)	217 (99.5%)	
Mother's education level			
High school and below	9 (2.6%)	339 (97.4%)	0.759†
University and above	3 (1.8%)	167 (98.2%)	
Father's education level			
High school and below	6 (2.7%)	220 (97.3%)	0.771†
University and above	6 (2.1%)	286 (97.9%)	
Nationality			
Turkish student	10 (2%)	484 (98%)	<b>0.045</b> †
Foreign student	2 (8.3%)	22 (91.7%)	
Have you ever been sexually active?			
Yes	2 (3.8%)	50 (96.2%)	0.355†
No	8 (2%)	400 (98%)	
I would not like to answer	2 (3.4%)	56 (97.7%)	

Data are presented as Mean ± Standard Deviation and n (%).

\* Independent samples T-test, †Chi-square test.

The reasons why students did not get vaccinated were in order of frequency: Low knowledge about HPV (39.0%; n=202), not being sexually active (28.8%; n=149), the absence of HPV vaccine in the national immunization schedule (23.9%; n=124), not considering themselves at risk (22.0%; n=114), not being reimbursed for the cost (8.7%; n=45), the vaccine being too expensive (4.4%; n=23), and fear of the side effects of the vaccine (2.5%; n=13). Sources mentioned for knowledge about HPV and the vaccine were: medical school (66.4%; n=344), Internet (32.6%; n=169), medical professionals outside of school (12.5%; n=65), friends (11.0%; n=57), and family (5.0%; n=26). 17.2% (n=89) reported that they knew nothing about this topic.

The mean score of students for HPV Knowledge Scale was 14.9±9.3 (min:0-max:30). The mean scores of the sub-dimensions "General HPV Knowledge", "Knowledge About HPV Screening Tests", "General Knowledge About HPV Vaccine" and "Knowledge About Current HPV Vaccination Program" were 8.9±5.0 (min:0-max:16), 2.2±1.9 (min:0-max:6), 2.9±2.3 (min:0-max:7) and 0.7±0.9 (min:0-max:4) respectively.

The comparison of the scores obtained by the students on HPV Knowledge Scale and its sub-dimensions with different variables is given in **Table 3**. There was

a significant difference between female gender, sexual activity status, studying in a clinical class, talking easily about sexuality in the family, and the mean score of the scale ( $p < 0.05$ ). Both the total score and the scale sub-dimension scores of the students whose information source about HPV was medical school and medical professionals outside of school were higher ( $p < 0.05$ ) (**Table 4**). When the mean scores of the scale and its sub-dimensions were compared by period, there were significant differences between them ( $p < 0.001$  for each dimension) (**Figure 1**).

## DISCUSSION

HPV vaccination is recommended for both sexes between the ages of 9-26 years (7). University-aged adolescents may be vaccinated as an age group. Educating university students about HPV is an opportunity that should not be missed. In this article, we aimed to investigate the knowledge and attitudes of medical students, who are expected to be role models for both society and their fellow students, about HPV and the HPV vaccine.

Although the number of vaccinated students was quite small, most medical students indicated that they acquired their knowledge about HPV and the vaccine in medical school. Students' scale scores were higher in some studies that used the same scale and lower in



**Table 3. Comparison of students' scores on HPV Knowledge Scale and its sub-dimensions with different variables**

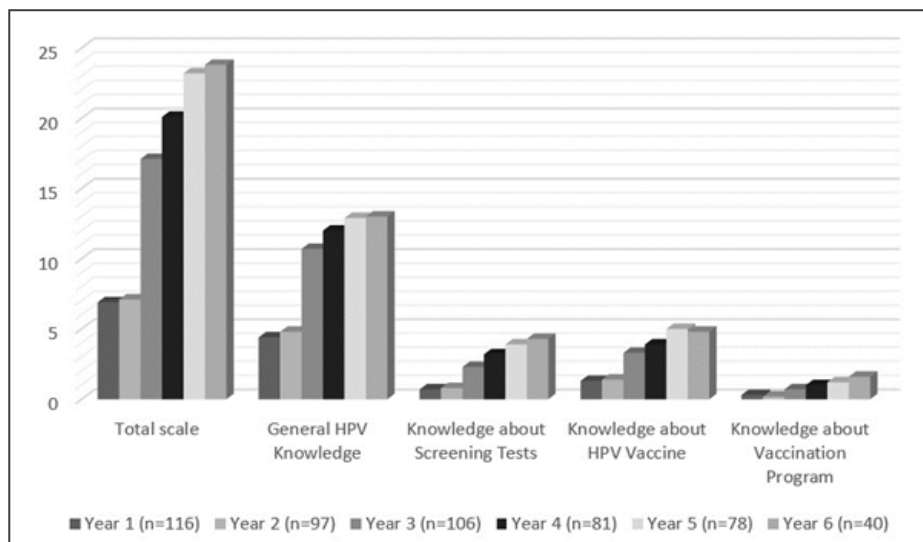
	Total scale	p value	General HPV Knowledge	p-value	Screening Tests Knowledge	p-value	HPV Vaccine Knowledge	p-value	Vaccination Program Knowledge	p-value
<b>Gender*</b>										
Female	16.0±8.8	<b>0.004</b>	9.4±4.7	<b>0.034</b>	2.4±2.0	<b>0.001</b>	3.2±2.2	<b>0.001</b>	0.7±0.9	0.765
Male	13.3±9.7		8.2±5.5		1.8±1.9		2.5±2.4		0.7±0.9	
<b>Medical school year (by period)*</b>										
Preclinical	10.4±8.4	<b>&lt;0.001</b>	6.6±5.0	<b>&lt;0.001</b>	1.2±1.6	<b>&lt;0.001</b>	2.0±2.1	<b>&lt;0.001</b>	0.4±0.8	<b>&lt;0.001</b>
Clinical	22.1±5.3		12.6±2.3		3.7±1.5		4.5±1.8		1.2±0.9	
<b>Hearing status about cervical cancer*</b>										
Heard	16.8 ± 8.4	<b>&lt;0.001</b>	10.1±4.3	<b>&lt;0.001</b>	2.5±1.9	<b>&lt;0.001</b>	3.4±2.2	<b>&lt;0.001</b>	0.8±0.9	<b>&lt;0.001</b>
Unheard	4.3 ± 6.6		2.7±4.1		0.6±1.3		0.7±1.5		0.2±0.9	
<b>Family history of cervical cancer*</b>										
Yes	17.7 ± 11.2	0.216	10.1±6.1	0.328	3.0±2.0	0.113	3.6±2.5	0.238	0.8±0.8	0.460
No	14.8 ± 9.2		8.9±5.0		2.2±1.9		2.9±2.3		0.7±0.9	
<b>Sexual activity status †</b>										
Not active	14.8 ± 9.2	<b>&lt;0.001<sup>a,b,c</sup></b>	9.0±5.1	<b>&lt;0.001<sup>a,b,c</sup></b>	2.1±1.9	<b>&lt;0.001<sup>a,c</sup></b>	2.9±2.3	<b>&lt;0.001<sup>a,b,c</sup></b>	0.7±0.9	<b>0.003<sup>c</sup></b>
Active	19.8 ± 7.5		11.0±3.2		3.2±1.9		4.4±2.2		1.0±0.9	
I would not like to answer	10.5 ± 9.4		6.5±5.4		1.7±2.2		1.8±2.4		0.4±0.8	
<b>Talking easily about sexuality in the family ‡</b>										
Unspeaking	14.6 ± 9.9	<b>0.027<sup>d,e,f</sup></b>	8.8±5.2	<b>0.004<sup>d,e,f,g</sup></b>	2.2±2.1	0.085	2.9±2.4	0.603	0.6±0.9	0.059
Unspeaking	14.6 ± 8.3		8.9±4.6		1.9±1.6		2.9±2.0		0.7±1.0	
Partially	14.9 ± 9.6		8.8±5.1		2.4±2.0		3.0±2.5		0.6±0.8	
Speaking	13.0 ± 9.0		7.9±5.4		1.7±1.6		2.7±2.2		0.5±0.7	
Easily Speaking	20.1 ± 7.3		12.3±3.1		2.8±1.8		3.6±2.5		1.2±0.9	
<b>Mother's education level*</b>										
High school and below	14.9±9.1	0.876	8.9±4.9	0.830	2.2±2.0	0.658	3.0±2.3	0.909	0.6±0.9	0.382
University and above	14.8±9.7		8.8±5.4		2.1±1.9		2.9±2.5		0.7±0.9	
<b>Father's education level*</b>										
High school and below	14.0±8.9	0.082	8.5±4.8	0.131	1.9±1.9	<b>0.014</b>	2.8±2.2	0.121	0.7±0.9	0.971
University and above	15.5±9.6		9.2±5.2		2.4±1.9		3.1±2.4		0.7±0.9	

Year 1,2,3 presented as *Preclinical* and Year 4,5,6 presented as *Clinical*

\* Independent samples T-test

† One Way ANOVA Test, Bonferroni Post-hoc analysis, a: not active and active, b: not active and I would not like to answer, c: I would not like to answer and active,

‡ One Way ANOVA Test, Bonferroni Post-hoc analysis, d: absolutely unspeaking and easily speaking, e: unspeaking and easily speaking, f: speaking and easily speaking, g: partially and easily speaking



**Figure 1.** Comparison of mean scores of HPV Knowledge Scale and its sub-dimensions by period

**Table 4. Comparison of students' scores on HPV Knowledge Scale and source of knowledge about HPV and the vaccine**

	Total scale	p-value	General HPV Knowledge	p-value	Screening Tests Knowledge	p-value	HPV Vaccine Knowledge	p-value	Vaccination Program Knowledge	p-value
<b>Medical school</b>										
Yes	19.1±6.9	<b>&lt;0.001</b>	11.3±3.2	<b>&lt;0.001</b>	2.9±1.8	<b>&lt;0.001</b>	3.8±2.0	<b>&lt;0.001</b>	0.9±0.9	<b>&lt;0.001</b>
No	6.5±7.6		4.2±4.7		0.8±1.5		1.2±1.8		0.2±0.7	
<b>Internet</b>										
Yes	15.5±8.3	0.256	9.7±4.4	<b>0.008</b>	1.8±1.8	<b>0.006</b>	3.1±2.3	0.194	0.7±0.9	0.798
No	14.5±9.7		8.5±5.3		2.3±2.0		2.8±2.3		0.7±0.9	
<b>Medical professionals outside of school</b>										
Yes	21.0±6.3	<b>&lt;0.001</b>	12.3±3.3	<b>&lt;0.001</b>	3.5±1.7	<b>&lt;0.001</b>	4.1±2.0	<b>&lt;0.001</b>	1.0±1.0	<b>0.004</b>
No	14.0±9.3		8.4±5.1		2.0±1.9		2.8±2.3		0.6±0.9	
<b>Friends</b>										
Yes	15.4±8.5	0.636	9.4±4.8	0.436	2.0±1.8	0.401	3.0±2.2	0.838	0.9±1.0	0.084
No	14.8±9.4		8.8±5.1		2.2±1.9		2.9±2.4		0.6±0.9	
<b>Family</b>										
Yes	14.2±8.7	0.723	8.2±4.7	0.479	2.1±1.9	0.850	2.8±2.6	0.746	1.0±1.0	0.131
No	14.9±9.3		8.9±5.1		2.2±1.9		3.0±2.3		0.7±0.9	

Independent samples T-test was used

others (10,11, 16,27). The mean scores of students in the present study were lower than in studies conducted with medical personnel in New Zealand and university students in the USA (10, 27). Our study participants also had higher knowledge scores than nursing students who participated in a study conducted in Turkey and the male medical students who participated in the survey conducted in Saudi Arabia (11,16). We found that being female, studying clinical sciences, being sexually active, and talking easily about sexuality in the family influenced students' HPV knowledge.

Similarly, Farsi et al. reported that studying clinical sciences significantly increased medical students' knowledge (16). Villanueva et al. concluded in their study of female nursing students that increasing age, years of schooling, better financial status, and sexual activity significantly increased HPV knowledge (12). In the study by Albright et al. high levels of health literacy and HPV knowledge were positively correlated (10). In Aslan et al.'s study of nursing students, which is similar to our data, female gender and increasing years of schooling significantly increased HPV knowledge scores (11).

Studies conducted at universities in the United States found HPV vaccination rates of 44-47% in females and 11-16% in males (10,13). Villanueva et al. in Spain reported a vaccination rate of 73% among nursing students (12). In various studies conducted with nursing and medical students in Turkey, vaccination rates ranged from 1.3% to 2.8% (8,9,11,14,15). The HPV vaccination rate among male medical students in Saudi Arabia was 9% (16). In our study, only one of the male students reported having been vaccinated; he was

also a foreign national. It is well known in the literature that knowledge about HPV, vaccination campaigns and physician recommendations influence vaccination (13,16-27). In Turkey, the HPV vaccine is not included in the vaccination program. Pediatric associations recommend it, but although the rate of pediatricians recommending vaccination is high, especially in girls, they have reservations due to cost and family concerns (28).

In our survey, the highest rate of sources of HPV knowledge acquisition was medical school. However, the rate of those who reported obtaining their knowledge from school was not high enough (66%). For example, in Farsi's study (16), the rate of those who obtained their knowledge from school was 90%; in Emre et al. 's study (8), this rate was 75%. Moreover, knowledge of cervical cancer prevention measures included in National Core Medical Education Program is a minimum competency expected of school leavers (20). However, the HPV knowledge rate found in our study was quite low compared to other studies. Therefore, efforts should be made to increase the knowledge of students, especially females, about HPV and the HPV vaccine through courses, various committees, and campaigns that should be included in the educational program. The most common reasons for female students in the current study for not getting vaccinated were: low knowledge of HPV, not being sexually active, the absence of the HPV vaccine in the national immunization schedule, and not considering themselves at risk. The study results of Farsi et al. were consistent with ours, and they found the following similar reasons: not needing vaccination, not being sexually active, and having little knowledge about HPV (16). In the study of Emre et al. students also thought that

they were not at risk and stated that they did not get vaccinated against HPV because they did not have enough knowledge and found the vaccine expensive (8). In our study, the high cost of the vaccine ranked last among the reasons for non-vaccination. We can interpret this as a lack of knowledge among the students. The fee for three doses of the HPV vaccine is approximately equivalent to one month's salary of a minimum wage worker in our country conditions (29). This cost is too high for university students to afford. In the study by Çeşmeci *et al.* among intern doctors, 42% of students reported that they did not get vaccinated because the vaccine was too expensive (23). The most hesitant factor of pediatricians in recommending the vaccine to families is the cost of the vaccine (28). When we compare our data with other studies from the same country, the sexual activity rate of college students is relatively low compared to their peers (30-32). This confirms that our study participants are also at low risk of contracting sexually transmitted diseases, with HPV vaccination ideally administered before first sexual intercourse (33).

As a result, a moderate level of knowledge was determined in a group expected to have high health literacy. The frequency of getting vaccinated against HPV was found to be relatively low. Factors that influenced vaccination were lack of knowledge about the vaccine and that the vaccine was not included in the vaccination schedule. The most common source of vaccination knowledge was school, but the percentage of those who obtained their knowledge from school was also low. Medical students are the physicians of the future and a group who are role models for their peers and pioneers in health education. Improving the knowledge of these students can indirectly affect many people (peers, family, relatives, etc.). Students' knowledge and attitudes can be improved through additional programs in the medical curriculum and outside of school. For example, HPV vaccine can be included in the scope of reimbursement or regular vaccination campaigns can be organized where students can get vaccinated and with the help of sponsors, students can be provided with the vaccine.

There are some limitations of the study. Since specific and sensitive topics were asked in the survey, the research was conducted online so that the participants could answer more easily. However, there may still be students who do not feel comfortable answering a survey on this topic. These students may not have chosen to participate in the research. They may also have attended and given answers that they thought were socioculturally acceptable. The cross-sectional nature of the study may make it difficult to establish a causal link.

In addition, our research results are valid for the students of this faculty and cannot be generalized to the students of other faculties with different socio-cultural structures in different geographies of Turkey.

**Ethical approval:** Ethics committee approval for the study was obtained from Ethics Committee for non-interventional clinical research from Sivas Cumhuriyet University (approval date/number: 15/01/2020-01/39). During the study, the Declaration of Helsinki's principles were observed.

**Authors' contribution:** The authors declare that they have contributed equally to the study.

**Funding:** The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

**Conflicts of interest:** The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

**Consent to participate:** Information about the study was provided on the platform at the beginning of the study. Informed consent was obtained from participants on the pre-survey page. Permission to use the scale in our survey was obtained from Demir F. via email. The research abstract has been presented as an oral presentation in 9. International Trakya Family Medicine Congress, Turkey (March 2020) and published in Congress Book.

## REFERENCES

1. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology* 2013;445(1-2):21-34.
2. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ *et al.* Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16086.
3. St Laurent J, Lockett R, Feldman S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(5):493-506.
4. T.C. Ministry of Health. Turkey cancer statistics 2017. Ankara: Ministry of Health Publishing; 2021.
5. WHO. International agency for research on cancer. Global cancer statistics. 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf> Accessed 17 August 2021.
6. Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Prac & Res Clin Obst and Gyn*. 2018;47(3):42-58.
7. Dikbaş L. Human papilloma virus vaccines: Current controversies. *Duzce Med Jour* 2017;19(3):81-5.
8. Emre N, Özşahin A, Edirne T. Pamukkale University Medical Faculty students' knowledge level of human papilloma virus infection and vaccine. *Euras J Fam Med* 2020;9(1):42-50.
9. Özşaran Z, Demirci S, Aras AB. Tıp fakültesi öğrencileri arasında HPV aşısı bilgi düzeyini değerlendiren anket çalışması. *Türk Ji Onkol Derg* 2011;14(2):40-4.

10. Albright AE, Allen RS. HPV misconceptions among college students: The role of health literacy. *J Com Health* 2018;43(6):1192-1200.
11. Aslan G, Bakan AB. Identification of the knowledge level of students receiving health education about the human papilloma virus, screening tests, and human papilloma virus vaccination. *J Com Health* 2021;46(2):428-33.
12. Villanueva S, Mosteiro-Miguéns DG, Domínguez-Martís EM, López-Ares D, Novío S. Knowledge, attitudes, and intentions towards human papillomavirus vaccination among nursing students in Spain. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:4507.
13. Barnard M, George P, Perryman ML, Wolff LA. Human papillomavirus (HPV) vaccine knowledge, attitudes, and uptake in college students: Implications from the Precaution Adoption Process Model. *PLoS One* 2017;12(8):e0182266.
14. Dönmez S, Öztürk R, Kısa S, Karaoz Weller B, Zeyneloğlu S. Knowledge and perception of female nursing students about human papillomavirus (HPV), cervical cancer, and attitudes toward HPV vaccination. *J Am Coll Health* 2019;67(5):410-7.
15. Bal Yılmaz H, Koniak Griffin D. Knowledge, behaviors, and attitudes about human papilloma virus among nursing students in Izmir, Turkey. *J Canc Educ* 2018;33:814-20.
16. Farsi NJ, Baharoonb AH, Jiffri AE, Marzoukic HZ, Merdada MA, Merdada LA. Human papillomavirus knowledge and vaccine acceptability among male medical students in Saudi Arabia. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(7):1968-74.
17. Dodd RH, McCaffery KJ, Marlow LAV, et al. Knowledge of human papillomavirus (HPV) testing in the USA, the UK and Australia: an international survey. *Sexual Transm Infect.* 2014;90:201-7.
18. Nur Eke R, Atsız Sezik H, Öze M. Are female doctors aware of cervical cancer? *Anatol Jour Med* 2016;26(1):53-7.
19. Medical Faculty - National Core Curriculum. *Tıp Eğitimi Dönüşümü* 2020;19(57-1):1-146.
20. Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10 to 15-year-old adolescents. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:820-2.
21. Erdem HA, Işıkgöz Taşbakan M, Şanlıdağ G, Kanpak EC, Pulukçu H. We Get vaccinated, but do we really know why?: Evaluation of knowledge on HPV infection and vaccination in medical school students with HPV vaccine. *FLORA* 2020;25(1):62-8.
22. Daniel CL, McLendon L, Green CL, Anderson KJ, Pierce JY, Perkins A et al. HPV and HPV vaccination knowledge and attitudes among medical students in Alabama. *Jour of Can Edu* 2021;36:168-77.
23. Çeşmeci Y, Köylü B, Sulaiman J, Sancak E, Şenel S, Baki HE et al. HPV infection and HPV vaccine through the eyes of interns. *Türk Jin Onkol Derg* 2015;18(3):85-92.
24. Waller J, Ostini R, Marlow LA, McCaffery K, Zimet G. Validation of a measure of knowledge about human papillomavirus (HPV) using item response theory and classical test theory. *Prev Med* 2013;56(1):35-40.
25. Demir F. Human papilloma virüsü (HPV) bilgi ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi*; 2019.
26. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics.* (sixth ed.) Boston: Pearson, 2013.
27. Sherman SM, Bartholomew K, Denison HJ, Patel H, Moss EL, Douwes J et al. Knowledge, attitudes and awareness of the human papillomavirus among health professionals in New Zealand. *PLoS One* 2018;13:e0197648.
28. Yıldırım M, Düzovalı Ö, Kanık A, Kırık Ö. Knowledge and Attitudes of The Pediatricians in Turkey Regarding Human Papillomavirus (HPV) Vaccine. *J Pediatr Inf* 2009;3:62-8.
29. Turkey drug depot price list. <https://www.selcukecz.com.tr/sayfa/ilac-fiyat-ve-barkod-arama/ilac-ve-barkod-arama?barcode=&firma=0&ilacname=gardasil&kdv=0&gun=01&ay=01&yil=2018> Accessed 18 August 2021.
30. Aras S, Orcin E, Ozan S, Semin S. Sexual behaviours and contraception among university students in Turkey. *Jour of Bio Sci* 2007;39(1):121.
31. Yaşan A, Essizoglu A, Yildirim EA. Predictor factors associated with premarital sexual behaviors among university students in an Islamic culture. *Inter Jour of Sexual Health* 2009;21(3):145-52.
32. Topçu S, Ulukol B, Emüler DS, Topçu HO, Ceyhun Peker G, Dökmeci F et al. Awareness of human papillomavirus and acceptability of human papillomavirus vaccine: a survey of Turkish university students. *J Clin Anal Med* 2017;8(suppl 4):292-5.
33. Özçelik S, Kılıç FA. Human papillomavirus vaccination: review of the current evidence. *Mucosa* 2019;2(4):8

# Levels of Serum and Urine Catecholaminergic and Apelinergic System Members in Acute Ischemic Stroke Patients

## *Akut İskemik İnme Hastalarında Serum ve İdrar Katekolaminerjik ve Apelinergic Sistem Üyelerinin Düzeyleri*

Ozlem GULER<sup>1</sup>, Cemile Buket TUGAN YILDIZ<sup>2</sup>, Hakan HAKKOYMAZ<sup>1</sup>, Suleyman AYDIN<sup>3</sup>, Meltem YARDIM<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Department of Emergency Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Department of Neurology, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>3</sup> Fırat University Faculty of Medicine Department of Biochemistry, Kahramanmaraş, Turkey

### Özet

**Amaç:** Akut iskemik inmeli hastalarda ve sağlıklı kontrollerde katekolaminerjik sistem üyeleri renalaz, serebellin ve bunların substratları epinefrin, norepinefrin ve dopamin ile apelinergic sistem üyeleri apelin, elabela ve nitrik oksit düzeylerinin kan ve idrarda karşılaştırılması.

**Gereç ve Yöntemler:** Akut iskemik inmeli 42 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 42 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Kan ve idrar örnekleri akut inme klinik belirtilerinin başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde eş zamanlı olarak toplandı ve ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü.

**Bulgular:** İskemik inme ve kontrol gruplarında serum ve idrar serebellin, renalaz, epinefrin, norepinefrin, dopamin, apelin, elabela ve nitrik oksit düzeyleri benzerdi ( $P>0.05$ ). Hem inmeli hastalarda hem de kontrollerde serum ve idrarda renalaz, serebellin ve katekolamin düzeyleri arasında güçlü korelasyonlar bulundu ( $p<0.001$ ). İki grupta da serum ve idrarda apelin, elabela ve NO düzeyleri arasında güçlü korelasyonlar vardı ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** İskemik inmenin akut fazında serum ve idrar serebellin, renalaz, epinefrin, norepinefrin, dopamin, apelin, elabela ve nitrik oksit düzeyleri önemli ölçüde değişmemektedir. Renalaz, serebellin ve katekolaminler arasındaki güçlü korelasyonlar, bu maddelerin sağlıklı bireylerde ve iskemik inmeli hastalarda birlikte hareket ettiğini vurgulamaktadır. Benzer şekilde, apelin, elabela ve NO arasındaki güçlü korelasyonlar, bu ajanların sağlıklı kişilerde ve iskemik inmeli hastalarda birlikte hareket ettiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Apelin, Dopamine, Elabela, Epinefrin, İskemik inme, Nitrik oksit, Norepinefrin, Renalaz, Serebellin

### Abstract

**Objective:** To compare levels of catecholaminergic system members, renalase, cerebellin, and their substrates, epinephrine, norepinephrine, and dopamine, and apelinergic system members, apelin, elabela, and nitric oxide in the blood and urine of patients with acute ischemic stroke and healthy controls.

**Materials and Methods:** 42 patients with acute ischemic stroke and 42 age and sex-matched healthy controls were included in the study. Blood and urine samples were collected simultaneously and within the first 24 hours after the onset of acute stroke clinical manifestations and were measured using an ELISA method.

**Results:** The levels of serum and urine cerebellin, renalase, epinephrine, norepinephrine, dopamine, apelin, elabela, and nitric oxide were similar in ischemic stroke and in control groups ( $P>0.05$ ). Strong correlations were found between renalase, cerebellin, and catecholamine levels in serum and urine ( $p<0.001$ ) both in stroke patients and controls. There were also strong correlations between apelin, elabela, and NO levels in serum and urine ( $p<0.001$ ) in the two groups.

**Conclusion:** Serum and urine cerebellin, renalase, epinephrine, norepinephrine, dopamine, apelin, elabela, and nitric oxide levels do not significantly change in the acute phase of ischemic stroke. Strong correlations among renalase, cerebellin, and catecholamines emphasize that these substances act together in healthy individuals and ischemic stroke patients. Similarly, strong correlations between apelin, elabela, and NO indicate that these agents act together in healthy subjects and patients with ischemic stroke.

**Keywords:** Apelin, Dopamine, Elabela, Epinephrine, Ischemic stroke, Nitric oxide, Norepinephrine, Renalase, Cerebellin

**Correspondence:** Ozlem GULER, Kahramanmaraş Sütçü İmam University School of Medicine Department of Emergency Medicine Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Rektörlüğü Avşar Mah. Batı Çevreyolu Blv. No: 251/A 46040 Onikişubat/Kahramanmaraş

**Phone:** +90533 771 4080 **e-mail:** ozlemguler81@yahoo.com

**ORCID No (Respectively):** 0000-0002-1444-7730, 0000-0001-6783-2336, 0000-0002-8568-8283, 0000-0001-6162-3250, 0000-0002-0348-6312

**Submission date:** 31.08.2022

**Acceptance date:** 04.10.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1168625

## INTRODUCTION

Stroke is the second leading cause of death in the world and an important cause of disability. The incidence of stroke increases with prolonged human life. In general, stroke is divided into two types ischemic and hemorrhagic stroke. Ischemic stroke accounts for 80-85% of all strokes and hemorrhagic stroke accounts for 15-20%. Stroke is divided into stages according to the duration of the current clinic. It is called hyperacute between 0-6 hours after the onset of the event, late hyperacute between 6-24 hours, acute between 24 hours and 7 days, subacute between 1-3 weeks, and chronic phase after 3 weeks (1). Today, 3-4% of health expenditures in western countries constitute stroke-related treatment (2).

Currently, acute treatment in ischemic stroke targets reperfusion of brain tissue. Thrombolytic drugs and/or endovascular intervention are applied for this purpose. However, only 25% of patients with ischemic stroke are eligible for medical thrombolysis and 10-12% for endovascular treatment (3). Therefore, there is a demanding need to further explore the underlying pathophysiologic mechanisms of ischemic stroke in order to develop novel treatments. The current approach to ischemic stroke focuses on seeking new treatment and improving rehabilitation in patients (4). The main goals of new treatment strategies are to protect neurons in the ischemic penumbra area, prevent further cell damage during reperfusion, to regulate local inflammatory response to ischemia (5).

Mechanisms to respond to stressors in humans and animals are important for living and protection from hazards. Dopamine, norepinephrine, and epinephrine are catecholamines that are rapidly released into the blood circulation in response to sympathetic activation and have stimulating effects on the cardiovascular system and energy-producing systems (6). Catecholamines play a key role in regulating many physiological processes and are found to be associated with a constantly expanding range of neurological, psychiatric, endocrine, and cardiovascular disorders (7). Cerebellin is derived from precerebellin and has neuromodulatory functions such as maintaining synaptic structures and modulating their functions (8). Previously cerebellin genes were thought to be exclusively expressed in the brain. However, it has been determined that cerebellin is secreted from the adrenal gland, neuroendocrine system, and pancreas (8-10). Cerebellin mRNA was shown to be expressed in the tumor tissues of pheochromocytoma, cortisol-producing adrenocortical adenoma, ganglioneuroblastoma, and neuroblastoma (11). Cerebellin has a stimulating effect on the secretion of aldosterone, cortisol, and catecholamine from the adrenal glands (12). Renalase is a flavin adenine dinucleotide (FAD) dependent monoamine oxidase enzyme originating mainly from renal tissues that directly degrades circulating catecholamines, (noradrenaline, adrenaline,

and dopamine) (13). Although renalase is predominantly expressed in the kidney, it was also detected in other tissues such as the skeletal muscle, cardiac muscle, blood, liver, and brain. In addition to the metabolization of catecholamines, anti-apoptotic and anti-inflammatory, cell survival, and protective effects of renalase were reported (14).

The apelinergic pathway is of interest as a potential therapeutic target for cardiovascular and metabolic disorders. The Apelin/APJ system is involved in a wide range of biological functions. Apelin was found to be secreted in the lung, stomach, skeletal muscle, adrenal gland, intestine, kidney, and central nervous system (15). Until recently, apelin was thought to be the sole ligand for the apelinergic pathway. However, a novel peptide, Elabela (Apela), which acts via the apelinergic pathway, has been identified. Various roles of Elabela in the cardiovascular system, fluid balance, metabolism, diabetes, and preeclampsia have been identified (16).

There are studies about renalase and apelin in patients with ischemic stroke in the literature. However, there are no studies comparing elabela and cerebellin levels in patients with ischemic stroke and healthy subjects. In this study, we aimed to compare renalase, cerebellin, and their substrates epinephrine, norepinephrine, and dopamine in the blood and urine of patients with acute ischemic stroke and healthy individuals, which we think may have roles in the pathophysiology of ischemic stroke. In addition, we aimed to compare the levels of apelinergic system members apelin, elabela and nitric oxide in the blood and urine of patients with acute ischemic stroke and healthy individuals. Thus, we aimed to provide a broad perspective for understanding the pathophysiology of acute ischemic stroke.

## MATERIALS AND METHODS

The study group consisted of patients with acute ischemic stroke who applied to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Emergency Medicine Clinic. The diagnosis of acute ischemic stroke was confirmed by the neurologist with cranial CT and/or MRI consistent with clinical findings. 42 patients with acute ischemic stroke and 42 age and sex-matched healthy controls were included in the study. Inclusion criteria were: 1) patients with acute ischemic stroke clinic within 24 hours of symptom onset 2) aged older than 18 years old 3) first stroke attack. Patients with hemorrhagic stroke, brain tumors, chronic inflammation, chronic renal failure, increased creatinine levels, and trauma were excluded. Blood and urine samples were collected simultaneously and within the first 24 hours after the onset of acute stroke clinical manifestations. Serum and urine samples were centrifuged at 4000 g for 10 minutes and stored at -80 °C until required for analysis.

## Biochemical Analysis

Serum and urine cerebellin, renalase, epinephrine, norepinephrine, dopamine, apelin, elabela and nitric oxide were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay method according to the manufacturer's protocol (17). All of the kits used in this study were supplied from Sunred Biological Technology (Shanghai, CHINA). The catalog numbers, intra-assay coefficient of variances (CV), inter-assay CVs, detection ranges, and sensitivities of the kits used were presented in **Table 1**.

## Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS ver.20) and P values of <0.05 were considered statistically significant. Previously, the suitability of the data for normal distribution was evaluated by Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilk tests. Independent samples t-test was used to compare normally distributed parameters and Mann Whitney-U test was used to compare non-normally distributed parameters. Pearson correlation analysis was used to compare normally distributed parameters and Spearman correlation analysis was used to compare non-normally distributed parameters for correlations.

Our study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Clinical Trials Ethics Committee (decision date: 03.01.2018 and number: 2018.01.01). Informed consent was obtained from the patients or their relatives when cooperation was not provided.

## RESULTS

The ages of patients with ischemic stroke and control subjects were similar ( $p = 0.357$ ). The mean age was

$69.37 \pm 13.37$  (35-91) in the stroke group and  $66.70 \pm 12.87$  (35-89) in the control group. The sexes of the participants were similar in both groups ( $p = 0.818$ ). There were 15 females, 27 males in the stroke group, and 14 females and 28 males in the control group. Systolic blood pressure was higher in the stroke group ( $p < 0.001$ ). The mean systolic blood pressure was  $155.56 \pm 3.04$  mmHg (100-216) in the stroke group and  $121.26 \pm 9.57$  mmHg (100-130) in the control group. Mean diastolic blood pressure was higher in the stroke group than in the control group, but the difference was statistically insignificant ( $P = 0.056$ ). Mean diastolic blood pressure was  $82.41 \pm 19.86$  mmHg (50-170) in the stroke group and  $74.37 \pm 6.29$  mmHg (60-80) in the control group. Other clinical parameters and comparison results of the stroke patients and controls were given in **Table 2**. Serum cerebellin, renalase, epinephrine, norepinephrine, dopamine, apelin, elabela, nitric oxide levels, and comparison results between the groups were given in **Table 3**. The levels of serum cerebellin, renalase, epinephrine, norepinephrine, dopamine, apelin, elabela, and nitric oxide were similar in patients with ischemic stroke and the controls ( $P > 0.05$ ). Urine cerebellin, renalase, epinephrine, norepinephrine, dopamine, apelin, elabela, nitric oxide levels in stroke patients and controls and comparison results of these parameters between groups were presented in **Table 4**. There was no difference in terms of urine cerebellin, renalase, epinephrine, norepinephrine, dopamine apelin, elabela, and nitric oxide levels between stroke patients and control subjects ( $p > 0.05$ ). Strong correlations were found between renalase, cerebellin, and catecholamine levels in serum and urine ( $p < 0.001$ ). The correlation analysis results between renalase, cerebellin, and catecholamines were given in **Table 5**. There were also strong correlations between apelin, elabela, and NO levels in serum and urine ( $p < 0.001$ ). The correlation analysis results among apelin, elabela, and NO levels were given in **Table 6**.

**Table 1.** The catalog numbers, intra-assay coefficient of variances (CV), inter-assay CV, detection ranges, and sensitivities of the kits.

Kit Name	Catalog Number	Intra assay CV	Inter-assay CV	Detection Range	Sensitivity
Human Cerebellin-1	201-12-3438	<9%	<10%	10ng/L-1500 ng/L	8.625 ng/L
Human Renalase (MAO-C)	201-12-5282	<10%	<12%	3ng/ml-600ng/ml	2.006 ng/ml
Human Epinephrine	201-12-1039	<10%	<12%	0.3ng/ml-60ng/ml	0.218 ng/ml
Human Norepinephrine	201-12-0987	<10%	<12%	10ng/L-300ng/L	8.662ng/L
Human Dopamine	201-12-1302	<10%	<12%	8nmol/L-2000nmol/L	7.043 nmol/L
Human Apelin	201-12-2015	<10%	<12%	1ng/L-200ng/L	0.756 ng/L
Human Elabela	201-12-7693	<9%	<10%	15ng/L-3000ng/L	12.625 ng/L
Human Nitric Oxide	201-12-1511	<10%	<12%	4µmol/L-600µmol/L	2.052 µmol/L

**Table 2. Clinical parameters and comparison results of the patient and control groups.**

	<b>Ischemic Stroke</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
WBC (x10 <sup>3</sup> cells/mcL)	9.58±3.55 (4.37-24.30)	8.17±2.61 (3.44-16.55)	0.062
NEU (x10 <sup>3</sup> cells/mcL)	6.55±3.18 (2.31-20.11)	5.59±3.56 (1.44-18.90)	0.064
Lymphocyte (x10 <sup>3</sup> cells/mcL)	2.07±1.01 (0.44-5.87)	2.31±0.63 (1.37-4.02)	0.064
Monocyte (x10 <sup>3</sup> cells/mcL)	0.74±3.69 (0.05-2.25)	0.63±0.26 (0.27-1.27)	0.145
Eosinophil (x10 <sup>3</sup> cells/mcL)	0.17±0.14 (0-0.72)	0.20±0.14 (0.14-0.67)	0.185
Basophil (x10 <sup>3</sup> cells/mcL)	0.03±0.18 (0.01-0.08)	0.04±0.016 (0.01-0.06)	<b>0.026</b>
RBC (x10 <sup>6</sup> cells/mcL)	4.85±0.72 (3.58-6.84)	4.64±1.14 (0.43-5.77)	0.804
HB (g/dL)	13.18±1.98 (8.40-17.60)	13.64±1.91 (8.90-17.50)	0.355
HCT (%)	40.02±5.20 (27.00-51.60)	40.65±5.18 (24.30-51.40)	0.627
MCV (fL)	83.03±6.67 (63.30-92.10)	85.79±8.68 (70.30-114.00)	0.424
RDW (%)	43.35±6.06 (35.20-70.70)	41.71±11.33 (11.30-66.20)	0.916
PLT (x10 <sup>5</sup> cells/mcL)	271.02±94.78 (148-629)	244.52±93.73 (78.00-555)	0.496
PDW (%)	12.15±2.06 (9.10-17.20)	12.18±1.94 (9.00-17.10)	0.957
MPV (fL)	10.26±0.93 (8.60-12.50)	10.37±0.99 (8.80-12.20)	0.634
Total Protein (g/dL)	6.68±0.64 (4.60-7.80)	7.11±0.40 (6.50-8.15)	<b>0.006</b>
Albumin (g/dL)	4.00±0.35 (2.90-4.80)	4.17±0.21 (3.80-4.52)	<b>0.029</b>
Clor (mEq/L)	104.78±3.98 (96-116)	105.24±2.11 (103-108)	0.802
Calcium (mg/dL)	9.00±0.50 (7.60-10.30)	9.40±0.46 (8.60-10.60)	<b>0.004</b>
Potassium (mEq/L)	4.45±0.66 (3.40-7.40)	4.42±0.36 (3.80-5.20)	0.598
BUN (mg/dL)	17,90±5.61 (10-38)	14.33±2.61 (10-21)	<b>0.002</b>
AST (U/L)	27.11±9.78 (14-64)	24.71±6.67 (16.00-43.00)	0.313
ALT (U/L)	18.90±7.09 (9.00-40.00)	24.23±13.44 (11.00-61.00)	0.141
Sodium (mEq/L)	139.97±2.83.(134.00-145.00)	141.22±2.08 (137.00-146.00)	<b>0.029</b>
Glucose (mg/dL)	138.90±52.96 (64.00-317.00)	107.43±29.36 (67.00-199.00)	<b>0.002</b>
Creatinine (mg/dL)	0.88±0.20 (0.46-1.30)	0.79±0.22 (0.30-1.10)	0.063
LDH (U/L)	251.00±91.43 (159-595)	LDH 233.25±35.86 (201-233)	0.861
Cholesterol (mg/dL)	177.62±43.36 (94-276)	199.40±36.90 (162.20-236)	0.316
LDL (mg/dL)	109.97±38.23 (48.00-197.00)	103.80±32.19 (51.00-133.00)	0.966
Triglyceride (mg/dL)	134.97±51.28 (58.00-256.00)	148.60±92.37 (36.00-232.00)	0.689
HDL (mg/dL)	38.88±11.97 (23-74)	51.50±6.13 (43.00-56.00)	<b>0.032</b>
CRP (mg/L)	18.55±27,63 (3.13-121)	3.74±0.90 (3.02-6.14)	<b>0.042</b>

WBC: White Blood Cell, NEU: Neutrophil, RBC: Red Blood Cell, HB: Hemoglobin, HCT: Hematocrit, MCV: mean cell volume, RDW: Red cell distribution volume, PLT: Platelet, MPV: Mean platelet volume, BUN: Blood Urea Nitrogen, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, LDH: Lactate dehydrogenase, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, CRP: C reactive protein, p<0.05 statistically difference.



**Table 3. Serum cerebellin, renalase, epinephrine, norepinephrine, dopamine, apelin, elabela, nitric oxide, levels in ischemic stroke and control groups, and comparison results between groups.**

	<b>Ischemic Stroke</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
<b>Cerebellin (ng/L)</b>	253.13±165.42 (114.19-778.84)	252.29±148.93 (137.53-623.43)	0.775
<b>Renalase (ng/mL)</b>	115.57±202.80 (6.33-795.14)	103.77±178.00 (3.61-885.83)	0.847
<b>Epinephrine (ng/ml)</b>	10.97±25.71 (0.57-143.85)	17.48±39.17 (0.69-172)	0.312
<b>Norepinephrine (ng/L)</b>	389.10±901.49 (0-5144.62)	362.08±955.80 (0-4947.69)	0.241
<b>Dopamine (nmol/L)</b>	364.22±698.62 (3.13-3231.72)	424.67±860.96 (9.37-3378.75)	0.876
<b>Apelin (ng/L)</b>	54.72±102.83 (3.80-423.58)	36.53±68.95 (3.80-342.32)	0.403
<b>Elabela (ng/L)</b>	932.09±1598.79 (80-6307)	662.502±502 (85.71-5254.44)	0.439
<b>Nitric Oxide (µmol/L)</b>	29.39±46.83 (0-190.81)	26.87±41.74 (0-185.70)	0.696

p&lt;0.05 statistically difference.

**Table 4. Serum cerebellin, renalase, epinephrine, norepinephrine, dopamine, apelin, elabela, nitric oxide, levels in ischemic stroke and control groups, and comparison results between groups.**

	<b>Ischemic Stroke</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
<b>Cerebellin (ng/L)</b>	266.66±98.40 (124.03-608.77)	243.31±86.27 (141.13-486.84)	0.223
<b>Renalase (ng/mL)</b>	151.44±45.03 (81.13-335.53)	154.19±55.50 (82.26-326.84)	0.568
<b>Epinephrine (ng/ml)</b>	2.13±0.79 (0.93-4.19)	2.01±0.85 (0.63-4.13)	0.464
<b>Norepinephrine (ng/L)</b>	104.30±26.99 (63.08-173.85)	100.36±28.08 (52.31-170.77)	0.487
<b>Dopamine (nmol/L)</b>	453.96±138.07 (242.37-1022.31)	461.36±169.77 (245.95-995.22)	0.507
<b>Apelin (ng/L)</b>	4.07±3.12 (0.26-15.00)	3.60±3.50 (0.18-14.92)	0.256
<b>Elabela (ng/L)</b>	122.41±63.54 (40.50-300.00)	107.50±64.39 (22.50-302.06)	0.308
<b>Nitric Oxide (µmol/L)</b>	15.41±7.81 (4.74-40.09)	13.67±8.51 (2.47-40.82)	0.288

p&lt;0.05 statistically difference.

**Table 5. Results of correlation analysis among renalase, cerebellin, and catecholamines.**

Correlations	Serum Control	Serum Stroke	Urine Control	Urine Stroke
Cerebellin-Renalase	r=0.769, p<0.001	r=0.864, p<0.001	r=0.565, p<0.001	r=0.522, p<0.001
Cerebellin-Epinephrine	r=0.539, p<0.001	r=0.817, p<0.001	r=0.637, p<0.001	r=0.723, p<0.001
Cerebellin-Norepinephrine	r=0.661, p<0.001	r=0.761, p<0.001	r=0.658, p<0.001	r=0.728, p<0.001
Cerebellin-Dopamine	r=0.820, p<0.001	r=0.872, p<0.001	r=0.563, p<0.001	r=0.522, p<0.001
Renalase-Epinephrine	r=0.509, p=0.001	r=0.758, p<0.001	r=0.652, p<0.001	r=0.691, p<0.001
Renalase-Norepinephrine	r=0.605, p<0.001	r=0.693, p<0.001	r=0.657, p<0.001	r=0.693, p<0.001
Renalase-Dopamine	r=0.820, p<0.001	r=0.889, p<0.001	r=1.000, p<0.001	r=1.000, p<0.001
Epinephrine-Norepinephrine	r=0.689, p<0.001	r=0.946, p<0.001	r=0.995, p<0.001	r=0.999, p<0.001
Epinephrine-Dopamine	r=0.703, p<0.001	r=0.953, p<0.001	r=0.651, p<0.001	r=0.690, p<0.001
Norepinephrine-Dopamine	r=0.825, p<0.001	r=0.858, p<0.001	r=0.656, p<0.001	r=0.692, p<0.001

p<0.05 statistically difference.

**Table 6. Results of correlation analysis between apelin, elabela, and NO.**

Correlations	Serum Control	Serum Stroke	Urine Control	Urine Stroke
Apelin-Elabela	r=0.998, p<0.001	r=0.992, p<0.001	r=0.705, p<0.001	r=0.545, p<0.001
Apelin-No	r=0.725, p<0.001	r=0.653, p<0.001	r=0.715, p<0.001	r=0.582, p<0.001
Elabela-No	r=0.736, p<0.001	r=0.677, p<0.001	r=0.994, p<0.001	r=0.994, p<0.001

p<0.05 statistically difference.

## DISCUSSION

Oxygen and nutrient deficiencies caused by ischemic stroke cause complex pathophysiological events. Current acceptance is that acute ischemic stroke activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to eliminate ischemic status and increase circulating cortisol and catecholamine levels (18). Thus, systemic blood pressure increases, and urgent brain perfusion is tried to be increased (19). It has been reported that elevated plasma and urine cortisol and catecholamine levels are associated with high mortality and poor functional outcome in stroke patients (20,21). However, different results have been reported in more recent studies. Stress hormones have been reported to increase in large hemispheric strokes, on the other hand, moderate cortical infarcts have not been reported to affect the levels of stress hormones (22,23). Oto *et al.* (24) found no relationship between clinical outcomes and plasma catecholamines in patients with ischemic stroke. Also, there was no correlation between plasma catecholamine (epinephrine, norepinephrine) levels and proinflammatory cytokine concentration in this study. This may be due to the short half-life of catecholamines and pathological conditions such as emotional factors and heart failure, which affect the release of catecholamines (24). Renin-angiotensin-aldosterone system is also activated in patients with ischemic stroke. Activation of this system contributes to vasoconstriction and fluid

retention (25). However, the increment of blood pressure in patients with ischemic stroke usually tends to return to normal after 7 days in adults and after 2 days in young people. In addition, blood pressures tend to be higher in people with previous hypertension than in those without hypertension. These findings suggest that other sources, besides central autonomic systems, may contribute to the high blood pressure in stroke patients (19). Dopamine is the predominant catecholamine in the central nervous system and is associated with the management of motor functions, learning, consciousness, and immunity (26). Treatment with L-dopa, a precursor of dopamine, has improved motor abilities in patients with ischemic stroke (27,28). In an animal study it was found that large amounts of dopamine were released rapidly from the striatum to the environment after ischemia (29). Dopamine was determined to be decreased in ischemic stroke in another study (30). Like other catecholamines, dopamine has a very short plasma half-life. All these studies and the results of our study suggest that the release of catecholamines in acute ischemic stroke may be affected by many factors and that there is no continuous catecholamine release in this process.

Renalase is a FAD-dependent amine oxidase enzyme that metabolizes catecholamines in the bloodstream. Renalase's substrate preference has been reported as dopamine, epinephrine, and norepinephrine,

respectively (31). The level of renalase secreted into the blood is determined by renal function, renal perfusion, and circulating catecholamine levels (32). In patients with primary hypertension, serum renalase level was associated with elevated blood pressure (33). However, no association has been reported between plasma renalase level and blood pressure in healthy subjects (34). In elderly hypertensive patients, increased renalase levels were found to be associated with renal function and cardiovascular diseases rather than age effect (35). There are publications investigating the relationship between renalase and ischemic stroke. A relationship between single-nucleotide polymorphisms of the renalase gene and ischemic stroke was reported (36). Another study reported that renalase may be associated with stroke in hemodialysis patients. It has been suggested that the cause of the relationship may be due to increased sympathetic nervous system activation in these patients. Serum renalase levels were found to be lower in patients with ischemic stroke history than patients without stroke history in the same study. However, serum catecholamine levels were not measured in this study (37). Hennebry *et al.* found that renalase exists in the brain and peripheral nerves. The authors reported that renalase could potentially contribute to the regulation of monoamine neurotransmitters (38). Cerebellin is involved in the formation and function of synapses, and the regulation of motor and non-motor functions (39,40). The adrenocortical secretagogue activity of cerebellin is regulated in a paracrine manner with catecholamines that are locally released and affect the cortex (41). Cerebellin strongly stimulates catecholamine release by rat adrenal medulla through adenylyl-cyclase/PKA coupled receptors (42). There is only one publication in the literature about cerebellin and stroke. In a human study, cerebellin did not show any difference in ischemic and hemorrhagic stroke patients in blood taken within the first 24 hours. However, the control group was not present in this study (43).

Apelin has been found to inhibit cell death, facilitate angiogenesis and enhance healing in ischemic stroke (44). Apelin 13 and Apelin 36 have been reported to have neuroprotective effects in ischemic stroke (45,46). Apelin acts against the vasoconstrictor effect of angiotensin II by NO-dependent mechanisms. Apelin increases NO secretion from vascular endothelial cells (47). Plasma Apelin 17 and apelin 36 levels were found to be higher in patients with good collateral circulation compared to patients without good circulation and healthy subjects in ischemic stroke. NO levels in eyes with good collateral circulation were found to be higher than healthy controls, but similar to those with poor collateral circulation (48). Elabela is involved in regulating blood pressure, fluid hemostasis, cardiac contraction, and vasodilata-

tion. Elabela performs vascular relaxation independently of NO. Vasodilation provided by Elabela may persist even when blood vessels are exposed to NO inhibitor L-NAME (49). Like apelin, Elabela increases cardiac contraction and induces coronary vasodilatation. This effect is achieved by activating extracellular signal-regulated kinase (ERK), but the mechanism is independent of protein kinase C (PKC) activation. Elabela reduces the secretion of angiotensin-converting enzyme (ACE) and improves cardiac function. In the event of stress (50). Elabela levels were found to decrease in essential hypertension patients. It has been suggested that a decrease in the endogenous Elabela level may be important in the pathogenesis of essential hypertension (51). Regulating microcirculation, providing vascular resistance, and neurotransmission tasks of NO have been identified in the brain. It also regulates synaptic transmission, induces synaptogenesis and synaptic remodeling, and is involved in the protection of cerebral blood flow (52). NO was found to be released from endothelial cells, neurons, glial cells, and neutrophils. The beneficial or detrimental effects of NO have been reported in ischemic stroke depending on the time of release, the cell type and concentration in which it is secreted, and the condition of the ischemic region. Immediately after the stroke, the amount of NO in the medium decreases rapidly. Three types of NO synthetases have been reported in ischemic stroke: inducible NOS (iNOS)-derived NO and neuronal NOS (nNOS)-derived NO play neurotoxicity, but endothelial NOS (eNOS)-derived NO plays a neuroprotective role in acute ischemic stroke. The toxic effects of iNOS and nNOS are due to their having a role in the formation of nitrates and free radicals, which show direct toxic effects on mitochondrial enzymes and genetic materials. The neuroprotective effect of eNOS is achieved by regulating vascular blood flow (53). The indicated forms of NO are secreted in different amounts at different times in ischemic stroke. nNOS levels were the same as controls on the first day of ischemic stroke, lower than controls on day 3, and higher than controls on day 14. iNOS begins to increase 12 hours after the onset of ischemic stroke and persists at high levels for one week. eNOS starts to rise 30 minutes after ischemia and is elevated 6 hours after ischemia. eNOS starts to rise 4 hours after reperfusion and significantly decreases 24 hours after the onset of reperfusion (54).

In this study, urinary renalase, cerebellin, apelin, elabela, and serum elabela were investigated for the first time in acute ischemic stroke patients. Additionally, this is the first study in which renalase-cerebellin-catecholamines and apelin-elabela-NO are studied as a whole in acute stroke patients. We found very strong correlations among renalase, cerebellin, and catecholamines in stroke and control groups in serum and urine.

We also determined very strong correlations among apelin, elabela, and NO in stroke and control groups in serum and urine. All these findings emphasize that renalase, cerebellin, and catecholamines act together in healthy individuals and stroke patients. Similarly, strong correlations between apelin, elabela, and NO indicate that these agents act together in healthy subjects and patients with stroke. Contrary to our expectations serum and urine cerebellin, renalase, epinephrine, norepinephrine, dopamine apelin, elebela, and nitric oxide levels in the ischemic stroke group were similar to the control group in this study. Mracsko *et al.* (22) found that stress hormones were increased only in large infarcts in the animal model in which they produced large and moderate-mild infarcts. Liesz *et al.* (23) found that only large strokes increased plasma catecholamine metabolites and cortisol levels. A quantitative analysis of infarct volume (infarct volume measurement at diffusion MRI, NIHSS scores) was not performed in our study. This may be one of the limitations of our study. Another limitation of our study was that samples were taken only in the acute phase of ischemic stroke. Therefore, the results of our study cannot be generalized to all stages of ischemic stroke.

In conclusion serum and urine cerebellin, renalase, epinephrine, norepinephrine, dopamine apelin, elebela, and nitric oxide levels do not significantly change in the acute phase of ischemic stroke. Large multicenter studies are needed to explore the exact roles of these molecules in the pathophysiology of ischemic stroke.

**Ethical approval:** This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Clinical Trials Ethics Committee (decision date: 03.01.2018 and number: 2018.01.01). An informed consent form was taken from the participants.

**Conflict of Interest and Financial Status:** Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

**Authors' contribution:** The authors declare that they have contributed equally to the study.

## REFERENCES

- Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 2018;38(2):208-211
- Struijs JN, van Genugten ML, Evers SM, Ament AJ, Baan CA, van den Bos GA. Future costs of stroke in the Netherlands: the impact of stroke services. *Int J Technol Assess Health Care.* 2006;22(04):518-524
- Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet.* 2013;392(10154):1247-1256.
- Rabinstein AA. Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):62-81.
- Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(6):542-548.
- Lundberg U. Stress hormones in health and illness: the roles of work and gender. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(10):1017-1021.
- Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Clinical catecholamine neurochemistry: a legacy of Julius Axelrod. *Cell Mol Neurobiol.* 2006;26(4-6):695-702.
- Mazzocchi G, Andreis PG, De Caro R, Aragona F, Gottardo L, Nussdorfer GG. Cerebellin enhances in vitro secretory activity of human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):632-635.
- Rucinski M, Malendowicz LK. Precerebellin-related genes and precerebellin 1 peptide in endocrine glands of the rat-pattern of their expression. *Int J Mol Med.* 2009;23(1):113-119.
- Strowski MZ, Kaczmarek P, Mergler S, Wiedenmann B, Domin D, Sz wajkowski P, *et al.* Insulinostatic activity of cerebellin-evidence from in vivo and in vitro studies in rats. *Regul Pept.* 2009;157(1-3):19-24.
- Satoh F, Takahashi K, Murakami O, Totsune K, Ohneda M, Mizuno Y, *et al.* Cerebellin and cerebellin mRNA in the human brain, adrenal glands and the tumour tissues of adrenal tumour, ganglioneuroblastoma and neuroblastoma. *J Endocrinol.* 1997;154(1):27-34.
- Aydın S. Can cerebellin and renalase measurements contribute to the elimination of false positive results in pheochromocytoma and paraganglioma diagnoses? *Med Hypotheses* 2017;107:64.
- Tokinoya K, Shiromoto J, Sugawara T, Yoshida Y, Aoki K, Nakagawa Y, Ohmori H, Takekoshi K. Influence of acute exercise on renalase and its regulatory mechanism. *Life Sci.* 2018;210:235-242.
- Wang F, Xing T, Li J, Bai M, Hu R, Zhao Z, *et al.* Renalase's expression and distribution in renal tissue and cells. *PLoS One.* 2012;7(10):e46442.
- Zhang Y, Wang Y, Lou Y, Luo M, Lu Y, Li Z, *et al.* Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin. *Peptides.* 2018;109:23-32.
- Marsault E, Llorens-Cortes C, Iturriz X, Chun HJ, Lesur O, Oudit GY, Auger-Messier M. The apelinergic system: a perspective on challenges and opportunities in cardiovascular and metabolic disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Nov;1455(1):12-33.
- Aydın S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides.* 2015;72:4-15.
- Fassbender K, Schmidt R, Mössner R, Daffertshofer M, Hennerici M. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke.* 1994;25(6):1105-1118.
- Sternberg Z, Schaller B. Central Noradrenergic Agonists in the Treatment of Ischemic Stroke-an Overview. *Transl Stroke Res.* 2020;11(2):165-184.
- Feibel JH, Hardy PM, Campbell RG, Goldstein MN, Joynt RJ. Prognostic value of the stress response following stroke. *JAMA.* 1977;238(13):1374-1376.
- Olsson T. Urinary free cortisol excretion shortly after ischaemic stroke. *J Intern Med.* 1990;228(2):177-181.

22. Mracsco E, Liesz A, Karcher S, Zorn M, Bari F, Veltkamp R. Differential effects of sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis on systemic immune cells after severe experimental stroke. *Brain Behav Immun.* 2014;41:200-209.
23. Liesz A, Ruger H, Purrucker J, Zorn M, Dalpke A, Mohlenbruch M, et al. Stress mediators and immune dysfunction in patients with acute cerebrovascular diseases. *PLoS One.* 2013;8(9):e74839.
24. Oto J, Suzue A, Inui D, Fukuta Y, Hosotsubo K, Torii M, et al. Plasma proinflammatory and anti-inflammatory cytokine and catecholamine concentrations as predictors of neurological outcome in acute stroke patients. *J Anesth.* 2008;22(3):207-212.
25. Sharma JC, Ross I, Vassallo M. Cardio-protection in acute stroke. *Int J Stroke.* 2007;2(4):299-301.
26. Huck JH, Freyer D, Bottcher C, Mladinov M, Muselmann-Genschow C, Thielke M, et al. De novo expression of dopamine D2 receptors on microglia after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(11):1804-1811.
27. Scheidtman K, Fries W, Muller F, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet.* 2001;358(9284):787-990.
28. Rosser N, Heuschmann P, Wersching H, Breitenstein C, Knecht S, Floel A. Levodopa improves procedural motor learning in chronic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(9):1633-1641.
29. Toner CC, Stamford JA. 'Real time' measurement of dopamine release in an in vitro model of neostriatal ischaemia. *J Neurosci Methods.* 1996;67(2):133-40.
30. Lin L, Sun D, Chang J, Ma M, Zhou X, Zhao M, et al. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) is associated with dopamine and is protective against ischemic stroke. *Mol Med Rep.* 2018;18(3):3298-3304.
31. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Dobrzycki S. Renalase, kidney and cardiovascular disease: are they related or just coincidentally associated? *Adv Med Sci.* 2015;60(1):41-49.
32. Wang Y, Safirstein R, Velazquez H, Guo XJ, Hollander L, Chang J, et al. Extracellular renalase protects cells and organs by outside-in signalling. *J Cell Mol Med.* 2017;21(7):1260-1265.
33. Lemiesz M, Tenderenda-Banasiuk E, Sosnowska D, Taranta-Janusz K, Wasilewska A. Serum Renalase Levels in Adolescents with Primary Hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(6):1258-1264.
34. Wang Y, Lv YB, Chu C, Wang M, Xie BQ, Wang L, et al. Plasma Renalase is Not Associated with Blood Pressure and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Chinese Adults With Normal Renal Function. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(6):837-847.
35. Zbroch E, Musialowska D, Koc-Zorawska E, Malyszko J. Age influence on renalase and catecholamines concentration in hypertensive patients, including maintained dialysis. *Clin Interv Aging.* 2016;11:1545-1550.
36. Zhang R, Li X, Liu N, Guo X, Liu W, Ning C, et al. An association study on renalase polymorphisms and ischemic stroke in a Chinese population. *Neuromolecular Med.* 2013;15(2):396-404.
37. Malyszko J, Koc-Zorawska E, Malyszko JS, Kozminski P, Zbroch E, Mysliwiec M. Renalase, stroke, and hypertension in hemodialyzed patients. *Ren Fail.* 2012;34(6):727-731.
38. Hennebry SC, Eikelis N, Socratous F, Desir G, Lambert G, Schlaich M. Renalase, a novel soluble FAD-dependent protein, is synthesized in the brain and peripheral nerves. *Mol Psychiatry.* 2010;15(3):234-236.
39. Lee SJ, Uemura T, Yoshida T, Mishina M. GluR2 assembles four neurexins into trans-synaptic triad to trigger synapse formation. *J Neurosci.* 2012;32(13):4688-4701.
40. Otsuka S, Konno K, Abe M, Motohashi J, Kohda K, Sakimura K, et al. Roles of Cbln1 in Non-Motor Functions of Mice. *J Neurosci.* 2016;36(46):11801-11816.
41. Hochol A, Neri G, Majchrzak M, Ziolkowska A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Prolonged cerebellin administration inhibits the growth, but enhances steroidogenic capacity of rat adrenal cortex. *Endocr Res.* 2001;27(1-2):11-17.
42. Albertin G, Malendowicz LK, Macchi C, Markowska A, Nussdorfer GG. Cerebellin stimulates the secretory activity of the rat adrenal gland: in vitro and in vivo studies. *Neuropeptides.* 2000;34(1):7-11.
43. Montaner J, Mendioroz M, Delgado P, Garcıa-Berrocoso T, Giralto D, Merino C, et al. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway. *J Proteomics.* 2012;75(15):4758-4765.
44. Wu Y, Wang X, Zhou X, Cheng B, Li G, Bai B. Temporal Expression of Apelin/Apelin Receptor in Ischemic Stroke and its Therapeutic Potential. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:1.
45. Wu F, Qiu J, Fan Y, Zhang Q, Cheng B, Wu Y, et al. Apelin-13 attenuates ER stress-mediated neuronal apoptosis by activating Ga(i)/Ga(q)-CK2 signaling in ischemic stroke. *Exp Neurol.* 2018;302:136-144.
46. Gu Q, Zhai L, Feng X, Chen J, Miao Z, Ren L, et al. Apelin-36, a potent peptide, protects against ischemic brain injury by activating the PI3K/Akt pathway. *Neurochem Int.* 2013;63(6):535-540.
47. Yang P, Maguire JJ, Davenport AP. Apelin, Elabela/Toddler, and biased agonists as novel therapeutic agents in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(9):560-567.
48. Jiang W, Hu W, Ye L, Tian Y, Zhao R, Du J, et al. Contribution of Apelin-17 to Collateral Circulation Following Cerebral Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res.* 2019;10(3):298-307.
49. Shin K, Kenward C, Rainey JK. Apelinergic System Structure and Function. *Compr Physiol.* 2017;8(1):407-450.
50. Marsault E, Llorens-Cortes C, Iturriz X, Chun HJ, Lesur O, Oudit GY, et al. The apelinergic system: a perspective on challenges and opportunities in cardiovascular and metabolic disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1455(1):12-33.
51. Li Y, Yang X, Ouyang S, He J, Yu B, Lin X, et al. Declined circulating Elabela levels in patients with essential hypertension and its association with impaired vascular function: A preliminary study. *Clin Exp Hypertens.* 2020;42(3):239-243.
52. Narne P, Pandey V, Phanithi PB. Role of Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide in Ischemic Stroke and the Emergent Epigenetic Underpinnings. *Mol Neurobiol.* 2019;56(3):1749-1769.
53. Chen ZQ, Mou RT, Feng DX, Wang Z, Chen G. The role of nitric oxide in stroke. *Med Gas Res.* 2017;7(3):194-203.
54. Liu H, Li J, Zhao F, Wang H, Qu Y, Mu D. Nitric oxide synthase in hypoxic or ischemic brain injury. *Rev Neurosci.* 2015;26(1):105-117.

# HIV ile Enfekte Bireylerde Sifilis Koenfeksiyonu

## *Syphilis Co-infection in HIV-Infected Individuals*

Ahmet ŞAHİN<sup>1</sup>, Selda ASLAN<sup>1</sup>, Esin DOĞANTEKİN<sup>2</sup>, Akif DOĞANTEKİN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

<sup>2</sup> Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

<sup>3</sup> Gaziantep Emek Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Gaziantep, Türkiye

### Özet

**Amaç:** HIV ve *Treponema pallidum* ortak bulaş yolları olan ve günümüzde seroprevalansı giderek artan mikroorganizmalardır. Çalışmamızda HIV pozitif hasta grubunda sifilis koenfeksiyonu seroprevalansını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza ilimiz birinci basamak sağlık kuruluşlarının verileri dahil edildi. Ocak 2019 ve Aralık 2022 tarihleri arasında doğrulama yapılmış HIV pozitif hastalarda “Venereal Disease Research Laboratory” (VDRL) ve “*Treponema pallidum* hemagglütinasyon” (TPHA) testlerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Sifilis tanısı konulurken konvansiyonel algoritma yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** Toplam 344.067 hastadan anti HIV testi istendi. Doğrulama sonucunda 30’u erkek, 14’ü kadın 44 hastada HIV enfeksiyonu tespit edildi. HIV pozitif hastaların dokuzu erkek, ikisi kadın 11 (%25) hastada sifilis koenfeksiyonu saptandı. Dokuz erkek hastanın beşi (%55.5) erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) olguları idi. Genel olarak 12 ESE olgusunun beşinde (%41.6) sifilis saptandı. Onsekiz ESE olmayan olgunun ise dördünde (%22.2) koenfeksiyon görüldü. Erkek cinsiyet ve ESE olgularında koenfeksiyon daha yüksek oranda görüldü.

**Sonuç:** HIV enfeksiyonu ve sifilis olguları her geçen yıl ülkemizde artmaktadır. HIV pozitif hastalarda sifilisi, sifilisi olanlarda HIV enfeksiyonunu taramak koenfeksiyonları saptamaya katkıda bulunacaktır. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu saptanmıştır. Ortak bulaş yollarının cinsel ilişki olması nedeni ile cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkında bilgi düzeyindeki artış, bu hastalıkların seroprevalansının azalmasına yardımcı olacaktır. Özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarındaki tarama faaliyetleri son derece önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** ESE, HIV, Koenfeksiyon, Sifilis

### Abstract

**Objective:** HIV and *Treponema pallidum* are microorganisms that have common transmission routes and their seroprevalence is increasing. In our study, we aimed to assessment the seroprevalence of syphilis co-infection in the HIV positive patient group.

**Material and Methods:** The data of primary health care institutions in our province were included in our study. The results of the “Venereal Disease Research Laboratory” (VDRL) and “*Treponema pallidum* hemagglutination” (TPHA) tests were evaluated in HIV-positive patients who were confirmed between January 2019 and December 2022 retrospectively. Conventional algorithm method was used while diagnosing syphilis.

**Results:** In total, anti HIV was performed to 344067 patients. After confirmation, HIV infection was detected in 44 patients, 30 male and 14 female. Syphilis co-infection was detected in 11 (25%) patients, nine male and two female, of HIV-positive patients. Five (55.5%) of nine male patients were men who have sex with men (MSM). In general, syphilis was found in five (41.6%) of 12 MSM cases. Syphilis co-infection was observed in four (22.2%) of 18 patients without MSM. Male gender and MSM were risk factors for co-infection.

**Conclusion:** HIV infection and syphilis cases are increasing every year in our country. Screening for syphilis in HIV-positive patients and HIV infection in those with syphilis will contribute to detecting coinfections. The results of our study were found to be compatible with the literature. Since the common transmission routes are sexual intercourse, the increase in the level of knowledge about sexually transmitted diseases will help to reduce the seroprevalence of these diseases. Especially screening activities in primary health care institutions are extremely important.

**Keywords:** Co-infection, HIV, MSM, Syphilis

**Yazışma Adresi:** Ahmet ŞAHİN Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

**Telefon:** +90534 515 9743 **e-mail:** ahmet27sahin@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-8377-8293, 0000-0001-8695-7118, 0000-0002-3989-0421, 0000-0001-6078-540X

**Geliş tarihi:** 20.05.2023

**Kabul tarihi:** 06.09.2023

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1299699

## GİRİŞ

1985 yılından günümüze kadar ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre farklı yaş ve cinsiyette 34 binden fazla insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte birey saptanmıştır. En sık heteroseksüel cinsel ilişki olmakla birlikte, homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki, damar içi madde kullanımı, enfekte kan transfüzyonu, kesici-delici alet yaralanmaları ve anneden bebeğe geçiş gibi bulaş yolları bilinmektedir (1). Seksüel geçişli hastalıklar tüm dünyada gittikçe artan oranlarda görülmektedir. HIV pozitif hastaların tedavisinde kullanılan antiretroviral tedavilerin kullanıma girmesi hastaların yaşam beklentisinin uzamasına yol açmakla birlikte, hastaların riskli davranışlarının devam etmesi, genital ülserasyon, kondomsuz cinsel ilişki, çok partnerlilik vb. nedenler cinsel yolla bulaşan diğer hastalıkların artmasına yol açmaktadır (2).

Sifilis spiroket ailesinden *Treponema pallidum*'un neden olduğu cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. Primer, sekonder, latent ve tersiyer evreleri bulunmaktadır. Tedavisiz olgularda nörosifilis, kardiyovasküler sifilis, otosifilis ve oküler sifilis gibi farklı klinik tablolara yol açabilmektedir (3). Dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmekte ve her yıl 5.6 milyon civarı yeni vaka kaydedilmektedir (4). T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise son yıllarda yeni vaka sayısında artış olmakla birlikte 2022 yılında 3533 sifilis vakası tespit edilmiş ve vakaların çoğunluğu da 25-29 yaş grubunda kümelenmiştir. Son üç yılda insidanda yaklaşık iki kat artış görülmüş ve erkekler hasta sayısı kadınlarla kıyaslandığında daha fazla sayıda tespit edilmiştir (5).

Sifilis hastalarında HIV'i, HIV pozitif hastalarda da sifilisi araştırmak ortak bulaş yollarının olması nedeni ile koenfeksiyonun tanı ve tedavisine katkıda bulunacaktır (6). Sifilis tanısında önce non-treponemal testlerin [Rapid plasma reagin (RPR), Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)] daha sonra treponemal testlerin [*Treponema pallidum* hemaglutinasyon (TPHA)] kullanıldığı konvansiyonel algoritma olduğu gibi önce treponemal sonra non-treponemal testler veya treponemal testi başka bir treponemal test ile doğrulamanın yapıldığı ters algoritma yöntemi de kullanılmaktadır (7). Koenfeksiyon en sık erkeklerle seks yapan erkeklerde (ESE) görülmektedir (8). Öte yandan HIV enfeksiyonu sifilisin prognozunu olumsuz etkileyebilmektedir (9). *Treponema pallidum* ve HIV'in ortak bulaş yolları olması ve son zamanlarda daha fazla gündeme gelen patojenler olması sebebi ile çalışmamızda Ocak 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında HIV enfeksiyonu olan kişilerde sifilis koenfeksiyonu varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2019 ve Aralık 2022 tarihleri arasında, Gaziantep ili birinci basamak sağlık kuruluşlarına çeşitli nedenlerle başvuran VDRL, TPHA ve anti-HIV testleri istenilen hastalardan 18-65 yaş grubundaki erişkin bireyler dahil edildi. Çalışmamızda sifilis tanısı konurken konvansiyonel yöntemler kullanıldığı için VDRL ve TPHA testleri pozitif olanlar sifilis enfeksiyonu kabul edildi. Hastalara ait sonuçlar, Halk Sağlığı Laboratuvarının Laboratuvar Bilgi Yönetim Sisteminden retrospektif olarak incelenerek kayıt altına alındı. Testler elektrokemilüminesans immünoassay (Cobas e601, Roche Diagnostic GmbH, Germany) yöntemi ile çalışıldı. VDRL, TPHA ve anti HIV testlerinde; Cobas e601 için >1.0 COI olan sonuçlar pozitif olarak kabul edildi. Anti HIV reaktif saptanan (>1.0 COI) hastaların örnekleri, doğrulama testi için Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal AIDS Doğrulama Merkezi ve Viral Hepatitler Laboratuvarına gönderildi, doğrulama sonucu pozitif gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet ve elektronik arşivde kayıtlı VDRL, TPHA ve anti-HIV ve HIV doğrulama sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu çalışma tıp etiği standartlarına uygun olup Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 06.04.2023 tarih ve 2023/03-3 karar numarası ile onay alındı ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2019 ve Aralık 2022 tarihleri arasında, birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran 18-65 yaş arasındaki bireylerden taramalar sırasında anti HIV pozitif saptanıp, doğrulama sonucu da pozitif çıkan toplam 44 HIV ile enfekte hasta dahil edildi. Bu sağlık kuruluşlarında toplam 344.067 hastada anti HIV testi çalışılmış olup 44'ünde HIV enfeksiyonu saptanmıştır. Yaş gruplarına göre HIV enfeksiyonu saptanma verileri tabloda verilmiştir (**Tablo 1**). Yaş ortalaması  $33.82 \pm 7.55$  idi. Toplam 198.376 hastada VDRL ve/veya TPHA testi çalışılmış olup 493'ü pozitif saptanmıştır.

HIV pozitif hastalardaki sifilis koenfeksiyon oranlarına bakıldığı zaman 18-24 yaş grubunda iki erkek hastada (%33.3), 25-44 yaş grubunda yedi erkek (%31.8), iki kadın (%18.2) hastada pozitiflik saptanmıştır. Her iki yaş grubunda da erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda koenfeksiyon saptanmıştır. Çalışmamızda 45-65 yaş arasındaki hastalarda ise koenfeksiyon görülmedi. HIV pozitif 44 hastanın 30'u erkek, 14'i kadın idi. Hastaların dokuzu erkek, ikisi kadın olmak üzere toplam 11'inde (%25) sifilis koenfeksiyonu görüldü (**Tablo 2**). Koenfeksiyon görülen dokuz erkek

**Tablo 1. Yaşa göre çalışılan anti HIV test sayısı ve pozitiflik sayısı**

Yaş	Cinsiyet	Test sayısı (n)	Pozitif sayısı (n)
18-24	Erkek	38282	8
	Kadın	100326	
25-44	Erkek	57395	33
	Kadın	125144	
45-65	Erkek	9998	3
	Kadın	12922	
<b>Toplam</b>		344067	44

**Tablo 2. Yaş ve cinsiyete göre HIV pozitif hasta sayısı ile sifilis koenfeksiyonu sayısı ve oranları**

Yaş	Cinsiyet	HIV pozitif Hasta sayısı (n)	Sifilis koenfeksiyonu (n) (%)
18-24	Erkek	6	2 (33.3)
	Kadın	2	0 (0)
25-44	Erkek	22	7 (31.8)
	Kadın	11	2 (18.2)
45-65	Erkek	2	0 (0)
	Kadın	1	0 (0)
<b>Toplam</b>	Erkek	30	9
	Kadın	14	2

hastanın beşi (%55.5) ESE olguları idi. Hasta dosyaları retrospektif tarandığında 44 HIV pozitif hastadan 14 kadın (%100) hastada heteroseksüel cinsel ilişki, 18 erkek hastada heteroseksüel cinsel ilişki, 12 erkek (%40) hastada ise homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki öyküsü vardı. 12 ESE olgusunun beşinde (%41.6) koenfeksiyon görülmüştür. On sekiz ESE olmayan olgunun ise dördünde (%22.2) koenfeksiyon görüldü. Erkek cinsiyet ve ESE olgularında koenfeksiyon oranları daha yüksek idi. Hastaların damar içi madde kullanımı, kesici-delici alet yaralanmaları veya enfekte kan transfüzyonu öyküsü ile ilgili bilgilere ulaşılamadı.

## TARTIŞMA

HIV ve T.pallidum cinsel yolla bulaşan hastalıklara yol açan başlıca etken mikroorganizmalar olması nedeni ile aynı bireyde her iki mikroorganizma da beraber hastalık yapabilmektedir (10). Hem ülkemizde hem yurt dışındaki çalışmalarda HIV-sifilis koenfeksiyonu ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Erkeklerle seks yapan erkek olgularda artan sifilisin başlıca nedenleri korunmasız cinsel ilişki (oral, anal), çok partnerli cinsel ilişki, eşlik eden başka cinsel yolla bulaşan hasta-

lıklar gibi riskli cinsel davranışlardan kaynaklanmaktadır (11,12). Ancak koenfeksiyon olguları ESE olmayan olgularda da görülmektedir.

Çalışmamıza göre 2019-2022 yılları arasındaki birinci basamak sağlık kuruluşlarında saptanan doğrulamaları yapılan HIV pozitif hastalarımızın %25'inde sifilis koenfeksiyonu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan üç yıllık dönemde 384 HIV pozitif hastanın dahil edildiği bir çalışmada da aynı oranda sifilis koenfeksiyonu görülmüştür (13). İstanbul'daki tek merkezde yapılan bir çalışmada koenfeksiyon oranı %19.3 iken, Hatay'daki çalışmada %13.3 koenfeksiyon oranı tespit edilmiştir (14,15). Ülkemizden 25 farklı merkezin verilerinin değerlendirildiği retrospektif, çok merkezli bir çalışmada sekiz yıllık dönemde 3641 HIV ile enfekte hastanın 291'inde (%8) koenfeksiyon saptanmıştır (16). Tek merkezli 201 hastadan oluşan başka bir çalışmada ise %23.3 tespit edilmiştir (17). Ülkemizde daha geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda bu oran %1.4-7.6 arasında değişmekte idi (18,19). Çalışmamızın verileri ülkemizdeki diğer merkezlerin verileri ile uyumludur.

HIV-sifilis koenfeksiyonu sıklığını araştıran ülkemiz dışında birçok çalışma mevcuttur. Başka bir çalışmada 9393 HIV pozitif hasta dahil edilmiş ve 4536 (%48.3) hastada sifilis görülmüştür (20). Çin'de yapılan 10 yıllık verilerin toplandığı 4171 HIV pozitif hastanın % 40.1'inde sifilis koenfeksiyonu saptanmıştır (21). İtalya'daki bir çalışmada ise koenfeksiyon oranı %20 tespit edilmiştir (22).

Sifilisin epidemiyolojik özellikleri ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte her geçen gün yeni vakalar bildirilmektedir (23). Çalışmamızda ESE olgularında koenfeksiyon oranı %41.6 saptanmıştır. Ülkemizdeki çalışmalarda ESE olgularında sifilis koenfeksiyon sıklığı sırasıyla %28.7, %40, %37.5 tespit edilmiştir (14,15,20). Çin'deki 29 çalışmanın verilerinin derlendiği 34.740 hastayı içeren bir meta-analiz çalışmasında sifilis koenfeksiyonu ESE olgularında %21.9, ESE olmayanlarda ise %10.3 tespit edilmiştir (24). Başka bir çalışmada ise ESE olgularında %42.5 saptanmıştır (21). Birçok çalışmada ESE olgularında koenfeksiyon, ESE olmayan olgulara göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Veriler arasındaki farklılıkların vaka sayılarının farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda da her ne kadar vaka sayımız diğerlerine göre az olsa da sonuçlarımız literatürle uyumludur. HIV pozitif hastalardaki sifilis koenfeksiyonu olgu sayıları, eğitim durumu, kültürel farklılıklar, ülke, cinsel tercih vb durumlara göre değişmekle birlikte çalışmamızın verileri literatürle uyumludur.

Sonuç olarak son yıllarda ülkemizde daha yüksek oranlarda koenfeksiyonlar görülmektedir. Giderek artan yeni HIV enfeksiyonları ve bu hastaların AIDS tablosunda başvurmaları, antiretroviral tedavide gecikme ve riskli cinsel davranışların devam etmesinin bu



artan eğilimden sorumlu olduğunu düşünmekteyiz. Seroprevalans oranlarındaki çeşitliliğin merkezlerdeki hasta sayıları, ESE olgu grubu, merkezlerin diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkları sorgulama davranışları ve tarama alışkanlıklarının farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ülkemiz adına yeni ve popülasyonu daha geniş hasta grubunun dahil edildiği çalışmaların yapılması durumunda güncel seroprevalans verilerine ulaşılabilecektir. HIV ile enfekte bireylerde artan sifiliz oranlarının ve epidemiyolojik özelliklerin bilinmesi, eğitim düzeyinin artırılması ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında taramaların artırılması kontrol stratejilerinin uygulanabilmesi adına önemlidir. Bununla birlikte çalışmamız birinci basamak sağlık kuruluşlarında yapılan tarama testlerinin önemini göstermektedir.

**Etik onay:** Bu çalışma tıp etiği standartlarına uygun olup Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 06.04.2023 tarih ve 2023/03-3 karar numarası ile onay alındı ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

**Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması:** Çalışmamız herhangi bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

- HIV-AIDS İstatistik [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; [12 Mayıs 2023]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>.
- Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-248.
- Hook EW, 3rd. Syphilis. *Lancet*. 2017;389(10078):1550-7. Epub 20161218. doi: 10.1016/s0140-6736(16)32411-4. PubMed PMID: 27993382.
- Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143304.
- Sifilis İstatistik [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; [cited 2023 12 Mayıs 2023]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/sifiliz/sifiliz-liste/sifiliz-istatistik.html>.
- Quinn TC, Cannon RO, Glasser D, Groseclose SL, Brathwaite WS, Fauci AS, et al. The association of syphilis with risk of human immunodeficiency virus infection in patients attending sexually transmitted disease clinics. *Arch Intern Med*. 1990;150(6):1297-302.
- Cantor AG, Pappas M, Daeges M, Nelson HD. Screening for Syphilis: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2016;315(21):2328-37.
- Burchell AN, Allen VG, Gardner SL, Moravan V, Tan DH, Grewal R, et al. High incidence of diagnosis with syphilis co-infection among men who have sex with men in an HIV cohort in Ontario, Canada. *BMC Infect Dis*. 2015;15:356.
- Souza CF, Bornhausen-Demarch E, Prata AG, de Andrade FC, Fernandes MP, Lopes MR, et al. Syphilis, leprosy, and human immunodeficiency virus coinfection: a challenging diagnosis. *Cutis*. 2013;92(2):71-76.
- Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):1020-6.
- Thurnheer MC, Weber R, Toutous-Trellu L, Cavassini M, Elzi L, Schmid P, et al. Occurrence, risk factors, diagnosis and treatment of syphilis in the prospective observational Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 2010;24(12):1907-1916.
- Wong W, Chaw JK, Kent CK, Klausner JD. Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002-2003. *Sex Transm Dis*. 2005;32(7):458-63.
- Sarıgül F, Üser Ü, Öztoprak N. Seroprevalence and risk factors in HIV/AIDS patients coinfecting with syphilis. *Klimik Dergisi*. 2019;32:161-164.
- Çabalak M, Bal T. HIV pozitif olgularda viral hepatit ve sifiliz koinfeksiyonu seroprevalansının irdelenmesi. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 2020;25(3):354-360.
- Köksal MO, Beka H, Evlice O, Çiftçi S, Keskin F, Başaran S, et al. Syphilis seroprevalence among HIV-infected males in Istanbul, Turkey. *Rev Argent Microbiol*. 2020;52(4):266-71.
- Sarıgül F, Sayan M, İnan D, Deveci A, Ceran N, Çelen MK, et al. Current status of HIV/AIDS-syphilis co-infections: a retrospective multicentre study. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(3):223-228.
- Öztürk S. HIV ile Yaşayan Bireylerde Sifiliz Koinfeksiyonu: Üçüncü Basamak Hastane Verileri. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*. 2023;36(1).
- Sayan M, Willke A, Ozgunes N, Sargın F. HIV-1 subtypes and primary antiretroviral resistance mutations in antiretroviral therapy naïve HIV-1 infected individuals in Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2013;66(4):306-11.
- Sayan M, Sargın F, İnan D, Sevgi DY, Celikbas AK, Yasar K, et al. HIV-1 Transmitted Drug Resistance Mutations in Newly Diagnosed Antiretroviral-Naïve Patients in Turkey. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(1):26-31.
- Lee E, Kim J, Bang JH, Lee JY, Cho SI. Association of HIV-syphilis coinfection with optimal antiretroviral adherence: a nation-wide claims study. *AIDS Care*. 2020;32(5):651-655.
- Fan L, Yu A, Zhang D, Wang Z, Ma P. Consequences of HIV/Syphilis Co-Infection on HIV Viral Load and Immune Response to Antiretroviral Therapy. *Infect Drug Resist*. 2021;14:2851-62.
- F DIT, Mandel VD, Cuomo G, Coppini M, Guaraldi G, Mussini C, et al. HIV and syphilis: incidence rate of coinfection and syphilis reinfection in a cohort of newly diagnosed HIV patients. *Ital J Dermatol Venerol*. 2022;157(2):158-63.
- Kenyon CR, Osbak K, Tsoumanis A. The Global Epidemiology of Syphilis in the Past Century - A Systematic Review Based on Antenatal Syphilis Prevalence. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004711.
- Wu Y, Zhu W, Sun C, Yue X, Zheng M, Fu G, et al. Prevalence of syphilis among people living with HIV and its implication for enhanced coinfection monitoring and management in China: A meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:1002342.

# Sarkopeni'ye Genel Bakış ve İlişkili Faktörler

## Overview of Sarcopenia and Related Factors

Tuba Tülay KOCA<sup>1</sup>, Cemile Buket TUGAN YILDIZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji, Türkiye

### Özet

Sarkopeni akselere kas kütle ve fonksiyon kaybını içeren progresif ve generalize kas iskelet bozukluğudur. Fiziksel aktivite ve beslenme sarkopeni önlenmesinde ana yollardır. Sarkopeni tanısı, kas kütle ölçümlerine ve kas gücünü veya fiziksel performansı değerlendiren fonksiyonel testlere dayanır. Sarkopeni patogenezi kompleks ve multifaktöryeldir.

Sarkopenik hastalarda hastalığın tedavisinde farmakolojik ilaçların yokluğunda non-farmakolojik önlemler tek seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Farmakolojik tedavi önerilerinde, vitamin D, testosteron, östrojenler, protein ve aminoasitler, büyüme hormonu, yağ asitleri, vitamin ve mineralleri içermektedir. Bu alanda yeni araştırmalar devam etmektedir. Fiziksel aktivitenin tek başına veya protein suplementasyonu ile birlikte ileri yaş kişilerde engellilik ve kırılabilirliği önlemede kas kütlesi ve kuvvetini artırma yoluyla efektif olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Sarkopeni, Kırılabilirlik, Geriatri

### Abstract

Sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder involving accelerated loss of muscle mass and function. Physical activity and nutrition are the main ways to prevent sarcopenia. The diagnosis of sarcopenia is based on muscle mass measurements and functional tests that assess muscle strength or physical performance. The pathogenesis of sarcopenia is complex and multifactorial.

In the absence of pharmacological drugs in the treatment of the disease in sarcopenic patients, non-pharmacological methods appear as the only option. Pharmacological treatment recommendations include vitamin D, testosterone, estrogens, protein and amino acids, growth hormone, fatty acids, vitamins and minerals. New researches continues in this area. Physical activity alone or in combination with protein supplementation has been shown to be effective in preventing disability and fragility in older people by increasing muscle mass and strength.

**Keywords:** Sarcopenia, Frailty, Geriatrics

**Yazışma Adresi:** Tuba Tülay KOCA, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +905063819295 **e-mail:** tuba\_baglan@yahoo.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-4596-858X; 0000-0001-6783-2336

**Geliş tarihi:** 27.12.2022

**Kabul tarihi:** 01.02.2023

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1225196

## GİRİŞ

İleri yaş ve kronik hastalıklı bireylerde yaşam kalitesi hem fiziksel hem de psikososyal iyilik halinin sağlanması ile olmaktadır. Sarkopeni her iki durumda karşımıza sıklıkla çıkan yaşam kalitesini ve tedavi başarısını olumsuz etkileyen bir klinik antitedir. Bu derlemede sarkopeni tanısı, epidemiyolojisi, prevalansı, sağlıkla ilgili sonuçları ve ilişkili faktörler güncel literatür bilgileri ışığında özetlenecektir.

## TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Sarkopeni ileri yaş bireylerde kas kuvveti ve kütlelerinde kaybı ifade eder. Morbidite, mortalite ve sağlık bakım giderleri sebebiyle araştırma ve toplum sağlığı politikalarının majör konusu haline gelmiştir. Klinik önemine rağmen, sarkopeni yeterince tanı almamış ve rutin pratikte yeterince kontrol altına alınmamaktadır (1).

Sarkopeni prevalansı ileri yaş bireylerde ortalama %6-22 civarı değişmektedir. Prevalansı cinsiyet, yaş, patolojik durumlar ve tanı kriterlerine bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak tanı konmayan bir sağlık problemidir. Düşmeler, fonksiyonel yetersizlik, kırılmalık ve mortalite ile ilişkilidir. Yaşla ilişkili olarak ileri yaş insanlarda görülmekte ve genetik ve yaşam stili faktörlerinden etkilenmektedir. Efektif önleyici tedavi stratejilerinin düzenlenmesi ile sarkopeni rutin klinik pratiğimizde yer alacaktır (2).

Sarkopeni alanında daha iyi bir şekilde tanımlanmış tanı araçlarına, önlemlere ve bireysel sağlık bakımını sağlamaya ihtiyaç vardır (3). Primer sarkopeni ileri yaş ilişkili kas kütle kaybıdır. Sekonder sarkopeni (hastalık ilişkili sarkopeni) kas fonksiyonunu gözetmeksizin kas kütle kaybına odaklanmaktadır. Bu hastalıklar arasında başlıca kanser, kronik obstruktif akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, kronik romatizmal hastalıklar, nörolojik hastalıklar yer almaktadır. Sekonder sarkopeni varlığında ek olarak altta yatan hastalığın tedavisini de içerir. Primer sağlık bakım profesyonelleri yaş-ilişkili ve hastalık-ilişkili sarkopeni açısından risk faktörleri özellikle düşük fiziksel aktivite ve sedanter yaşam gibi risk faktörlerini tanımlanmalıdır. Kas kütlelerinin uygun yöntemlerle ölçümü için daha fazla klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Sarkopeni, hastalık ilişkili kas kütleli olan miyopatiden ayrı bir kavramdır. Primer sarkopeni sebeplerini;

1. İleri yaş
2. Azalmış fiziksel aktivite
3. Anoreksia
4. Azalmış nöronal motor ünitler

5. Artmış sitokinler
6. Azalmış testosteron
7. Azalmış DHEA
8. Düşük doğum ağırlığı
9. Azalmış büyüme hormonu, IGF-1
10. Azalmış vasküler akım,

olarak maddeleyebiliriz (4). Otoimmün hastalıklı genç bireylerde de çeşitli sebeplerle sarkopeni gelişebileceğini akılda tutmalıyız (5).

## SARKOPENİ SINIFLAMA KRİTERLERİ, ÖLÇEKLER

Sarkopeni terimi 1988'de tanımlanmıştır. Orijinal tanımı ileri yaşlı kişilerde Dual enerji X-ray absorpsiyometre (DXA) ile apendiküler kas kütlelerinde 'kas kaybı' olarak tanımlanmıştır. 2010 yılı uzlaşma raporlarında düşük kas kitlesine ek olarak düşük kas fonksiyonu olarak değiştirilmiştir. Sarkopeni, Kaşeksi ve Zayıflık (SARC-F) topluluğu tarafından SARC-F ölçeğini içeren, el kavrama gücü veya sandalye kalk testi ile birlikte DXA ölçümünü (appendiküler kas kütleli) içermesi önerilmektedir. Ultrason ve kreatinin dilüsyon teknikleri ise gelişme aşamasındadır (6).

Sarkopenide tanısal bir konsensusa henüz ulaşılamamıştır. Sarkopeni tanımları kas kütleli, kuvvet ve fiziksel performans ölçümlerini içerir (7). 2010 yılında Avrupa İleri Yaş Sarkopeni Çalışma Grubu (EWG-SOP1) sarkopeni tanımını yayınladı. 2018 yılında çalışma grubu orijinal tanımını güncelledi. Buna önerilere göre; sarkopeni düşük kas kütleli anahtar karakteristik özelliği üzerine odaklanmaktadır. Düşük kas kütleli nitelik ve nicelik olarak sarkopeni tanısını teyit etmek için kullanıldı. Kötü fiziksel performans ciddi sarkopeni için belirleyici olarak tanımlandı. Sarkopeni tanısı, doğrulanması ve ciddiyetini belirleme adına bir klinik algoritma güncellendi. Eşik ölçüm değerleri sağlandı. Bu öneriler ile sarkopeni ve risk farkındalığını artırmak ve ayrıca sağlık profesyonellerinin erken tanı ve tedavide görev almaları amaçlandı (8).

Avrupa İleri Yaş Sarkopeni Çalışma Grubu sarkopeninin üç kavramsal aşamasını tanımlamıştır. Pre-sarkopeni, kas gücünü veya fiziksel performansı etkilemeyen düşük kas kütleli ile karakterizedir. Sarkopeni, düşük kas kütleli ve azalmış kas kuvveti veya düşük fiziksel performans ile karakterizedir. Tüm kriterler karşılandığında şiddetli sarkopeni ile karakterize edilir (9).

EWG-SOP1'e göre sarkopeni evrelemesi:

**1. Presarkopeni evresi:** Kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiştir ama kas kütleli azalmıştır.

**2. Sarkopeni evresi:** Kas kütlesinde azalmayla birlikte kas gücü veya performansı azalmıştır.

**3. Ağır sarkopeni:** Kas kütlesi, kas gücü ve performansının hepsinde azalma vardır.

Avrupa İleri Yaş Sarkopeni Çalışma Grubu kriterlerine göre hem kemik kütlesi ve hem kas fonksiyonunda düşüklük ile sarkopeni tanısı konulmaktadır. Bununla birlikte erken tanısı için biyomarkerlar tanımlanmaya başlanmaktadır. Klinik pratikte basit tarama araçları, SARC-F skoru gibi, faydalı olabilmektedir (**Şekil 1**)(1-3).

Dent ve arkadaşları tarafından sarkopeni tarama, tanı ve yönetimi alanlarında öneriler düzenlenmiştir (10). Ayrıca kas kütlesi ve fonksiyonunu değerlendirmede biyoempedans analiz (BIA), dual X ray absorpsiyometri (DXA), antropometrik ölçümler, el sıkma gücü, yürüme hızı, kalk ve yürü testi, 6 metre yürüme testi... vb yöntemler klinikte kullanılabilir.

## SARKOPENİ PATOFİZYOLOJİSİ

Patofizyolojisi multifaktöryeldir; nörolojik bozukluk, kas protein döngüsü, hormonal değişiklikler (düzensizlik ve sensitivitesi), inflamatuvar yolak aktivasyonu, oksidatif stres, fiziksel aktivite yetersizliği, kronik hastalık, yağ infiltrasyonu, kötü beslenme bunlar arasındadır. Apoptoz, mitonkondrial bozukluk, iskelet kası anjiotensin sistem ile ilişkili yeni moleküler bulgular biyolojik mekanizmaların da tedavide yeri olup

olmayacağı konusunu gündeme getirmiştir. Yaşlanma ile birlikte anabolik hormonlarda azalma [testosteron, östrojen, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1)], miyofibrillerin apoptotik aktivitesinde, proinflamatuvar sitokinlerde [tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ )], interlökin 6 (IL-6) ve serbest radikal akümülyasyonuna bağlı oksidatif strese artma, kas hücrelerinin mitokondriyal fonksiyonlarında değişiklikler ve  $\alpha$ -motor nöronların sayısında azalma sarkopeni gelişiminde rol oynayabilir (11).

Patogenezi kas büyümesinin pozitif ve negatif regülatörleri arasındaki dengeye dayanmaktadır. Moleküler ve hücreyel mekanizmaların henüz tam olarak karakterize edilmemiş olması efektif tedavi başarısını düşürmektedir (12). Kronik kardiyovasküler hastalıklarda malnutrisyon, düşük kas kan akımı, otofaji, protein kas yıkımı, oksidatif stress, inflamasyon ve yetersiz fiziksel aktivite gibi birden fazla mekanizma ile sarkopeniyi sıklıkla görmekteyiz (13).

## YAŞLILIKTA SARKOPENİ

Dünya genelinde sağlık alanında bilimsel ve teknolojik ilerlemeler ve yaşam beklentisinin artması ile ileri yaşlı popülasyonun sayısında artışla sonuçlanmaktadır. Yaşlılık sarkopeni ile ilişkilidir. Kas kuvvetinde kayıp kas kütle ve motor fonksiyonda azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu süreç ileri yaş bireylerde progresif kas kötüye gidişini hızlandırmaktadır. Sarkopeni self-yetersizlikle ilişkili olarak yaşam kalitesini düşürmektedir. Sarkopeni

Kuvvet	4.5 kg kaldırmada ne kadar zorlanırsınız?	Hiç:0 Biraz: 1 Çok veya imkansız:2
Yürümede yardım	Bir odaya ne kadar zorlukla yürürsünüz?	Hiç:0 Biraz: 1 Çok, yardımla veya imkansız:2
Sandalyeden kalkma	Sandalye veya yataktan transferlerde ne kadar zorlanırsınız?	Hiç:0 Biraz: 1 Çok, yardımla veya imkansız:2
Merdiven çıkma	10 basamak merdiven çıkmakta ne kadar zorlanırsınız?	Hiç:0 Biraz: 1 Çok veya imkansız:2
Düşmeler	Geçen yıl kaç kez düştünüz?	Hiç: 0 1-3 düşme: 1 >4 düşme: 2

**Şekil 1**

appendiküler kas kütlesi, kas kuvveti ve fiziksel performans ölçümlerinin kombinasyonu ile tanımlanan yaş-ilişkili kas kaybı olarak ifade edilmektedir (14).

Sarkopeni kırılma sendromunun önemli bir komponentidir ve ileri yaş bireylerde engellilik, morbidite ve mortalite sebebidir (15). Sarkopeni kişide yüksek maliyete sebep olan sağlık durumundaki bozulmayı ifade eder. Mobilitede bozulma, düşme ve kırık riskinde artış, günlük aktivite performansında bozulma, engellilik, bağımsızlık kaybı ve ölüm riskinde artışa sebep olabilir. Sarkopeni düşme, kırık, bağımlılık, hastane hizmetleri, kötü yaşam kalitesi ve mortalite riskini artırmaktadır. Bu açıdan bakıldığında sarkopeninin bir toplum sağlığı projesi komponentleri içinde yer alması gerekliliğini doğmaktadır.

## POSTMENAPOZAL DÖNEM KADINLARDA SARKOPENİ

Kadınlarda yapılan araştırmalarda, menopoz ve yaşlanma ile karşılaştıkça kas kütlesi ve kas gücü kaybı saptanmaktadır. Bu nedenle, kas bozulmasının zamanla ilerlemesi muhtemeldir. Yaşlı kadınlarda düşme insidansı, sarkopeninin ciddiyeti ile birlikte %15'ten %72'ye giderek artmaktadır. Bu nedenle düşme ve kırılma riskini azaltmak için kas kütlesi kaybını ve bunun sonucunda sarkopeni öncesi durumun sarkopeniye ilerlemesini önlemek önemlidir (16-18). Yaşlı popülasyonun oranı arttıkça, yaşlı kadınların yaklaşık üçte birine sarkopeni teşhisi konmaktadır ve risk faktörleri kilo kaybı ve düşük kuadriseps kuvvetidir. Yakın zamanda menopoza girmiş kadınlarda pre-sarkopeni ve sarkopeninin erken teşhisi, düşme ve kırıkları önlemeye ve sağlıklı yaşlanmayı desteklemeye yardımcı olacak zorlu bir görevdir (19).

## İNME HASTALARINDA SARKOPENİ

İskelet kaslarının nitelik ve nicelik dejenerasyonu ile karakterize olan sarkopeni, asıl olarak kas kuvvetinde bozulma ile presente olmaktadır. İnme geçiren hastalarda beyin hasarı, yapısal adaptasyonlar, sınırlı fiziksel aktivite ve malnutrisyon gibi birden fazla sebebe bağlı olarak sıklıkla sarkopeni gelişmektedir. İnme geçiren hastalarda aynı zamanda ileri yaşa bağlı olarak da sarkopeni geliştiği için stroke ilişkili sarkopeniyi değerlendirmek zor olmaktadır. Erken dönemde sarkopeninin tanınmasıyla egzersiz, diyet, medikal önlemlere başvurulmaktadır. Fakat spesifik hastalıklarla ilişkili sarkopeni ile ilgili rehber ve tedavi protokolleri yeterli değildir (20).

Sarkopeninin altta yatan patofizyolojisinde yetersiz beslenme yatmaktadır. Bu sebeple inme hastalarımızda nutrisyonel durumun değerlendirilmesi gerekmektedir.

İNME hastalarında nutrisyonel durum ayrıca fonksiyonel ve performans prognozunu da etkilemektedir. Yetersiz nutrisyon kötü prognoz ile ilişkilidir (21).

Jung HJ ve arkadaşları (21) stroke hastalarında sarkopeniyi araştırdıkları çalışmalarında tibialis kasının ultrasonografik değerlendirimi, manuel kas testi ve Berg denge skalasının sarkopeni değerlendirmesinde kullanılabileceğini desteklemektedirler. İnme hastalarının nörorehabilitasyonunda sarkopeninin efektif değerlendirimi tedavi başarısını artıracaktır.

## KRONİK İNFLAMATUVAR HASTALIKLAR VE SARKOPENİ

Kronik inflamatuvar romatizmal hastalığı olan hastalarda yaşlanmadan bağımsız olarak sarkopeni (sekonder sarkopeni) olabilir. Kronik inflamatuvar hastalık varlığı sarkopeniyi hızlandırır (kas gücünde, işlevinde ve kütlede azalma) ve hem morbidite hem de mortaliteyi olumsuz etkiler. Halihazırda bu tür durumlarda sarkopeninin boyutu, sarkopeninin nasıl doğru bir şekilde değerlendirileceği ve sarkopeniye neden olan jenerik veya hastalığa özgü mekanizmaların olup olmadığı konusunda sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır (23,24). Bu hastalarda kronik inflamasyonun sarkopeniye sebep olduğu düşünülmektedir (5). Kronik inflamasyon ve azalmış fiziksel aktivite sarkopeni gelişimi için risk faktörleri olduğundan, immün aracılı romatizmal hastalıklarda sarkopeninin rolünü değerlendirmek kritik öneme sahiptir (25). Romatizmal hastalık rehabilitasyonu kapsamında sarkopeniye yönelik endürans egzersizlerinin tedavi protokollerinde yer alması gerekmektedir.

## SARKOPENİ TEDAVİ YÖNETİMİ

Akut hastalıklardan iyileşmeyi hızlandırmak ve kronik hastalığın başlamasının gecikmesi için düzgün beslenme durumu sağlamak önemlidir. Farmakolojik tedavi önerilerinde, halen yeni araştırmalar devam etmekle birlikte, vitamin D, testosteron, östrojenler, protein ve aminoasitler, büyüme hormonu, yağ asitleri, vitamin ve mineralleri içermektedir (26).

Sarkopeni yönetimi kas kuvveti ve yürüyüş antrenmanını içeren fiziksel tedavi üzerine odaklanmaktadır. Sarkopeni yönetiminde direnç egzersizleri günlük 1-1.5 gr/kg protein alımı ile kombine edilmelidir. Hem primer hem sekonder sarkopeni tedavi önerilerinde egzersizler yer almaktadır. Tedavi kısmında dirençli fiziksel aktivite, protein takviyeleri/protein zengin diyet içermelidir (27).

Fiziksel aktivitenin metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki olumlu etkilerine ek olarak, direnç ve endürans egzersiz antrenmanını içeren düzenli

egzersiz programı (haftada 3 kez) sarkopenik kaslarda, kas kütlesi, kuvvet ve fonksiyonu iyileştirme yoluyla, ciddi pozitif bir etkide bulunabilir. İleri yaş bireyler bu tip egzersiz programlarına katılma konusunda cesaretlendirilmelidir. Kuvvet antrenmanı hipertrofiyi stimüle etme ve kuvveti artırma yoluyla sarkopeni tedavisinde en etkin metot olarak gözükmektedir (28). Fiziksel aktivite sarkopeni ve semptomlarını geciktirecek yegane strateji olmaya devam etmektedir.

İleri yaş erişkinlerde sarkopeninin istenmeyen sonuçlarına karşı koymak için birinci basamak tedavi olarak direnç egzersizi (RE) önerilmektedir. Bununla birlikte, RE'nin sağlıklı yaşlı erişkinlerde kas gücünü ve işlevini iyileştirmek için etkili bir müdahale olduğunu gösteren önemli kanıtlar olsa da, sarkopeni ile yaşayan yaşlı insanlarda faydaları ve egzersiz reçetesi hakkında çok daha az şey bilinmektedir. Hurst C. ve arkadaşları 29 haftada iki kez egzersiz seansından oluşan ve 6-12 tekrardan oluşan 1-3 set için nispeten yüksek derecede eforla gerçekleştirilen üst ve alt vücut egzersizlerinin bir kombinasyonunu içeren bir dirençli egzersiz programını önermektedirler.

## SONUÇ

Sarkopeni akselere kas kütle ve fonksiyon kaybını içeren progresif ve generalize iskelet kas bozukluğudur. Fiziksel aktivite ve beslenme sarkopeni önlenmesinde ana yollardır. Sarkopeni tanısı, kas kütle ölçümlerine ve kas gücünü veya fiziksel performansı değerlendiren fonksiyonel testlere dayanır. Sarkopeni patogenezi kompleks ve multifaktöryeldir. Sarkopenik hastalarda hastalığın tedavisinde farmakolojik ilaçların yokluğuyla non-farmakolojik önlemler tek seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Fiziksel aktivite ve egzersizlerin tek başına veya protein suplementasyonu ile birlikte ileri yaş kişilerde engellilik ve kırılabilirliği önlemede kas kütlesi ve kuvvetini artırma yoluyla efektif olduğu gösterilmiştir.

**Yazar katkı beyanı:** Yazarlar yazıya eşit oranda katkıda bulunduğunu beyan eder.

## KAYNAKLAR

- Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(1):17-26. doi: 10.1016/j.cger.2016.08.002. PMID: 27886695; PMCID: PMC5127276.
- Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393(10191):2636-2646. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9. Epub 2019 Jun 3. Erratum in: *Lancet.* 2019 Jun 29;393(10191):2590. PMID: 31171417.
- Papadopoulou SK. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients.* 2020;12(5):1293. doi: 10.3390/nu12051293. PMID: 32370051; PMCID: PMC7282252.
- Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(5):956-961. doi: 10.1002/jcsm.12483. Epub 2019 Sep 15. PMID: 31523937; PMCID: PMC6818450.
- An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, Nam SW, et al. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5678. doi: 10.3390/ijms21165678. PMID: 32784808; PMCID: PMC7461030.
- Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):305-314. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.003. Epub 2017 May 13. PMID: 28689564.
- Dodds RM, Roberts HC, Cooper C, Sayer AA. The Epidemiology of Sarcopenia. *J Clin Densitom.* 2015;18(4):461-6. doi: 10.1016/j.jocd.2015.04.012. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26073423; PMCID: PMC4629409.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing.* 2019;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People A. *Age Ageing* 2010;39:412-423.
- Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(10):1148-1161. doi: 10.1007/s12603-018-1139-9. PMID: 30498820.
- Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Nov;24(6):623-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e328358d59b. PMID: 22955023; PMCID: PMC4066461.
- Pascual-Fernández J, Fernández-Montero A, Córdova-Martínez A, Pastor D, Martínez-Rodríguez A, Roche E. Sarcopenia: Molecular Pathways and Potential Targets for Intervention. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8844. doi: 10.3390/ijms21228844. PMID: 33266508; PMCID: PMC7700275.
- Yin J, Lu X, Qian Z, Xu W, Zhou X. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics.* 2019;9(14):4019-4029. doi: 10.7150/thno.33000. PMID: 31281529; PMCID: PMC6592172.
- Liguori I, Russo G, Aran L, Bulli G, Curcio F, Della-Morte D, et al. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clin Interv Aging.* 2018;13:913-927. doi: 10.2147/CIA.S149232. PMID: 29785098; PMCID: PMC5957062.
- Phu S, Boersma D, Duque G. Exercise and Sarcopenia. *J Clin Densitom.* 2015;18(4):488-92. doi: 10.1016/j.jocd.2015.04.011. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071171.
- Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J* 2013;3:346-350.
- Douchi T, Yamamoto S, Nakamura S, et al. The effect of menopause on regional and total body lean mass. *Maturitas* 1998;29:247-252.
- Gadella AB, Vainshelboim B, Ferreira AP, Neri SGR, Bottaro M, Lima RM. Stages of sarcopenia and the incidence of falls in older women: a prospective study. *Arch Gerontol Geriatr* 2018;79:151-157.

19. Khongsri N, Tongsuntud S, Limampai P, Kuptniratsaikul V. The prevalence of sarcopenia and related factors in a community-dwelling elders Thai population. *Osteoporos Sarcopenia* 2016;2:110-115.
20. Papadatou MC. Sarcopenia in Hemiplegia. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2020 Jun 1;5(2):38-41. doi: 10.22540/JFSF-05-038. PMID: 32510029; PMCID: PMC7272773.
21. Sunada Y. A Potential Nutritional Indicator Predictable for Stroke-Related Sarcopenia. *JMA J*. 2022 Jan 17;5(1):72-73. doi: 10.31662/jmaj.2021-0206. Epub 2021 Dec 28. PMID: 35224262; PMCID: PMC8826923.
22. Jung HJ, Lee YM, Kim M, Uhm KE, Lee J. Suggested Assessments for Sarcopenia in Patients With Stroke Who Can Walk Independently. *Ann Rehabil Med*. 2020 Feb;44(1):20-37. doi: 10.5535/arm.2020.44.1.20. Epub 2020 Feb 29. PMID: 32130836; PMCID: PMC7056329.
23. Santo RCDE, Baker JF, Santos LPD, Silva MMD, Xavier RM. Sarcopenia in Immune-Mediated Rheumatic Diseases-Review. *J Clin Rheumatol*. 2022 Nov 3. doi: 10.1097/RHU.0000000000001913. Epub ahead of print. PMID: 36322934.
24. Laviano A, Gori C, Rianda S. Sarcopenia and nutrition. *Adv Food Nutr Res*. 2014;71:101-36. doi: 10.1016/B978-0-12-800270-4.00003-1. PMID: 24484940.
25. Dhaliwal A, Williams FR, Quinlan JI, Allen SL, Greig C, Filer A, et al. Evaluation of the mechanisms of sarcopenia in chronic inflammatory disease: protocol for a prospective cohort study. *Skelet Muscle*. 2021 Dec 11;11(1):27. doi: 10.1186/s13395-021-00282-5. PMID: 34895316; PMCID: PMC8665319.
26. Bayram HM, Güneş FE. Sarkopeni ve Beslenme. *Geriat Bil Derg / Jour of Geriat Sci* 2020;3(1):27-36
27. Cruz-Jentoft AJ, Romero-Yuste S, Chamizo Carmona E, Nolla JM. Sarcopenia, immune-mediated rheumatic diseases, and nutritional interventions. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(11):2929-2939. doi: 10.1007/s40520-021-01800-7. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33566325; PMCID: PMC8595168.
28. Padilla Colon CJ, Sanchez Collado P, Cuevas MJ. Beneficios del entrenamiento de fuerza para la prevención y tratamiento de la sarcopenia [Benefits of strength training for the prevention and treatment of sarcopenia]. *Nutr Hosp*. 2014;29(5):979-88. Spanish. doi: 10.3305/nh.2014.29.5.7313. PMID: 24951975.
29. Hurst C, Robinson SM, Witham MD, Dodds RM, Granic A, Buckland C, et al. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery. *Age Ageing*. 2022;51(2):afac003. doi: 10.1093/ageing/afac003. PMID: 35150587; PMCID: PMC8840798.

# Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease Patients

## *Parkinson Hastalarında Nöropsikiyatrik Semptomlar*

Tugba KAYA<sup>1</sup>, Buket Tugan YILDIZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Psychologist, Special Clinic, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Kahramanmaraş, Turkey

### Özet

Nörolojik hastalıklarda birçok fiziksel, bilişsel ve ruhsal belirtiler kendini gösterebilmektedir. Parkinson hastalığı (PH) nöronların dejenerasyonundan kaynaklanan, motor ve non-motor semptomlar ile karakterize olan nörolojik bir rahatsızlıktır. PH'da da motor semptomlarla beraber, non-motor semptomlar içerisine dahil olan psikiyatrik belirtiler görülebilmektedir. PH semptomları, genetik yatkınlık, uygulanan farmakolojik tedavilerin yan etkileri, psikososyal faktörler; anksiyete, depresyon, dürtü kontrol bozukluğu, psikoz gibi psikiyatrik durumların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. PH'de en sık görülen psikiyatrik bozukluğun depresyon olduğu, onu takip eden psikiyatrik bozukluğun ise anksiyete olduğu saptanmıştır. PH'de psikiyatrik komorbiditelerin varlığı yüksek oranda olmasına rağmen, tanı ve tedavi sürecinde çoğunlukla klinisyenlerin gözünden kaçmaktadır. Tanı sürecinde bu faktörler dikkate alınmalı ve Parkinson Hastalarının tedavi stratejileri multifaktöriyel bir şekilde yapılandırılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Parkinson hastalığı, Nöropsikiyatrik semptomlar, Anksiyete, Depresyon, İmpuls kontrol bozukluğu, Psikoz

### Abstract

Many physical, cognitive and psychological symptoms can be seen in neurological diseases. Parkinson's disease (PD) is a neurological disorder arising from the degeneration of neurons, is characterized by motor and non-motor symptoms. Along with motor symptoms, psychiatric symptoms that are included in non-motor symptoms can also be seen in PD. PD symptoms, genetic predisposition, side effects of pharmacological treatments, psychosocial factors; can cause psychiatric conditions such as anxiety, depression, impulse control disorder, and psychosis. It has been determined that the most common psychiatric disorder in PD is depression, followed by anxiety. Although the presence of psychiatric comorbidities in PD is high, it is often overlooked by clinicians during the diagnosis and treatment process. These factors should be taken into account in the diagnosis process and treatment strategies of Parkinson's patients should be structured in a multifactorial manner.

**Keywords:** Parkinson's Disease, Neuropsychiatric symptoms, Anxiety, Depression, Impulse control disorder, Psychosis

**Correspondence:** Buket Tugan YILDIZ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Phone:** +905334890619 **e-mail:** bukettugan@yahoo.com

**ORCID No (Respectively):** 0000-0001-7718-7000, 0000-0001-6783-2336

**Submission date:** 4.12.2022

**Acceptance date:** 28.01.2023

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1214193



## INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a neurological disorder arising from the degeneration of neurons, is characterized by motor and non-motor symptoms; chronic, genetic and environmental factors are effective in the pathophysiology of the disease and finally resulting in disability. PD is the most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's Disease (1). In addition to the fact that the disease is seen in both sexes, it is supported by studies that men are affected more than women, and that the age of onset of the disease in men is earlier than in women (2,3). While the average age of onset of PD symptoms is 60-65 years, it has been reported as a result of numerous studies that the incidence is highest at the age of 70-79 (2).

While the resulting motor symptoms are thought to be related to the low amount of dopamine in the nigrostriatal pathway, the low dopaminergic neurons in the mesolimbic and mesocortical pathways reveal conditions called non-motor symptoms in addition to motor symptoms in patients (4). Although PD is known as movement dysregulation, non-motor symptoms constitute an essential part of the clinical presentation. Patients often do not report the present non-motor symptoms as a bothersome complaint. If the detailed history of the patient is not adequately taken by the physician, this important factor that negatively affects the quality of life of the patients will be ignored (5). Non-motor symptoms, also called "premotor symptoms", including cognitive dysfunction, depression, pain, fatigue, anxiety, apathy, psychosis, and sleep disturbances constitute an important cause of morbidity in all stages of the disease and appear 10 years before diagnosis or even before the onset of motor symptoms (6).

It is aimed to correct the impaired dopamine level in patients with levodopa or dopamine agonists used for treatment. However, Dopamine Replacement Therapy (DRT) not only has an effect on the movement control of the brain, but also stimulates the reward mechanism in the brain by triggering non-motor symptoms (7). Patients, on the other hand, may increase the use of dopaminergic drugs without a doctor's follow-up in order to relieve the aforementioned non-motor symptoms or to prevent limitation in motor movements (8). As a result of this, dopamine dysregulation is observed due to the use of drugs above the required dose despite the harmful physical, psychiatric and social sequelae. In the following process, punding that includes repetitive and stereotypical motor movements (9) and impulse control disorders (ICD), which are described as the inability to prevent the urge to act that harm oneself or others, are added to this picture (10).

## DEPRESSION

Depression is an emotional disorder characterized by symptoms such as depressed mood, fatigue, decreased interest in daily activities, and recurrent thoughts of death for at least two weeks (10). As a result of an international study, lifetime prevalence estimates of depression ranged from 1% (Czech Republic) to 16.9% (United States), while 1-year prevalence estimates were found as 4.5% (Mexico) and 5.2% (West Germany) (11). The International Classification of Diseases (ICD-10) provided information on the major depressive episode: The 1-year prevalence was reported as 3.2% in individuals without comorbid physical disease and 9.3-23% in those with chronic disease (12).

In a meta-analysis, the prevalence of depression in Parkinson's patients was reported as 31% (13). In a more recent review, it is reported that in population-based studies compared to clinical PD data, there are lower rates of major depression (14). It is also advocated that the reason for the development of depression in PD is a reaction developed as a result of the chronic disease. However, depressive symptoms may occur before the onset of motor symptoms as well (15). Therefore, it has been suggested that changes in neurochemicals such as dopamine, serotonin, and norepinephrine in PD are responsible for depression (16). In a study by Marshal, L., it was shown that depressive disorders, in addition to causing inherent emotional distress, negatively affect quality of life, motor and cognitive deficits, functional disability, and other psychiatric comorbidities in PD (17). Concomitant depression causes patients to perceive their existing motor symptoms as worse, and this is seen as the most important factor that reduces the quality of life of patients (18).

## ANXIETY

Anxiety is the second most common nonmotor symptom after depression, which is characterized by persistent anxiety, loss of attention, muscle tension, headache, and sleep dysregulation (19). Anxiety is present in an average of 25%-49% of Parkinson's patients, and it is the second neuropsychiatric disorder with a higher incidence in individuals with PD compared to individuals in the same population without a diagnosis (20,21). The source of anxiety symptoms in the PD patient group has not been fully clarified. However, as a result of numerous studies, it supports the view that these pathologies, including the dopaminergic system and other structures with which it interacts, result from abnormalities in noradrenergic and serotonergic mechanisms. (22,23). Although L-Dopa treatment is

considered the gold standard treatment for PD disease, it also triggers many neuropsychiatric complications such as anxiety and depression as a result of increasing the dopamine level in the brain (24-26). Serotonin is an important neurotransmitter that has serious effects on mood, fear and anxiety (27,28). Anxiety symptoms emerge as a result of damage or loss of serotonergic neurons (29). 5-HT<sub>1A</sub> is one of the receptors that play a role in the etiology of serotonin and may cause psychiatric complications in PD patients as a result of modulating dopamine release (30,31).

### OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a heterogeneous disorder characterized by the emergence of obsessions, compulsive rituals, or most commonly both (10). Obsessions, which cause anxiety are repetitive and persistent, mostly involving order, cleanliness, doubt, and religious issues; are intrusive and unwanted thoughts, images, impulses, and desires. (32-34). Compulsions, on the other hand, include behaviors done to relieve anxiety arising from obsessions. Common compulsions include; washing, sorting, checking, counting, and repeating actions or words (34). The lifetime prevalence of OCD is reported to be 1.6% (35). It is supported by studies that PD is frequently diagnosed with neuronal degeneration in the substantia nigra pars compacta and the presence of Lewy bodies in the remaining neurons, and that it affects the frontostriatal circuits, which are involved in the pathogenesis of many psychiatric disorders, especially OCD (36). According to the results of a study, it was found that patients with PD show more obsessive features than the healthy control group, and the severity of obsessive-compulsive symptoms was related to the severity and duration of PD (37). In a study examining the relationship between obsessive-compulsive symptoms and motor asymmetry in PD, a relationship was observed between the severity of motor symptoms in the left side of the brain and obsessive-compulsive symptoms related to cleanliness and repetition in PD, whereas obsessive-compulsive symptoms related to order/routine were associated with the right region of the brain (38).

### IMPULSE CONTROL DISORDERS

Impulse control disorders (ICD) are defined as the inability of the person to prevent the urge to perform an action that harms himself or others (39,40). Recent research findings show that the prevalence of ICD in the PD population may be more than 25% (39). Studies indicate that pathological eating, pathological gambling,

increased sexual desire (hypersexuality) and pathological shopping, which are among the ICD subgroups, may have a tendency to be seen in PD (39,40). While pathological gambling and hypersexuality are more common in male PD patients, excessive shopping is more common in female PD patients (40). Dysregulation in the mesolimbic pathway responsible for learning the reward mechanism and the mesocortical pathways responsible for decision making processes; are the dopaminergic systems that cause ICD. Mesocorticolimbic network functions as a bridge between the prefrontal cortex, amygdala, ventral striatum and ventral tegmental areas. After the actions included in the ICD, experience the pleasure of reward, this situation becomes uncontrollable over time. In the initial phase of reward pleasure, a strong emotional response occurs as a result of a sudden reaction in the ventral striatum, which causes an increase in the amount of dopamine in the ventral striatal. As this system repeats, the action that starts in the ventral striatum forms a habit and is reinforced by the dorsal striatum (41,42). According to the results of a detailed research; pathological shopping seen in 5.7% of PD patients, pathological eating in 4.3%, pathological gambling in 5%, and hypersexuality in 3.5%; and it was concluded that the rate of ICD was higher in PD patients (17.1%) treated with a dopamine agonist than in PD patients who were not treated with a dopamine agonist (6.9%), and treatment with a dopamine agonist increased the risk of developing ICD by 2 to 3.5 times. (43).

### PSYCHOTIC DISORDER

Psychotic disorder is a severe mental disorder in which the individual loses his sense of reality, irregularities prevail in emotions, thoughts and actions, and seriously affect functionality. Studies have reported that the lifetime prevalence of psychotic disorders is 3.48%. Psychosis is a common non-motor symptom of PD and causes serious morbidity and increased mortality. The prevalence of psychosis in PD varies between 43-60%, and this rate can reach up to 75% in PD accompanied by dementia (44). Visual hallucinations are more common in PD rather than delusions, auditory and tactile hallucinations. Levodopa or dopamine agonists used in PD are dopaminergic treatments that are effective in improving motor symptoms; however, these treatments may cause psychosis to occur or increase the severity of existing psychosis. Also, antipsychotic drugs administered for the treatment of psychotic symptoms may cause motor symptoms or a more severe course of existing symptoms as a result of dopaminergic antagonism. In studies on the pathophysiology of psychotic

disorders, there are data showing that dopamine hyperactivity in the ventral striatum, which is a part of the mesolimbic dopamine pathway, contributes to the occurrence of positive symptoms, especially delusions and hallucinations (45).

In the serotonin theory, there is a hyperfunction of 5-hydroxytryptamine-2A (5HT<sub>2A</sub>) receptors in the cortex (46). With this hypothesis, a picture also emerges in intoxications of serotonergic agents such as Lysergic acid diethylamide (LSD) or psilocybin, which are triggered by neurodegenerative processes such as Parkinson's and respond better to 5HT<sub>2A</sub> receptor antagonists (47). In this picture, there is a relatively preserved insight together with more visual hallucinations and mystical beliefs (48,49).

Parkinson's disease is a neurological disease characterized by motor and non-motor symptoms resulting from degeneration of the central nervous system. Psychiatric comorbidities are frequently seen among non-motor symptoms. It has been reported in previous studies that the prevalence of psychiatric comorbidity is higher in this disease group than in the general population. Psychiatric comorbidities are often overlooked in the diagnosis and treatment methods of patients and this situation causes negative consequences on both the clinical course of the disease and the quality of life of the patients. It is important to prefer multidisciplinary methods in the diagnosis and treatment process and to follow up psychiatric symptoms that affect the quality of life in Parkinson's patients and to carry out remedial interventions.

## REFERENCES

- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525-35.
- Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perisino E, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. *Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology.* 2000;14;55(9):1358-1463.
- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003;157(11):1015-1022.
- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(4):423-428.
- Martinez-Martin P. Nonmotor symptoms and health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(2):166-168.
- Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(5):617-626.
- Ertan S, Benbir G. Dopamine Dysregulation Syndrome and other psychiatric problems in Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment. *Turk J Neurol.* 2011;17(2): 65-75
- Bearn J, Evans A, Kelleher M, Turner K, Lees A. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug Alcohol Depend.* 2004;76(3):305-310.
- Reiff J, Jost WH. Drug-induced impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2011;258:S323-327.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2003;12(1):3-21.
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet.* 2007;370(9590):851-858.
- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001;13(2):187-196.
- Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(2):183-189
- Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2006;113(4):211-220. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00579.x
- McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological Psychiatry.* 2003; 54(3):363-375.
- Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(12):409.
- Paulson HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson's disease. Ed: Watts RL, Koller WC. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice.* Chap:14.pp.233-245. McGraw-Hill, New York, 2nd ed, 2004.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ, et al. "Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* 8.3 (2002):193-197.
- Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(9):1333-1338.
- Dissanayaka NN, White E, O'Sullivan JD, Marsh R, Pachana NA, Byrne GJ. The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(8):967-975.
- Kano O, Ikeda K, Cridebring D, Takazawa T, Yoshii Y, Iwasaki Y. Neurobiology of Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Parkinson's Dis.* 2011;2011:143547.
- Mathew SJ, Coplan JD, Gorman JM. Neurobiological Mechanisms of Social Anxiety Disorder. *J Psychiatry.* 2001;158(10):1558-1567.
- Nilsson, FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 104.5(2001):380-386.
- Ovallath S, Sulthana B. Levodopa: History and Therapeutic Applications. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017;20(3):185-189.
- Eskow Jaunarajs KL, Dupre KB, Ostrock CY, Button T, Deak T, Bishop C. Behavioral and neurochemical effects of chronic L-DOPA treatment on nonmotor sequelae in the hemiparkinsonian rat. *Behav Pharmacol.* 2010;21(7):627-637.

27. Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S, et al. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Dec;25(6):892-903. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00310-4. PMID: 11750182.
28. Lemonde S, Turecki G, Bakish D, Du L, Hrdina PD, Bown CD, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci*. 2003 Sep 24;23(25):8788-99. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-25-08788.2003. PMID: 14507979; PMCID: PMC6740417.
29. Schrag A, Politis M. Serotonergic loss underlying apathy in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.*, 139 (Pt 9) 2016; 2338-2339
30. Garcia-Garcia AL, Newman-Tancredi A, Leonardo ED. P5-HT 1A receptors in mood and anxiety: recent insights into auto-receptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology*, 2014;231(4):623-636
31. L. Díaz-Mataix, M.C. Scorza, A. Bortolozzi, M. Toth, P. Celada, F. Artigas. Involvement of 5-HT1A receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J. Neurosci.*, 25 (47) 2005; 10831-10843.
32. Bokor G, PD Anderson. Obsessive-compulsive disorder. *Journal of pharmacy practice*, 2014. 27(2):116-130.
33. Pittenger C, Bloch MH. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics*, 2014;37(3):375-391.
34. Benzina N, Mallet L, Burguière E, N'Diaye K, Pelissolo A. Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(9):80.
35. Veale D, Roberts A. Obsessive-compulsive disorder. *Br Med J*. 2014;348:1-6.
36. Calne D. A definition of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:39-40ç
37. Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, Vendrell P, Martí MJ, Tolosa E, et al. Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70(3):394-396.
38. Tomer R, Levin B, Weiner W. Obsessive-compulsive symptoms and motor asymmetries in Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1993; 6:26-30.
39. Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: Prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:317-324.
40. Maréchal E, Denoiseux B, Thys E, Crosiers D, Pickut B, Cras P. Impulse control disorders in Parkinson's disease: An overview from neurobiology to treatment. *J Neurol* 2015;262:7-20.
41. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2002:321-352.
42. Latella D, Maggio MG, Maresca G, Saporoso AF, Le Cause M, Manuli A, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A systematic review on risk factors and pathophysiology. *J Neurol Sci*. 2019;398:101-106.
43. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67(5):589-595.
44. Inanc Y, Kaya T. Psychiatric Disorders in Multiple Sclerosis. *J Mult Scler Res*. 2022; 2(2): 31-35.
45. Kaya T, Aktan EA, Turgut C. The Relationship of Childhood Traumatic Experiences, Dissociative Symptoms and Emotion Regulation in Patients with Bipolar Mood Disorder. *Yüksek Lisans Tezi. Nişantaşı Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Psikoloji Anabilim Dalı* 2022 İstanbul.
46. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, De Langavant LC. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord*. 2010;25(6):755-759.
47. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018;23(3):187-191
48. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Medical Hypotheses*. 2013 Jun;80(6):791-794.
49. Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol*. 2011;25(11):1434-1452.

# SARS-CoV-2 Hangi Dokularda Patolojiye Neden Oluyor?

## *In Which Tissues Does SARS-CoV-2 Cause Pathology?*

Müzeyyen İZMİRLİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

COVID-19 pandemi süreci Aralık 2019'da Çin'de başlamıştır. COVID-19 hastalığına neden olan virüs SARS-CoV-2'dir ve mutasyon geçirmeye devam ederek kendi alt türlerini oluşturmaktadır. Çin'de ve dünya genelinde vaka sayısındaki hızlı artış nedeniyle DSÖ, 11 Mart 2020'de SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığı için, pandemi ilan etmiştir. SARS-CoV-2 özellikle akciğer parankimini etkilemekte ve etkilenen hastalar, asemptomatik enfeksiyonlardan ölümlü sonuçlanan ciddi süreçlere kadar çeşitli klinik belirtiler gösterebilmektedir. Ayrıca, COVID-19 hastalarında en çok solunum tutulumu görülmekte, ancak virüs diğer organ sistemlerini de etkileyebilmektedir. Virüsün hücrelere girerken bir kapı gibi kullandığı reseptör ACE2'dir ve birçok hücre tipinde eksprese olmaktadır. Bu nedenle de virüs sistemik inflamasyon ile gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik, renal, kas-iskelet, nöroloji, üriner ve üreme sisteminde dokulara hasar vermektedir.

Sonuç olarak, SARS-CoV-2, halen alt tipleri ile etkisini devam ettirmektedir. SARS-CoV-2'nin farklı hücrelerde ve dokularda neden olduğu hasarın erken teşhis edilmesi ve tedavi seçeneklerinin erken uygulanmaya başlanması faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** ACE2 reseptörü, COVID-19, COVID-19 patolojileri, SARS-CoV-2

### Abstract

The COVID-19 pandemic process started in China in December 2019. The virus is SARS-CoV-2 that causes COVID-19 disease and SARS-CoV-2 continues to mutate, forming its own subspecies. Due to the rapid increase in the number of cases in China and worldwide, WHO declared a pandemic on 11 March 2020 for the COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 particularly affects the lung parenchyma, and affected patients may present with clinical manifestations ranging from asymptomatic infections to severe processes resulting in death. Moreover, respiratory involvement is most common in COVID-19 patients, but the virus can also affect other organ systems. The receptor that is ACE2 is used like a gate for the virus when entering cells and is expressed in many cell types. For this reason, the virus damages many tissues such as gastrointestinal, cardiovascular, hematological, renal, musculoskeletal, neurology, urinary and reproductive systems with systemic inflammation.

As a result, SARS-CoV-2 still continues its effect with its subtypes. Early diagnosis of the damage caused by SARS-CoV-2 in different cells and tissues and early application of treatment options will be beneficial.

**Keywords:** ACE2 receptor, COVID-19, SARS-CoV-2, Pathologies of COVID-19

**Yazışma Adresi:** Müzeyyen İZMİRLİ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Avşar Yerleşkesi, Onikişubat, Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +90533 6276175 **e-mail:** muzeyyenizmirli@gmail.com

**ORCID No:** 0000-0002-8545-863X

**Geliş tarihi:** 17.08.2022

**Kabul tarihi:** 23.05.2023

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1163335

## GİRİŞ

COVID-19, ilk kez, Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan'da tespit edilmiş ve giderek büyüyen bir pandemi olmuştur. Başlangıçta Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından Yeni Koronavirüs 2019 (2019-nCoV) olarak isimlendirilmiştir, daha sonra Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV) tarafından SARS-CoV ile homolojisinden dolayı Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) olarak yeniden adlandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) daha sonra SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığı, Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak yeniden adlandırmıştır (1). Ardından DSÖ, 30 Aralık 2019'da yeni koronavirüs enfeksiyonlarının küresel sağlığa büyük bir tehdit olduğunu belirterek Uluslararası Önemi Haiz Halk Sağlığı Acil Durumu oluşturduğunu ve küresel çapta pandemi koşullarını uygulamak gerekliliğini açıklamıştır (2). Lancet dergisinde, 2022 yılında yayınlanan bir makalede 2020 Ocak- 2022 Ocak arasında COVID-19 nedeni ile ölen kişi sayısının dünyada 5.94 milyon, Türkiye'de ise 82.400 olduğu bildirilmiştir (3).

COVID-19, başlıca belirtiler olarak ateş, öksürük ve nefes darlığı ile akciğer parankimini etkileyen bir solunum sistemi hastalığıdır. Yapılan son çalışmalar, çoklu organ sistemlerini etkileyebileceğini ve akciğer dışı semptomların gelişmesine neden olabileceğini göstermiştir. Akciğer dışı semptomların varlığı, genellikle geç taniye ve hatta bazen hastalarda çok ciddi komplikasyonlara neden olabilecek seviyelere kadar ilerleyebilmektedir. Araştırmacılar küresel olarak COVID-19'u ve insan vücudu üzerindeki etkilerini anlamak için çalışmalar yapmaya devam etmektedir (1).

Yaşanılan süreçte konu ile ilgili pek çok soru oluşmuştur. Uluslararası pandeminin ve yaşanan kayıpların ardından bu soruları; "Koronavirüs biyolojik ve genetik olarak nedir? Ne ile ilişkilidir? Hangi reseptörlere bağlanır? Hücreye nasıl girer? Hangi dokulara hasar verir?" şeklinde sıralayabiliriz. Bu nedenle, bu derlemede, koronavirüs hakkında yukarıda belirtilen soruların cevapları açıklanmaya çalışılacaktır.

## KORONAVİRÜS

Tek iplikçikli RNA virüsleri olan koronavirüsler (CoV), Coronaviridae ailesinin, Orthocoronavirinae alt ailesinin bir üyesidir ve solunum sendromlarına neden olmaktadır. CoV'lar nezle, grip, soğuk algınlığı gibi basit enfeksiyonlara sebep olabildiği gibi, şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS) ile Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome: MERS) gibi ölümcül solunum yolu enfeksiyonlarına kadar ciddi patolojilere de neden olabilmektedir. SARS'a neden olan virüs SARS-CoV, MERS'e neden olan virüs MERS-CoV olarak isimlendirilmiştir (4).

Koronavirüsler, büyük, pleomorfik ve küre şeklindedir ve yüzeyinde çıkıntılara sahiptir. Virüsün çapı yaklaşık 120 nm'dir. Viral zarf, çift katlı lipitten meydana gelir ve bu yapıda Membran (M: Membrane), Zarf (E: Envelope) ve Diken (S: Spike) proteinleri yer alır. Diken proteinleri, virüsün dışında bulunur ve virüse, korona tacına benzeyen görüntüyü verir. Betacoronavirüs A alt grubunda diken proteinler daha kısa yapıdadır ve Hemagglutinin Esteraz (HE) aktivitesi gösterir. Bu zarf yapısının içinde pozitif polarite gösteren nükleokapsit (N) yer alır (4).

SARS-CoV-2'nin genomu, tek sarmallı, pozitif polariteli, 5' Cap ve 3' Poly (A) kuyruğu içeren bir RNA'dır. Virüsün genomu, çoklu gen ürünlerini ekspres eden bir RNA'dır ve bu genom 29.891-29.903 nükleotidden oluşur. Genomun 5' ucu açık okuma çerçevesi (Open Reading Frames 1 ab; ORF1ab) poli-protein genlerini, 3' ucu bölgesi ise S ve E glikoproteinleri ile M ve N proteinlerini kodlayan genleri içermektedir. Bunun dışında genom, virüs için gerekli olan ve HE, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b ve ORF8 proteinlerini kodlayan genlere de sahiptir (4).

## KORONAVİRÜSÜN TÜRLERİ

CoV'lerin dâhil olduğu Coronaviridae ailesinin 4 alt tipi vardır. Bunlar, Alfa Koronavirüs, Beta Koronavirüs, Gama Koronavirüs, Delta Koronavirüs'tür. İnsanı konak olarak kullanabilen virüsler Alfa ve Beta Koronavirüs cinslerine bağlı türlerdir (4).

CoV ailesinin 2019 yılına kadar bilinen altı üyesi İnsan koronavirüsü 229E (HCoV-229E), İnsan koronavirüsü NL63 (HCoV-NL63, Haven koronavirüsü), İnsan koronavirüsü HKU1, İnsan koronavirüsü OC43 (HCoV-OC43), SARS-CoV, MERS koronavirüsü (MERS-CoV)'dür. CoV ailesi, Aralık 2019'da yayınlanan yeni koronavirüs SARS-CoV-2 ile yedi üyeye sahip olmuştur. Bütün bu virüs türlerinden, HCoV-229E ve HCoV-NL63 Alfa koronavirüs, geriye kalanı ise Beta koronavirüs ailesine ait virüslerdir (4).

## KORONAVİRÜSÜN HAYAT DÖNGÜSÜ

Viriyonun konak hücreye ilk bağlanması, virüsün S proteini ile konak hücrenin reseptörü arasındaki etkileşimler ile başlar. S protein-reseptör etkileşimi, bir koronavirüsün bir konak hücreyi enfekte etmesi için birincil belirleyicidir ve ayrıca virüsün doku tropizmini yönetir (4).

Reseptör olarak, HCoV-229E, amino peptidaz N (APN) reseptörünü, SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve HCoV-NL63, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörünü (ACE2), MERS-CoV, dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) reseptörünü, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 ise

9-O-asetillenmiş sialik asit taşıyan glikan içerikli reseptörleri kullanır (5).

Virüsün reseptöre bağlanmasının ardından, virüsün hücre sitoplazmasına ulaşması gereklidir. Burada, diken proteinini proteolitik olarak parçalayan enzimler çalışır. Proteaz aktivitesine sahip bu enzimler, ya trans membran serin proteaz 2 (TMPRSS2), ya furin ya da katepsin-L'dir (4).

Virüs bir kere hücre içine girdikten sonra, yani viral RNA konak sitoplazmasına ulaştıktan sonra pozitif RNA genomundan replikaz- transkriptaz kompleksi oluşur. Bu sırada virüs için hayati olan replikasyon enzimleri ile M, S, E proteinlerinin ekspresyonu gerçekleşir ve ardından virüs endoplazmik retikulum ve golgide olgunlaştırılır. Ardından, virüs ekzositoz yolu ile hücreden dışarı çıkar ve bu aşamadan sonra yeni oluşan virüsler kendilerine yeni konak hücreler aramaya başlar (4).

## MEMBRAN ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM 2 (ACE2)

SARS-CoV-2'nin bağlandığı hücre yüzey reseptörüdür. Bir karboksipeptidaz olan ACE2, trans membran proteindir ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) içerisinde görev yapar. Bu sistem kan basıncını ve organizmanın sıvı dengesini düzenler. Eğer kan basıncı düşerse, sodyum klorür (NaCl) böbrekteki jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını; renin enzimi, anjiyotensinojenden, anjiyotensin I oluşumunu; ACE2 enzimi de bu oluşan anjiyotensin I'i keserek anjiyotensin II oluşumunu sağlar. Anjiyotensin II, kan damarlarında vazokonstrüksiyona neden olarak kan basıncının artmasına neden olur. Diğer taraftan anjiyotensin II adrenal korteksten aldosteron hormon salınımını indükler ve böylece böbrek tübüllerinden sodyum ve su emilimini artırarak kan basıncının artmasına neden olur (6).

ACE2'nin bir membrana bağlı formu bir de serbest formu vardır. SARS-CoV-2 için reseptör görevi yapan membran bağlı formudur (mACE2). 'mACE2'nin eksprese olduğu hücreler ve ilişkili olduğu dokular ve hücreler: nazal mukoza hücreleri, bronş epitelyum hücreleri, ince bağırsak hücreleri, kan damarlarının perisitleri, böbreklerin proksimal tübül hücreleri, tiroid bezi hücreleri, kardiyomiyositler, pankreas hücreleri, karaciğer hücreleri, retina, konjunktiva hücreleri, mesane hücreleri, beyin hücreleri, prostat hücreleri, safra kesesinin glandüler hücreleri, plasenta hücreleri ile testisin Sertoli ve Leydig hücreleri olarak sıralanabilir (6).

## SARS-COV-2 İLE BAĞLANTILI PATOLOJİLER

### Kardiyovasküler Sistem

**Kalp:** COVID-19 geçiren ve geçirmekte olan hastalarda, kardiyovasküler sistem ile ilgili şikâyetler ve patolojiler rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastaların %40'ında kardiyovasküler hastalık hikâyesi olduğu, muayenelerinin ardından yaklaşık %17'sinde aritmi ve %7'sinde de akut kardiyak hasar olduğu bildirilmiştir. Akut kardiyak hasarı olan COVID-19'lu hastaların klinik olarak tanımlanmasından sonra bu patolojiler, akut kalp yetmezliği, akut myokart enfarktüsü, miyokardit ve ani kardiyak arrest olarak belirtilmiştir (7). Başka bir çalışmada, kalbin endotel hücrelerinde, SARS-CoV-2 viral tutulumunun, endotelit oluşumunu kolaylaştırdığı, COVID-19'lu hastaların, hayatta kalanlar ile kalmayanlar karşılaştırıldığında, aralarında troponin düzeyi açısından anlamlı bir fark olduğu, hastalık kötüleştikçe troponin düzeyinin de gittikçe arttığı bildirilmiştir (8). Elde edilen bir diğer bulguda, pnömonili hastalarda, uzun süreli pıhtılaşmanın arttığı, sistemik inflamatuvar aktivitenin ve çeşitli komplikasyonların olduğu öne sürülmüştür (9). Ayrıca, bir çalışma SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda sıklıkla hiperlipidemi veya glukoz metabolizması bozukluğu olabildiğini bildirmiştir. Toronto SARS salgını sırasında, SARS-CoV ile enfekte hastalardan alınan otopsi ile elde edilen, insan kalp örneklerinin %35'inde SARS-CoV viral RNA'sı tespit edilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise oluşan enfeksiyonun ardından, miyokard hasarı, akut kalp yetmezliği, akut solunum yetmezliği sendromu, pnönoninin neden olduğu hipoksemi, akut böbrek hasarı arkasından kronik kalp yetmezliğinin alevlenmesi, sürekli/tekrarlayan kardiyak aritmi ve myokart infarktüsü ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (11).

### Gastrointestinal Sistem

**Karaciğer:** ACE2, hepatik sinüzoidal endotelde ve yerleşik Kupffer hücrelerinde eksprese edilen bir protein olduğundan, doğrudan bir kanıt olmasa da spesifik SARS-CoV-2 hepatotropizmi için potansiyel olduğunu düşündürmektedir. Hastaneye şiddetli COVID-19 ile yatışı yapılan hastalar incelendiğinde, karaciğer fonksiyon bozukluğunun habercisi olan, pıhtılaşma ve fibrinolitik yolların daha fazla aktive olduğu, nispeten düşük trombosit sayıları, artan nötrofil sayıları, nötrofil-lenfosit oranları ve yüksek ferritin düzeyleri ile karaciğer hasarı şüphesi olduğu gösterilmiştir (7). COVID-19 nedeni ile ölen 43 post-mortem karaciğer dokusunu analiz

eden yakın tarihli bir çalışma, karaciğerlerde potansiyel olarak karaciğer iltihabı ve hasarına aracılık eden prokoagülan bir endoteliyopati olduğunu açıklamıştır (12). Hastanede yatan COVID-19 hastalarında bildirilen yüksek serum karaciğer biyokimyası sıklığı %10-58 arasında değişmektedir. Öncelikle, normalin üst sınırının bir ila üç katı ve nadiren normal üst sınırın 5 katından yüksek olan transaminazlar bildirilmiştir (13).

Erken, COVID-19 sırasında, normal ila orta derecede yüksek total bilirubin seviyeleri gözlemlenebilir. Histolojik açıdan bakıldığında ise karaciğerde, hafif, mikst lobüler ve portal inflamasyon ile birlikte orta derecede mikro veziküler steatozdan fokal nekroza kadar değişen histopatolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Ayrıca, sinüzoidal dilatasyon kaydedilmiştir, ancak herhangi bir safra kanalı yaralanması belgelenmemiştir. Ayrıca yapılan çalışmada, karaciğer dokusunda RT-PCR yoluyla SARS-CoV-2 RNA'sı tanımlanmıştır. ABD'deki bir ölüm sonrası seride ise, SARS-CoV-2 RNA'sı, test edilen karaciğer örneklerinin %55'inde tespit edilmiştir (14).

**Pankreas:** Nedensellik doğrulanamasa da patofizyolojik bulgular, pankreasın COVID-19'dan etkilendiğini göstermektedir. Salgının erken evrelerinde, birkaç çalışma, şiddetli pnömonisi olan COVID-19 hastalarında lipaz ve amilaz düzeylerinin arttığını bildirmiştir. Bu kanıt, COVID-19 enfeksiyonunun doğrudan akut pankreatit ile sonuçlanabileceği hipotezine yol açmıştır (15). ABD'de çok merkezli bir çalışma, hastanede yatan COVID-19 hastalarının %12.1'inde hiperlipazemi bildirmiştir (16). Diğer taraftan, Çin'de yapılan bir çalışmada, COVID-19 pnömonisi olan hastaların %12.6'sında akut pankreatit gelişmiştir. Birleşik Krallık'ta yapılan başka bir prospektif çalışmada da, COVID-19'un şiddetli akut pankreatit için, bir risk faktörü olabileceği doğrulanmıştır (17).

**Bağırsaklar:** ACE2 bağırsaklarda yüksek oranda eksprese olmaktadır. Bu yüzden, COVID-19 pandemisi sırasında, bağırsaklar ile ilgili patolojiler yüksek oranda bildirilmiştir. Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, COVID-19'lu bireylerin %11.4 - 61.1'inde gastro intestinal belirtiler ortaya çıkmıştır (18). COVID-19 ile ilişkili gastro intestinal semptomların çoğu hafiftir ve bunlar; anoreksi, ishal, bulantı, kusma (19), kanlı diyare, bazı hastalarda kabızlık, hemorajik kolit ve karın ağrısı olarak ifade edilmiştir. COVID-19 ile ilişkili çoklu yuvarlak herpetik erozyonlar, ülseratif ve iskemik değişiklikler, histolojik olarak bildirilen patolojilerdendir (20).

**Plasenta:** SARS-CoV-2'nin plasenta yoluyla fetüse nadiren bulaştığı görülse de hamilelik sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bir dizi gebelik komplikasyonlarına neden olduğuna dair kanıtlar rapor edilmiştir (21). Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hamile kişilerde, SARS-CoV-2

enfeksiyonu olmayanlara göre preeklampsi, erken doğum ve ölü doğum riskinde artış bulunmuştur (22). Başka bir çalışmada ise, şiddetli COVID geçiren gebelerde, geçirmeyenlere oranla daha fazla preeklampsi, erken doğum, gestasyonel diyabet ve düşük doğum ağırlığı görüldüğü bildirilmiştir (23). Çok uluslu bir kohort çalışmada da COVID-19'lu gebelerin COVID-19 olmayan gebeliklere göre, preeklampsi/ eklampsi ve erken doğum için daha yüksek risk altında olduğunu ilan etmiştir (24). SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan 1219 gebe hastayla yapılan gözlemsel bir çalışmada, şiddetli COVID-19 geçiren gebeler asemptomatik hastalarla karşılaştırıldığında, COVID-19'u ağır geçiren gebelerde sezaryen doğum, hipertansif gebelik bozuklukları ve erken doğum oranlarının daha fazla olduğu gözlenmiştir (21,23).

**Testis:** Yapılan çalışmalarda, testis örnekleri mikroskobik olarak değerlendirilmiş, COVID-19'un akut fazında spermatogenez sürecinin etkilenmediği gösterilmiştir. Ancak seminifer tübüllerde önemli hasar olduğu, Sertoli hücrelerinin şiştiği, Leydig hücrelerinin azaldığı, interstisyel ödem ve hafif inflamasyonun (baskın T lenfositleri) olduğu gözlenmiştir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, analiz sırasında spermatogenezin normal olmasına rağmen, Sertoli ve Leydig hücrelerindeki fonksiyonel değişikliklerin ileride testis hasarına yol açabileceği rapor edilmiştir (25). Başka bir çalışmada ise, COVID-19'lu altı erkeğin otopsisinin bu hastalarda kontrollere kıyasla ciddi spermatogenez hasarları taşıdığı gösterilmiştir. Testis dokusunda, viral RNA ve virüse ait parçaların saptanmasına ek olarak, TMPRSS2 ve ACE2'nin ekspresyonunun varlığı doğrulanmıştır. Ayrıca histopatolojik değerlendirmelerde; farklılaşma kümesi 68 (Cluster of Differentiation 68; CD68), CD3, CD20, CD38 ve insan lökosit antijeni DR izotipi (Huma Leukocyte Antigen DR isotype; HLA-DR) gibi farklı lökositlerin infiltrasyonu gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, COVID-19'lu 81 erkek vakada, serum lüteinize edici hormonun (LH) arttığı, buna karşılık, testosteron/LH oranı ve folikül uyarıcı hormon (FSH)/LH oranının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Ancak, COVID-19 hastaları ve kontrol gruplarının serum testosteron düzeylerinde bir fark gözlenmemiştir (26). COVID-19'lu 221 ardışık erkek hasta üzerinde yapılan bir kohort çalışmada ise, daha önceki verinin aksine, hastalığın şiddeti arttıkça, testosteron seviyelerinin de düştüğü gözlemlenmiştir (27). Bir vaka raporunda, bir COVID-19 hastasına iyileştikten 135 gün sonra semen analizi yapılmış, sperm sayısında ve hareketliliğinde iyileşme görülmüş, ancak spermin morfolojik özelliklerinin zayıflamış olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, spermin hasarlı DNA'ya sahip olabileceği endişesini doğurmuştur. Yardımcı üreme teknolojisi uygulama sırasında embriyo kalitesinin de düşük olduğu tespit edilmiştir (28).



## Üriner Sistem

**Böbrek:** SARS-CoV-2 için başka bir hedef hücre, böbrek hücreleridir. SARS-CoV-2 renal proksimal tübül hücrelerine ve podositlere yerleşir ve burada sitotoksik bir etki oluşturur. Buna neden olan ise TMPRSS enzimi ve ACE2 reseptör etkileşimidir (29). Hastaneye yatırılan COVID-19'lu hastalarda, klinik gözlemler neticesinde, sıklıkla böbrek fonksiyonlarında bozulmalar görülmüştür. Bu bozulmalar, başlangıçta hafif olarak seyrederken, COVID-19'un ilerleyen dönemlerinde ciddi akut böbrek hastalığına kadar giden bir seyir olduğu rapor edilmiştir (30). Çin'de yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonunun başlangıcından ortalama 20 gün sonra, hastaların %6,7'sinde böbrek yetmezliği geliştiği rapor edilmiştir. Ayrıca, SARS-CoV-2'ye ait RNA varlığı hem kanda hem de böbrekte yapılan PCR neticesinde gösterilmiştir (29).

## Nörolojik Sistem

Yapılan retrospektif bir çalışmada, COVID-19'lu hastalarda virüsün nörolojik durumlar ile bağlantısına bakılmış, ortaya çıkan patolojilere göre nörolojik sistem bulguları; nörolojik hastalıklar, serobrovasküler hastalıklar ve periferik sinirlerdeki anomaliler olarak gruplandırılmıştır (31).

Yapılan yakın tarihli bir çalışmada, COVID-19'lu çok sayıda hastada hem beyinde hem de diğer birçok organda küçük veya büyük kan pıhtılarının oluşumu ve buna bağlı olarak hem küçük hem de büyük arteriyel damarlarda iskemik enfarkt, serebral venöz tromboz, intrakraniyal hemoraji ve ensefelopati olduğu bildirilmiştir (32). COVID-19'lu başka bir hasta grubunda baş ağrısı, ateş, boyun tutulması, konfüzyon, amnezi gibi mental durum değişiklikleri, uyum bozukluğu, halüsinasyonlar, uyuşukluk, sinirlilik, çözülmüş konuşma ve kafa karışıklığı ve/veya nöbetler gözlenmiştir (33). SARS-CoV1'e benzer şekilde SARS-CoV-2'de de kraniyal sinirlerde, periferik sinirlerde ve kaslarda ciddi yaralanmalar rapor edilmiştir. Nefes almada zorluk, ayakta duramama veya yürüyememe veya solunum ventilatörlerini kesmede zorluk yaşama, arefleksi, ataksi, letarji, kas atrofi ya/ ya da kas zayıflığının gözlemlendiği bildirilmiştir (34).

## Kas-İskelet Sistemi

Çin'de ilan edilen ilk raporda, 55.924 COVID-19 hastası taranmış, hastaların %14,8'inde miyalji veya artralji olduğu bildirilmiştir (1). Yine Çin'de yapılan bir meta analizde, 12.046 hastanın %25,6'sında yorgunluğun ve %15,5'inde miyalji ve/veya artraljinin tanımlanmış olduğu ve ayrıca çoğu hastanın hastalığın başlangıcından itibaren, semptomlar gösterdiği bildirilmiştir (35). COVID-19 hastalığı sırasında, özellikle

ciddi hastalıkları ve çoklu organ yetmezliği olan hastalarda belirgin olarak yüksek kreatinin kinaz ile miyozit ve rabdomiyolizinin ortaya çıkabileceğini gösteren raporlar yayınlanmıştır (1).

## Solunum Sistemi

**Akciğer:** SARS-CoV-2, insanda, primerde solunum yollarını tutarak hastalık yapmaktadır. İsimlendirmesi de bu eksende, şiddetli akut solunum sendromuna neden olan korona virüs 2 şeklindedir. COVID-19 ile ilgili şikâyetler yüksek ateş, baş ağrısı, yorgunluk ve kuru öksürük olarak sıralanabilir. Fakat virüsün organ tutulumları arttığında nefes darlığı, balgamlı öksürük, boğaz ağrısı, kas ve eklem ağrıları, mide bulantısı veya kusma, iştahsızlık, burun akıntısı, ağır solunum yetmezliği de görülmektedir. Bazı hastalar septik şokla birlikte hızla akut akciğer hasarına ve akut solunum yetmezliğine de girebilmektedir (1).

**Kulak- Burun- Boğaz (KBB):** KBB belirtileri, COVID-19'da hekimlerin en sık karşılaştığı semptomlardan biridir. Bazı COVID-19 hastalarında, duyu kaybı, tat kaybı ve koku kaybı görülmüştür. Yapılan bir anket çalışmasında, 1627 katılımcı değerlendirilmiştir. Buna göre, COVID-19 hastaları arasında %52,73 oranında koku alamama problemi, %43,93 oranında ise tat alamama problemi yaşandığı tespit edilmiştir (36). Ancak, COVID-19'lu hastalarda tat ve koku kaybının olduğu hastalar mevcut olmakla birlikte, etnisiteye göre değişiklik gösterdiği fark edilmiştir. Örneğin, Avrupada tat-koku kaybı oranları Çin ve İrana göre oldukça yüksek bulunmuştur (31). Buna ilaveten, hastalarda, boğaz ağrısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, bademcik ödemi ve servikal lenf düğümlerinde büyüme sık görülmüştür (37,1).

## Diğer Organlar ve Dokular

**Göz:** COVID-19 hastalarında, göz dokusu ile ilgili rapor edilen patolojiler, optik nörit, optik disk ödemi, oküler vasküler bozulma, akut maküler nöroretinopati, vaskülit retinal oklüzyon, retinal arter tıkanıklıkları, intraretinal kanamalar, pamuk yünü lekeleri, üveit, görme kaybı ve endojen endoftalmi, göz hareketi anormallikleri, inter nükleer oftalmopleji ve fasiküler okülomotor palsidir (38).

**Deri:** Casas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SARS-CoV-2'nin çeşitli dermatolojik problemlere neden olduğu bildirilmiştir. Bunlar; makülo papüler ekzantem, papülo veziküler döküntü, ağrılı akral kırmızı mor papüller, ürtiker, livedo reticularis ve peteşi, vezikül veya püstüllü akral eritem alanları (Pseudo-chilblain lesion), diğer veziküler döküntüler, makülo papüler döküntüler ve nekrozdur (39). Başka bir çalışmada,

COVID-19 hastalarının çoğunda gövdede, bazılarında el ve ayaklarda lezyonlar olduğu rapor edilmiştir. Çocuklarda eritema multiforme ve Kawasaki Hastalığı ile ilişkili COVID-19 vaka raporları da yayınlanmıştır. Deri tutulumunun arkasındaki patogenezin, küçük damar vaskülit, trombotik olaylar, hiyalin trombüs oluşumu, akral iskemi olabileceği iddia edilmiştir (40).

**Kan:** COVID-19 sistemik inflamasyona ve bazen de sitokin fırtınasına neden olan sistemik bir hastalıktır. Guan ve arkadaşları COVID-19 sırasında hastanın kan değerlerinde, lenfopeni, trombositopeni, lökopeni, lökositoz, trombositoz gibi patolojiler ile karşılaşılabilirdiğini ifade etmişlerdir. Bunların yanı sıra, uzamış protrombin zamanı (PT), düşük serum fibrinojen seviyesi ve D-dimer yüksekliği şeklinde hastanın koagülasyon durumunun değiştiği ve buna bağlı olarak Dissemine İntravasküler Pıhtılaşma (DIC)'nin oluşabileceği iddia edilmiştir (37). Yapılan bir çalışmada, hastalığın şiddetinin Alanin Aminotransferaz (ALT), bilirubin, serum üre, kreatinin seviyelerinin artması ile korele olarak arttığı; serum albümin düzeyindeki düşüş ile de korele olarak düştüğü tespit edilmiştir. COVID-19'un şiddetinin artması ile, Interlökin-6'nın (IL-6) seviyesindeki artışın arasında bir bağlantı olduğu da ifade edilmiştir. IL1B, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IFN- $\gamma$  indükleyici Protein 10 (IP10), Monosit Kemotaktik Protein (MCP), Granülosit Sitümüle Edici Faktör (GCSF), IL2, IL7, IL10, monosit kemotaktik proteini-1 (MCP1), Makrofaj İnflamatuvar Protein-1A (MIP1A) ve Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) proteinleri ile de COVID-19 arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (1).

## SONUÇ

Özet olarak, SARS-CoV-2 hücre reseptörü ACE2 reseptörünü kullanmakta ve konak hücreyi ACE2 üzerinden istila etmektedir. ACE2 geninin eksprese olduğu hücre ve dokular, SARS-CoV-2 için konak olarak çalışmaktadır. En çok etkilenen dokular, solunum sisteminin dokuları olmasına rağmen SARS-CoV-2 virüsünden diğer dokular da etkilenebilmektedir. SARS-CoV-2'nin istila ettiği diğer sistem ve dokulardaki patolojiler şu şekilde sıralanabilir. KBB sisteminde boğaz ağrısı, tat, koku ve duyu kaybı ile burun akıntısı; kardiyovasküler sistemde göğüs ağrısı, göğüste sıkışma, çarpıntı ve aritmiler; gastro intestinal sistemde iştahsızlık, ishal, kusma, bulantı ve karın ağrısı; renal sistemde proteinüri, hematüri ve akut böbrek hasarı; nörolojik sistemde baş ağrısı, konfüzyon, deliryum ve mental durum değişikliği; oküler sistemde konjonktival hiperemi, gözde yabancı cisim hissi, kemoz ve yırtılma; kutanöz dokularda döküntü, papüller, ve ürtiker, kas-iskelet sisteminde miyalji ve artralji; hematolojik dokularda lenfopeni, trombositopeni, lökopeni, yüksek inflamatuvar belirteçler ve

yüksek pıhtılaşma belirteçlerindeki bozulmalar ve üreme sisteminde azalmış sperm sayısı ve azalmış sperm motilitesi görülebilmektedir. Araştırmalar, solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı, septik şok, kardiyovasküler arrest oluşumunun COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğunu ve kötü prognoza neden olduğunu ifade etmektedir (1,17).

SARS-CoV-2'nin etnik kökenlerde nasıl davrandığını anlamak ya da farklı hücrelerde, farklı dokularda, farklı organlarda, farklı sistemlerde neler yaptığını öğrenmek için bütün kliniklere gelen COVID-19 vakaları ile ilgili verilerin dünya literatürüne katkı sağlaması için paylaşılması gereklidir. Ayrıca, mümkünse post-mortem dokulardaki SARS-CoV-2 RNA analizinin yapılması ve gerçekten de hücrelere ne oranda yerleştiği tespit edilmelidir. Bu sayede, SARS-CoV-2, geçirdiği mutasyonlar ve oluşturduğu alt varyantlar ile hayatımızı kâbusa dönüştürmeye devam ederken, COVID-19 savaşında oluşturulacak stratejilerin geliştirilmesi mümkün olacaktır. Özetle bu konuda yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front Public Health*. 2021;8:582932.
2. Bütün Aydın E, Aydın A. A Critical Analysis of the Discourses Developed by the World Health Organization at the Beginning of the Covid-19 Pandemic. *Afyon Kocatepe University Journal of Social Sciences*. 2022;24(2):521-537.
3. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet*. 2022;10334(399):1513-1536.
4. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
5. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1. *Encyclopedia of Virology*. 2021;428-440.
6. Hikmet F, Méar L, Edvinsson A, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020;16(7):e9610.
7. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-1418.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
10. Amirfakhryan H, Safari F. Outbreak of SARS-CoV-2: Pathogenesis of infection and cardiovascular involvement. *Hellenic J Cardiol*. 2021;62(1):13-23.
11. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25.

12. McConnell MJ, Kawaguchi N, Kondo R, Sonzogni A, Licini L, Valle C, et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *J Hepatol.* 2021;75(3):647-658.
13. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-678.
14. Spearman CW, Aghemo A, Valenti L, Sonderup MW. COVID-19 and the liver: A 2021 update. *Liver Int.* 2021;41(9):1988-1998.
15. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterol.* 2020;159(1):367-70.
16. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS, Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Lipase elevation in patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(8):1286-8.
17. Magro F, Nuzzo A, Abreu C, Libânio D, Rodriguez-Lago I, Pawlak K, et al. COVID-19 in gastroenterology: Where are we now? Current evidence on the impact of COVID-19 in gastroenterology. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(7):750-765.
18. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69(6):997-1001.
19. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol.* 2020;159(1):81-95.
20. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Riza R, Abeysuriya V, Seneviratne SL. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(12):1362-1388.
21. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-186.
22. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021;193:E540-E548.
23. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021;137:571-580.
24. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr.* 2021;175:817-826.
25. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus.* 2020;6(5):1124-1129.
26. Ma X, Guan C, Chen R, Wang Y, Feng S, Wang R, et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):487-489.
27. Çayan S, Uğuz M, Saylam B, Akbay E. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study. *Aging Male.* 2020;23:1493-1503.
28. Ardestani Zadeh A, Arab D. COVID-19 and male reproductive system: pathogenic features and possible mechanisms. *J Mol Histol.* 2021;52(5):869-878.
29. Şit D, Kayabaşı H. SARS-CoV-2 ile İlişkili Akut Böbrek Hasarı. *Dicle Tıp Derg.* 2020;47(2):498-507.
30. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-13.
31. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3-19.
32. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
33. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun.* 2020;87:33.
34. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurol.* 2020;95(5):e601-e605.
35. Cipollaro L, Giordano L, Padulo J, Oliva F, Maffulli N. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):178.
36. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg.* 2020;163:3-11.
37. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
38. Al-Namaeh M. Ocular manifestations of COVID-19. *Therapeutic Advances in Ophthalmol.* 2022;14. doi:10.1177/25158414221083374
39. Casas CG, Català A, Hernández GC, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Lario AR-V, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020; 183:71-7.
40. Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a brief review. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13528.

# Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERCP) Uygulanan Koledokolitiazis Hastası ve Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu

## *Cholelithiasis Patient Applied to Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography (ERCP) and Nursing Care: A Case Report*

Servet KALYONCU<sup>1</sup>, Özlem CEYHAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği, Kayseri, Türkiye.

### Özet

Koledokolitiazis, ortak safra kanalı içinde safra taşı varlığını ifade etmektedir. Yaşla birlikte fizyolojik olarak ortak safra kanalının genişlemesi nedeniyle koledokolitiazis, yaşlılarda daha sık görülmektedir. Koledokolitiazis genellikle biliyer kolik olarak tanımlanan karın ağrısına neden olmaktadır. Beraberinde bulantı ve kusma eşlik etmektedir. Koledokolitiazisli hastalarda Akut kolanjit, Akut Bilier Pankreatit gibi pek çok komplikasyon gelişebilmektedir. Komplikasyon gelişmiş koledokolitiazisli hastada hemşirelik bakımının amaçları; belirti ve bulguları erken tespit etmek, bireylerin öz bakımlarını sağlamak, yaşam kalitelerini yükseltmek ve iyilik hali kazandırmak, Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERCP) işlemi öncesinde, esnasında, sonrasında uygun hemşirelik girişimlerini planlamak, ERCP işlemi sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonları takip etmek ve gerekli hemşirelik girişimlerini uygulamak, hasta ve ailesini eğitmektir. 56 yaşında olduğu bilinen ülseratif kolit (27 yıldır), ritim bozukluğu, DM tanıları olan hastanın 12 gündür epigastrik bölgede dolgunluk ve ağrısı nedeniyle acile başvurmuş ve koledokolitiazis tanısı ile servise kabul edilmiştir. Olgu Marjory Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örgütleri Hemşirelik Bakım Modeli ile değerlendirilerek, hemşirelik bakımı verilmiştir. Hastadan ve ailesinden çalışmanın yapılması ve yayınlanması için gerekli izin alınmıştır. Olguda akut ağrı, bulantı, hipertermi, iştahsızlığa bağlı vücut gereksiniminden az beslenme, yorgunluğa bağlı aktivite intoleransı, sarılık ve kaşıntıya bağlı cilt bütünlüğünde bozulma, sıvı elektrolit dengesizliği, bireysel başetmede yetersizlik, bilgi eksikliği hemşirelik tanıları belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Koledokolitiazis, ERCP, Hemşire, Hasta, Bakım, Olgu Sunumu

### Abstract

Cholelithiasis refers to the presence of gallstones in the common bile duct. Cholelithiasis is more common in the elderly due to physiological dilatation of the common bile duct with age. Cholelithiasis usually causes abdominal pain defined as biliary colic. It is accompanied by nausea and vomiting. Many complications such as acute cholangitis and acute biliary pancreatitis may develop in patients with cholelithiasis. The aims of nursing care in patients with cholelithiasis with complications are to detect signs and symptoms early, to provide self-care, to improve quality of life and well-being, to plan appropriate nursing interventions before, during and after the Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography (ERCP) procedure, to follow the complications that may develop during and after the ERCP procedure and to implement the necessary nursing interventions, and to educate the patient and his family. A 56-year-old patient with a known diagnosis of ulcerative colitis (27 years), arrhythmia and DM presented to the emergency department because of fullness and pain in the epigastric region for 12 days and was admitted to the ward with a diagnosis of cholelithiasis. The case was evaluated with Marjory Gordon's Functional Health Patterns Nursing Care Model and nursing care was provided. The necessary permission was obtained from the patient and her family for the study and publication. The nursing diagnoses of acute pain, nausea, hyperthermia, nutrition less than the body requirement due to anorexia, activity intolerance due to fatigue, deterioration in skin integrity due to jaundice and itching, fluid electrolyte imbalance, inadequacy in individual coping, and lack of information were determined.

**Keywords:** Cholelithiasis, ERCP, Nurse, Patient, Care, Case Report

**Yazışma Adresi:** Servet KALYONCU, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği, Kayseri, Türkiye

**Telefon:** +95063096866 **e-mail:** servetkalyoncu38@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-8687-2229, 0000-0002-1869-8713

**Geliş tarihi:** 03.04.2023

**Kabul tarihi:** 04.08.2023

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1276159

## GİRİŞ

Koledokolitiazis, ductus cholodechus yolunda safra kesesi taşlarının varlığını ifade eder. Koledokolitiazis primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer koledokolitiazis, tipik olarak safra stazına bağlı olarak gelişir. Bu durum intraduktal taş oluşumu için risk oluşturur. Primer koledokolitiazisin nedenleri genellikle safra yollarını yaygın olarak etkiler buna bağlı olarak da hastalarda hem ekstrahepatik hem de intrahepatik safra taşları olabilir. İntrahepatik taşlar tekrarlayan piyojenik kolanjit ile komplike hale dönüşebilir. Primer koledokolitiazis, kistik fibrozis, tekrarlayan persistan biliyer enfeksiyonlar, karaciğer nakli sonrası görülen hepatik arter yaralanmasına bağlı iskemi gibi nedenlerle oluşabilir (1). Sekonder koledokolitiazis, koledokolitiazisin en sık görülen tipidir. Safra kesesindeki taşların ductus choledochus'a düşmesi ile ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda kolelitiazisi olan hastaların %10-15'inde taşa bağlı olarak 10 yıl içinde semptomatik olarak ortaya çıkar. Kolelitiazis nedeni ile ameliyat edilen hastaların yaklaşık %10-20'sinde operasyon esnasında safra yollarında da taş olduğu görülmektedir. Koledokolitiazisli hastalar çoğunlukla semptomatik şikayetlerle hastaneye başvururlar. Bu hastalarda tipik olarak biliyer tipte ağrı ve laboratuvar bulgularında yüksek bilirubin ve alkalen fosfataz değerleri saptanır. Komplike olmayan hastalarda çoğunlukla ateş yüksekliği saptanmazken, nadir olarak hastalar asemptomatik olarak seyredebilir (2,3). Kolelitiazisli (safra kesesi taşı) hastaların yaklaşık %10-20'sinin safra kanallarında taş oluşacağı tahmin edilmektedir. Bu bakımdan prevalansı yüksek bir hastalıktır (4). Kolelitiazisli hastalarda koledokolitiazis insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Kolelitiazis kadın hastalarda, hamile hastalarda, yaşlı hastalarda ve serum lipid düzeyi yüksek olanlarda daha sık görülebilmektedir (5,6).

Karaciğerde sentezlenen ve safra kesesinde depolanan safra sıvısı, çeşitli nedenlere bağlı safra kesesi ve kanallarında safra taşı oluşumuna neden olabilmektedir. Safra kesesinde taş olan bazı hastalarda taşlar safra kesesinden sistik kanala ve daha sonra da koledoka geçmektedir. Koledokolitiazis vakalarının çoğu, safra kesesinden ortak safra kanalına safra taşlarının geçişine bağlıdır. Primer koledokolitiazis ise daha az sıklıkta görülebilmektedir. Primer koledokolitiazis, intraduktal taş oluşumu ile sonuçlanan safra stazı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Safra kanalları yaşla birlikte genişlemektedir. Genişlemiş safra kanalları ve biliyer divertikülü olan yaşlı yetişkinler, primer safra kanalı taşlarının oluşumu için risk altındadır. Safra akışı, ortak safra kanalı içindeki taşlar tarafından engellenirse tıkanma sarılığına ve hepatite yol açabilmektedir. Staz nedeniyle kolanjit tablosu gelişebilmektedir. Koledokolitiazisli hastalarda diğer safra yolu obstrüksiyonu sebeplerine göre kolanjit ve sepsis daha yaygın olarak görülebilmektedir (7).

Yaşla birlikte fizyolojik olarak ortak safra kanalının genişlemesi nedeniyle koledokolitiazis, yaşlılarda daha sık görülmektedir. Kolesistektomi sonrası koledok genişliğinin 10 mm'yi geçmesi ile bilier staz ve primer koledok taşı oluşumu görülebilmektedir (8). Koledok taşı olan hastaların semptom ve bulguları oldukça değişkendir ve hastalar asemptomatik olabileceği gibi biliyer kolik, sarılık, kolanjit veya pankreatit gibi komplikasyonlarla karşılaşabilmektedir (9). Koledokolitiazis genellikle biliyer kolik olarak tanımlanan karın ağrısına neden olmaktadır. Ağrı genellikle sağ hipokondriumda veya epigastriumda bulunmaktadır ve 30 dakika ile birkaç saat sürmektedir. Beraberinde bulantı ve kusma eşlik etmektedir (10).

Safra kanalındaki bir taşın kanala impakte olması tıkanma sarılığına neden olabilir. Çoğu zaman tıkanma kısmi olur ancak bazı durumlarda kanalda safra akımı tamamen kesilebilir. Sıklıkla tıkanmanın ileri düzeyde olmasıyla enfeksiyon gelişir ve kolanjit tablosu ortaya çıkar. Safra kanalının tıkanmasıyla safra basıncındaki artış, bakterilerin safra kanalından kan dolaşımına geçmesine neden olur. Koledokta taşa bağlı kolanjit gelişen hastaların kan kültürlerinde genellikle gram negatif bakteri üremesi olur (11).

Koledokolitiazisin komplikasyonlarından biri olan Akut kolanjit, Charcot triadı olarak bilinen ateş, sarılık ve karın ağrısına neden olan, Oddi sfinkteri aracılığıyla barsaklardan safra kanalına gelen bakterilerin neden olduğu ortak safra kanalının akut inflamasyonu ve enfeksiyonudur. Bakteriyemi ve sepsis gelişen hastalarda ise hipotansiyon ve mental durum değişikliklerinin de olduğu Reynold pentadı ortaya çıkabilir. Akut kolanjit tanısı klinik, laboratuvar ve görüntülemeye dayanır. Akut kolanjit erken fark edilmez ve uygun şekilde tedavi edilmezse hızla sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis ve mortaliteye neden olabilmektedir (11,12).

Koledokolitiazisin diğer bir komplikasyonu olan Akut Bilier Pankreatit ise, çeşitli nedenlere bağlı pankreas dokusunun hasarlanması, inflamasyona bağlı karın ağrısı ve kanda pankreas enzim seviyelerinin yükselmesiyle karakterize bir hastalık tablosudur. Akut pankreatit (AP), neden olduğu komplikasyonları ile birlikte tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hafif ve ciddi AP'de mortalite %1'den %20'ye kadar değişmektedir (13).

Kolanjit ve pankreatit gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonları nedeniyle asemptomatik hastalarda dahi koledokolitiazisin tedavi edilmesi önemlidir. Etkili tedavi modaliteleri arasında Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERCP), perkütan tedavi ve cerrahi tedavi yer almaktadır (8).

Komplikasyon gelişmiş koledokolitiazisli hastada hemşirelik bakımının amaçları; belirti ve bulguları erken tespit etmek, bireylerin öz bakımlarını sağlamak, yaşam kalitelerini yükseltmek ve iyilik hali kazandırmak, ERCP

işlemi öncesinde, esnasında, sonrasında uygun hemşirelik girişimlerini planlamak, ERCP işlemi sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonları takip etmek ve gerekli hemşirelik girişimlerini uygulamak, hasta ve aile eğitimidir. Bu sebeple hemşirelerin hasta ve ailesine hastalığın yönetimine ilişkin yardımcı olmak ve komplikasyonları önlemeye yönelik sağlık eğitimi verilmesi oldukça önemlidir (14-19).

Olgu Marjory Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Hemşirelik Bakım Modeli ile değerlendirildi. Gordon'un fonksiyonel sağlık örüntüleri, hemşirelerin hasta bakımında daha kapsamlı bir değerlendirme yapması ve hemşirelik sürecini uygulayabilmeleri için kullanılmak üzere tanımlanmış bir süreç olduğu için bu olgu, hemşirelik bakımı Gordon'un FSÖ modeline göre planlanmıştır.

**OLGU:** 56 yaşında olan ST lise mezunu, memur ve evlidir. Kan grubu BRh(+) olan hastanın 15 yıldır sigara öyküsü bulunmaktadır

**Tanısı:** Koledokolitiazis

**Soy Geçmişi:** Baba – DM

**Kronik Hastalıkları:** DM, aritmi, ülseratif kolit

## FONKSİYONEL SAĞLIK ÖRÜNTÜSÜ

### Sağlığın Algılanması ve Yönetim Biçimi

**Öykü:** 56 yaşında olduğu bilinen ülseratif kolit (27 yıldır), ritim bozukluğu, DM tanıları olan hastanın 12 gündür epigastrik bölgede dolgunluk ve ağrısı mevcut. Bulantı ve kusma isteği varmış. 3 gündür idrar renginde koyulaşma ve gaita renginde açılma meydana gelmiş. Ağrıları karın bölgesine yayılmaktaymış. Karın ağrısı sırtına da vurmaktaymış. Kaşıntı, halsizlik, iştahsızlık şikayetleri de olmuş. Hasta soğuk algınlığı olarak düşünüp Talcid isimli ilacı kullanmış. Birkaç gün geçtikten sonra şikayetleri artmaya devam eden hasta acile başvurmuş. Acilde oral kapalı hidrasyon başlanmış. Hastadan tetkikler istenmiş. Total ve direkt bilirubin, GGT, AST-ALT parametrelerinde önemli artış görülmesi üzerine görüntüleme yapılmış.

**Şikayet:** Halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, karın ve sırt ağrısı, idrar renginde koyulaşma, gaita renginde açılma, sarılık, kaşıntı.

**Geçirilen Operasyonlar:** İnguinal herni

**Sürekli Kullanılan İlaçlar:** Salmiden 3x3, diltizem 1x1, glifix 1x1

**Hastanın yaşam bulguları (ERCP'den önce):** kan basıncı 110/70 mmHg, radyal nabız: 72/dakika, solunum: 18/dakika ve ateşi 36,5 C, SPO2: 98.

**Hastanın yaşam bulguları (ERCP'den sonra):** kan basıncı 140/80 mmHg, radyal nabız: 92/dakika, solunum: 22/dakika ve ateşi 38,1 C, SPO2: 95.

**Order Edilen İlaçlar:** Diltizem 30mg (1X1), Penta-500mg (3X2), Poliaminofen 1000mg (2X1), Xemol 20mg (2X1), Glifix 30 mg (1X1), Eçiceft 1000mg (2X1).

**Laboratuvar Parametrelerinde Değişiklikler (ERCP'den önce):** Pt değeri yüksek, Ca düşük, CRP değeri yüksek, total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri yüksek çıkmıştır.

**Laboratuvar Parametrelerinde Değişiklikler (ERCP'den sonra):** Aptt ve Pt değerleri yüksek, CRP değeri yüksek, total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri yüksek çıkmıştır.

### Beslenme ve Metabolik Durum

**Kilosu:** 76kg **Boyu:** 1,75cm **BKİ:** 24,81 (Normal)

R3 Diyabetik Diyet+Ülseratif Kolit Diyeti

Hasta oral yoldan besleniyor, yemeğini kendisi yiyebiliyor. Hastanede hastaya R3 diyabetik diyet ve ülseratif kolit diyeti uygulanıyor. Evde düzenli olarak 3 ana öğün şeklinde besleniyormuş. Hastada evdeyken iştahsızlık, bulantı, kusma mevcutmuş. Özellikle yağlı yemek yedikten sonra bu belirtilerde artma oluyormuş. Hastaneye yattıktan sonra orali kapatılmış. Hastanede ERCP işlemi yapıldıktan sonra orali sırasıyla R1, R2, R3 olmak üzere açılmış. Evde günlük 1,5 litre su tüketimi oluyormuş. 175 cm boyunda ve 76 kg olan hastanın, BKİ'si 24,81 (Normal kiloda). Hasta son 1 ayda istemsiz olarak 5 kilo kaybetmiş. Yutmada güçlük, ağzında yara-kuruluk, dişlerinde çürük olmadığını ifade etti. Hastanede-yken ağız bakımını sadece su ile yaptığını söyledi.

### Boşaltım Örüntüsü

Hasta evdeyken gündüzleri 15-20 kez, geceleri ise 3-4 kez miksiyona çıktığını belirtti. İdrarını kesik kesik yaptığını söyledi. Hematürisi, poliürisi ve noktürisi mevcut. Hastanede günde 3-4 kez miksiyona çıktığını ifade etti. Hasta evdeyken ve hastanede günde 1 kez defekasyona çıktığını belirtti. Hastanın AÇT'si yok. Dizüri, inkontinans, diyare, konstipasyon mevcut değil. Hasta aşırı terlemesinin mevcut olmadığını belirtti. Ülseratif kolitin yangı dönemlerinde dışkıсында mukus ve kan olduğunu, diyaresi ve rektal ağrısı olduğunu söyledi.

### Aktivite ve Egzersiz Örüntüsü

Hasta memur. Hastanede genellikle gününü yatarak geçiriyormuş. Hastalıktan kaynaklı ara ara ağrısı (ilk hastaneye geldiğinde ağrısının şiddetini değerlendirmesini istediğimizde 10 üzerinden 8-9 olmak üzere puan

verdi.), sürekli halsizliği ve yorgunluğu olduğunu söyledi. Bu yüzden pek hareket etmek istemiyormuş. Boş zamanlarında genelde eşiyile sohbet ettiğini, TV izlediğini, bağ-bahçe işleri ile uğraştığını ifade etti. Düzenli uyguladığı bir egzersiz programı yok. Son 6 ayda düşme öyküsü yok. Kas gücü kontrolünde elimizi sıkabildi. Kas gücüne 5 üzerinden 5 puan verdi. Mevcut bir ağrısı olmadığını belirtti. Karın ve periferik ödemi mevcut değil. Hastanın öksürmesi, balgamı ve siyanozu yok. Solunum sayısı (18-20) ve oksijenlenme düzeyi (95-98) normal aralıktadır. Hasta özbakım gereksinimlerini kendisinin karşılayabildiğini dile getirdi. Norton: Bası yarası riski yok. (Puanı: 20) İtaki: Düşme riski yok. (Puanı: 7)

### Uyku ve Dinlenme Örüntüsü

Hasta evdeyken 22-22.30 civarında uyuduğunu ve 6-6.30 civarında uyandığını söyledi. Günde 7-8 saat düzenli uyuduğunu belirtti. Geceleri tuvalet ihtiyacını gidermek amacıyla sık sık uyandığını ifade etti. Gündüz uykuları yokmuş. Hastanede de düzenli ve rahat uyuyabildiğini dile getirdi. Ancak karın ağrısı başladığından beri uykusunun düzensiz olduğunu, yorgun ve halsiz hissettiğini belirtti. Tek yastıkla uyuyor. Kabus görmediğini, uykuya dalarken herhangi bir alışkanlığının olmadığını ifade etti.

### Bilişsel Algılama Örüntüsü

Hasta miyop olduğunu ve bu yüzden gözlük kullandığını belirtti. Tad ve koku almasında, iştisinde, konuşmasında herhangi bir problemi olmadığını ifade etti.

\***Yakın Bellek:** Akşam yemekte ne yediği sorulduğunda doğru cevap verdi.(Hastanın eşi tarafından teyit edildi.)

\* **Orta Bellek:** Hastaneye ne zaman yatışının olduğu ve tanısının ne olduğu soruldu ve doğru cevapladı (Hastanın dosyasına bakılarak teyit edildi).

\***Uzak Bellek:** Hastaya evlenme tarihi soruldu ve doğru yanıtladı (Hastanın eşi tarafından onaylandı).

Hasta kişiye, yere ve zamana oryanteydi. Biz kimiz sorusuna doğru cevap verdi. Şu an nerede olduğunu sordüğümüzde hastanede olduğumuzu söyleyerek, doğru cevabı verdi. Bugünün tarihini sordüğümüzde 21 Aralık Çarşamba olduğunu söyleyerek doğru cevabı verdi. Hasta dikkat dağınıklığı ve unutkanlık yaşamadığını dile getirdi.

### Kendini Algılama ve Benlik Örüntüsü

Hasta hastaneye yatış sebebini biliyor. Ataklarının azalması ve sorun yaşamamak için bu duruma uygun olarak beslendiğini dile getirdi. Hasta bu konu ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olmak istediğini belirtti. İyileşeceğine, en kısa zamanda toparlanacağına inanıyor.

Sorulan sorulara uygun cevaplar veriyordu. Hastanın kendine ve başkalarına zarar verme riski yok. Hasta hastanede endişe, korku yaşamadığını söyledi. Beden imajında ve benlik saygısında bozukluk görülmemektedir.

Kendini sakin ve uyumlu biri olarak tanımladı. Hastalık sürecinden sonra sürekli yatakta vakit geçirdiğini ve halsizlik hissettiğini ifade etti.

### Rol İlişki Örüntüsü

32 yıldır evli olan hastanın eşi, çocuğu ile arası çok iyiymiş. Hastanın eş, baba gibi rolleri mevcut. Yanında refakatçisi olarak eşi kalıyor. Eşi ve sağlık personeli ile iyi iletişiminin iyi olduğu gözlemlendi. Konuşurken dikkatli dinliyor ve göz teması kuruyordu. Hasta 1 çocuğu olduğunu, ziyarete geldiğini söyledi. Ziyarete gelen yakınları ile görüşürken mutlu ve sakin görünüyordu. Öz bakımını kendisinin yaptığını belirtti.

### Stres ve Baş Etme Örüntüsü

Hastanın ilk hastalık belirtileri olduğu zaman (özellikle ağrı) stres yaşamış. Aynı zamanda ülseratif kolit hastalığı da mevcut olduğu için atak dönemlerinde stres yaşıyormuş. Şu an halsiz ve yorgun hissetmesi dışında bir problemi olmadığını belirtti. Hasta herhangi bir stres yaşadığında bu durumu eşiyile paylaştığını, kendisini bağ-bahçe işlerine verdiğini dile getirdi. Yakın geçmişte büyük yaşam değişiklikleri olmamış. Psikiyatrik öykü ve intihar girişimi yok.

### Cinsellik ve Üreme

Hasta cinsel kimliğine uygun giyiniyor. 1 çocuğu mevcut. Cinsel yolla bulaşan hastalığı yok. Hasta perine hijyenine dikkat ettiğini söyledi.

### İnanç ve Değerler

Hastanın geleneksel uyguladığı tedavi ve batıl inancı yok. İbadetlerini evdeyken rahatlıkla yapabildiğini ancak hastalık tanısı aldığından beri yaşadığı semptomlardan (halsizlik, yorgunluk, ağrı, bulantı-kusma) kaynaklı olarak yapamadığını söyledi.

### Hemşirelik tanısı 1: Akut Ağrı

**Beklenen sonuç:** Hastanın ağrısının 10 üzerinden 3 puana düşürülerek ağrı şiddetinin azalmasının sağlanması, daha az kramp ve rahatsızlık gelişmesinin sağlanması, ağrı ve rahatsızlık artmadan hareket edebilmesinin ve dönmesinin sağlanması, hastanın rahatça dinlenmesinin ve uzun süreli uyumasının sağlanması

**Hemşirelik girişimleri:** Hastanın ağrısı olup olmadığı, hasta ve yakınlarının ağrıya ilişkin inanç ve değerleri sorgulandı. Ağrının yeri, şiddetini ve niteliğini değerlendirildi ve doktora bildirildi. Ağrısını değerlendirmesini

istediğimizde 10 üzerinden 7 puan verdi. Ağrıyı azaltan\ artırıcı faktörler sorgulandı. Hekim istemine uygun analjezik (poliaminofen) ve antispazmodik (xemol) tedavisi uygulandı ve kullanılan ilaçların yan etkileri gözlemlendi ve hasta bu konuda bilgilendirildi. Tedavi sonrası hastanın ağrısının azalması değerlendirildi. Gün boyunca dinlenme fırsatları ve mümkün olduğunca gürültüsüz ortam sağlandı. Anksiyete ve korkularını gidermek için açıklayıcı bilgi verildi. Analjezikler hastanın uyku ve istirahatını bölmeyecek şekilde planlandı.

**Değerlendirme:** Dr. istemine uygun analjezik (poliaminofen) ve antispazmodik (xemol) tedavisi uygulandı ve hastanın ağrısı azaltıldı. Tedavi sonrası ağrısını değerlendirmesini istediğimizde 10 üzerinden 3 puan verdi.

#### **Hemşirelik tanısı 2:** Bulantı

**Beklenen sonuç:** Hastanın bulantısının azalması ya da tamamen geçmesinin sağlanması

**Hemşirelik girişimleri:** Bulantı kusmaya neden olan faktörler belirlendi. Bulantı-kusma sıklığı, miktarı, zamanı yönünden değerlendirildi. Bulantı kusmanın tedaviyle, öğünlerle, pozisyonla ilişkisi değerlendirilerek hasta bilgilendirildi. Doktor istemi ile antiemetik uygulandı. Hastanın gaz ve gaita çıkışı kontrol edildi. Bulantı-kusmayı azaltan/önleyen faktörler belirlendi, hasta bilgilendirildi ve buna yönelik uygulamalar yapıldı (Yağlı, çok baharatlı ve ağır kokulu, çok tatlı, çok tuzlu, yiyeceklerden uzak durulması, sıvı ve yumuşak gıda alınması, yemeklerden 1 saat önce ve sonra sıvı alımının kısıtlanması, kusma refleksi meydana geldiği sırada derin nefes alıp verilmesi, diyetine uygun beslenmesi, soğuk yiyeceklerin tercih edilmesi, yemeklerden sonra yarı oturur pozisyonda dinlenmesi). Kusma sonrası ağız bakımı yapılması sağlandı. Bulantı-kusma durumunda aspirasyon riskine karşı koruyucu önlemler alındı ve bu önlemlere yönelik hasta ve ailesi bilgilendirildi.

**Değerlendirme:** Hasta bulantısının azaldığını ifade etti (19.12.22). Hasta bulantısının tamamen geçtiğini belirtti (20.12.22).

#### **Hemşirelik tanısı 3:** Hipertermi

**Beklenen sonuç:** Hastanın vücut sıcaklığının normal aralığa getirilmesi

**Hemşirelik girişimleri:** Hastada hipertermiye neden olan faktörler değerlendirildi. Hastanın vital bulguları kontrol edildi. Beden ısısı yükseldiğinde daha sık aralarla ateş ölçümü yapıldı. Dr. istemine göre antibiyotik tedavisi yapıldı. Hastaya soğuk uygulama yapıldı (soğuk kompres vb). Solunum yollarının açıklığı ve devamlılığı sağlandı. Gerekliğinde terleme ile kayıpları önlemek için IV sıvı replasmanı yapıldı. Hastanın mental durumu yakından izlendi. Hastadan Dr. İstemine

göre kültür alındı. Hastanın ince giyinmesi sağlandı. Hastaya ve yakınlarına hipertermi gelişmesine neden olan faktörler hakkında bilgi verildi.

**Değerlendirme:** Hastanın ERCP işlemi yapıldıktan sonra yükselen ateşi kontrol altına alınarak normal aralığa gelmesi sağlandı. (19.12.22) Hastanın laboratuvar bulgularında WBC değerinin düştüğü gözlemlendi.

**Hemşirelik tanısı 4:** İştahsızlığa Bağlı Vücut Gereksiniminden Az Beslenme

**Beklenen sonuç:** Hastanın iştahını azaltan gastrointestinal belirtilerin ve rahatsızlıkların azaltılması, normal bağırsak alışkanlıklarının sürdürülmesinin sağlanması, abdominal rahatsızlıkların ve distansiyonun azaltılması

**Hemşirelik girişimleri:** Hastanın diyet öyküsü, günlük gıda alımı ve beslenme durumu değerlendirildi. Diyetine uygun beslenmesi sağlandı. Öğün zamanı yatağın baş kısmı yükseltildi. Yemekten önce ağız bakımı ve yemek zamanı ortamın hoş olması sağlandı. Küçük miktarlarda ama sık sık yemek verildi. Hasta yemek ve destek ürünleri yemek için teşvik edildi. Doktor istemine göre bulantı, kusma, diyare ya da konstipasyon için uygun ilaçlar verildi. Hasta daha fazla sıvı alması ve egzersiz yapması için teşvik edildi.

**Değerlendirme:** Hasta sıvı retansiyonu olmadan kilosunu korudu ve iştahsızlığı azaldı.

**Hemşirelik tanısı 5:** Yorgunluğa Bağlı Aktivite İntoleransı

**Beklenen sonuç:** Hastanın tolere edebileceği ölçüde egzersiz ve hijyeninin sağlanması, hastanın belirli seçilmiş aktiviteleri yerine getirmesinin sağlanması, daha hızlı iyileşebilmesi için diyetine uygun beslenmesinin sağlanması

**Hemşirelik girişimleri:** Hastanın aktiviteye dayanıklılığı ve yorgunluk seviyesi değerlendirildi. Yorgun olduğu zamanlar aktivite ve hijyen konusunda yardım edildi. Hasta yorgun olduğu zaman dinlendirildi. Hastanın istediği aktivite ve hareketleri yapması konusunda yardım edildi. Hastanın karbonhidrat ve protein alımı diyetine uygun bir şekilde sağlandı.

**Değerlendirme:** Hasta, gücünün ve iyilik halinin arttığını belirtti. Hastanın uygun dinlenme periyotları ile koridorda yürüyüş yaptığı gözlemlendi.

**Hemşirelik tanısı 6:** Sarılık ve Kaşıntıya Bağlı Cilt Bütünlüğünde Bozulma

**Beklenen sonuç:** Kaşıntıdan ortaya çıkan tahriş ve enfeksiyonun önlenmesi, cildin irritasyonu ve sürtünmesinin azaltılması, uygun aralıklarla değerlendirmenin yapılması



**Hemşirelik girişimleri:** Kaşıntıya bağlı rahatsızlık değerlendirildi. Laboratuvar bulgularından total ve direkt bilirubin takibi yapıldı. Hastanın tırnaklarının kısa ve düz tutulması sağlandı. Hastaya sık cilt bakımı yapması gerektiği, sabun ve alkollü losyonların kullanmasından kaçınması gerektiği söylendi. Hastaya her iki saatte bir yumuşatıcı kremle masaj yapıldı. Cilt bütünlüğü 4-8 saatte bir kontrol edildi.

**Değerlendirme:** Cilt bütünlüğünde kızarıklık, bozulma ve yaralanma gözlemlenmedi. Hasta kaşıntısının azaldığını söyledi.

#### **Hemşirelik tanısı 7: Sıvı Elektrolit Dengesizliği**

**Beklenen sonuç:** Sıvı elektrolit dengesizliğinin giderilmesi, hipovolemi ve şok gelişmesinin (taşikardi, hipotansiyon vs.) önlenmesi

**Hemşirelik girişimleri:** Vital bulgu ve kilo takibi yapıldı. Sıvı elektrolit dengesizliğini gösteren belirti ve bulgular gözlemlendi (Yüksek ateş, uykuya eğilim, halsizlik, deri turgorunda bozulma, nabız ve tansiyon düzensizlikleri vb). Hekim istemine göre elektrolit takibi yapıldı. Sonuca göre hekim istemindeki tedavi uygulandı. Hastanın tedaviye cevabı takip edildi. Hastanın düzenli olarak albümin değeri kontrol edildi, AÇT takibi yapıldı.

**Değerlendirme:** Kan basıncı, nabız ve solunumun normal aralıkta olduğu gözlemlendi. Kusma-ışhal gibi sıvı ve elektrolit kaybına neden olan durumlar gözlemlenmedi. Mukoz membran nemli ve normal deri turgoru mevcuttu.

#### **Hemşirelik tanısı 8: Bilgi Eksikliği**

**Beklenen sonuç:** Hastanın bilgi eksikliğinin giderilmesi

**Hemşirelik girişimleri:** Hastanın bilgi eksikliğinin nedenleri araştırıldı ve öğrenme biçimleri belirlendi. Mevcut risk faktörleri belirlendi. Verilecek konuda güncel literatür tarandı ve yeni eğitim planlamaları yapıldı. Hastanın hastalığa dair bilgi gereksinimleri tanımlandı (tedavisi, diyeti, ilaçları ve hastalığa ait inanışları gibi). Söz konusu uygulamayı gerçekleştirmesi için hasta cesaretlendirildi. Hastaya mevcut sağlık durumu, tedavi, ilaçları, diyeti ve diğer konular hakkında bilgi verildi.

**Değerlendirme:** Hasta mevcut sağlık durumu, tedavi, ilaçları, diyeti ve diğer konular hakkında daha kapsamlı bilgi sahibi olduğunu dile getirdi.

## **TARTIŞMA**

Koledokolitiazis ortak safra kanalı içerisinde safra taşı bulunmasına denilmektedir. 2 tip olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer taşlar koledokun kendisinde üretilen taşlara denilirken sekonder taşlar safra kesesindeki taşların ortak safra kanalı içerisine düşmesinden kaynaklanmaktadır. Klinikte en çok sekonder taşlarla

karşılaşılmaktadır. Safra kesesinde taş olan bir birey on yıl içerisinde yüzde 10-15 arasında safra yollarında taş düşürüp semptomatik olacaktır. Bunun dışında kolesistektomi sırasında hastaların yüzde 10 kadarında koledokolitiazis olduğu farkedilmekte ve yaş arttıkça insidansın yükseldiği düşünülmektedir. Safra taşına bağlı semptom veren hastaların yaklaşık yüzde 10 unda koledokolitiazis gelişecektir ve bunun dışında akut kolesistit ile başvuran hastalarda bu oran daha da yükselerek yüzde 15 seviyelerine ulaşacaktır (1,20).

Koledokolitiazis ile başvuran hastaların çoğu başvuru anında semptomatiktir fakat belirli dönemlerde hastalar asemptomatik olabilir. Semptomlar içerisinde sağ üst kadranda ağrısı, epigastrik ağrı ve bulantı kusma sayılabilir. Ağrı kolik tarzda gibi olsa da semptomlar daha uzun sürelidir. Hastalardaki taş kendiliğinden düştüğünde semptomlar kaybolabilir veya koledok geçici tıkanmış anlarda semptomla başvurabilirler. Fizik muayenede epigastrik veya sağ üst kadranda hassasiyet olabilir. Koledokta tıkanmaya bağlı olarak safra kesesinde genişleme olduğunda fizik muayenede kese ele gelebilir ve buna da Courvoisier belirtisi denilmektedir. Bilirubin artışına bağlı olarak inspeksiyonda sarılık görülebilir (21,22).

Laboratuvar parametrelerine bakıldığında genel olarak AST ALT tipik olarak yükselmiştir. Sonrasında ise kolestatik enzimleri olan ALP GGT ve bilirubin değerleri yükselmeye başlar. Buna rağmen karaciğer enzimleri birçok olayda artış gösterebileceğinden pozitif prediktif değerleri düşük olsa da normal karaciğer testlerinin negatif prediktif değerleri daha yüksektir. Semptomların düzelmesi ile kan tablosu düzelen hastada taşın kendiliğinden düştüğü düşünülebilir. Koledokolitiazis sonrasında akut pankreatit ve akut kolanjit gelişimi açısından klinik ve laboratuvar parametreleri dikkatle değerlendirilmelidir (10,20). Hastalarda tanı için ilk basamak transabdominal ultrason olmalıdır. USG invaziv olmayan kontrast madde kullanılmayan her hastada güvenle kullanılacak bir yöntemdir. Sonraki aşamada ERCP den yararlanmak mümkündür. Koledokolitiazis tanısı koymada ERCP altın standart yöntem olarak karşımıza çıkar (23).

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP); safra yolları ve pankreas hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli bir yer tutan, aynı seansta hem tanı hem de tedavi edebilme imkanı sunan çeşitli komplikasyonları olabilen ve gastroenterolojinin günlük pratiğinde sıklıkla kullanılan invaziv bir işlemdir. Bu işlem yandan görüşlü bir endoskop ve içinden geçirilen kateeter teller yardımı ile yapılmaktadır. Duodenumun ikinci kütasında bulunan ampullanın kanülasyonu sonrasında kontrast madde verilerek safra ve pankreas yolları görüntülenebilir. Bu sayede safra ve pankreas yollarına erişim sağlanarak çeşitli tedavi modaliteleri uygulanabilir. ERCP ile tedavi amaçlı sfinkterotomi, balon ya da basket ile taş ve çamur ekstraksiyonu, biliyer dilatasyon,

stent ya da nazobilyer drenaj katateri takılması gibi işlemler yapılabilmektedir. Bu işlemler sırasında ERCP ilişkili çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir (24). Bu komplikasyonlar; pankreatit, sfinkterotomi sonrası kanama, perforasyon, kolanjit, kolesistit, stente bağlı duktal yaralanmalar ve sedasyon ilişkili kardiyopulmoner komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar arasında en yaygın olanları pankreatit ve kanamadır (25,26). ERCP ilişkili pankreatit sıklığı yüksek olmakla birlikte bu komplikasyonların engellenmesi ve azaltılması adına birçok çalışma yapılmış ve kesin ya da olası birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, genç yaş, pankreatit öyküsü olması, oddi sfinkter disfonksiyonu, zor kanülasyon olması, pankreatik kanala kontrast geçişi olması, koledoğun dilate olmaması, serum bilirubin düzeyinin normal olması, son dönem böbrek yetmezliği sayılabilir (26,27).

Literatür tarandığında, şimdiye kadar ülkemizden ERCP uygulanan koledokolitiazis hastası ve hemşirelik bakımına yönelik olgu sunumuna rastlanılmamıştır. Gordon'un fonksiyonel sağlık örüntüleri, hemşirelerin hasta bakımında daha kapsamlı bir değerlendirme yapması ve hemşirelik sürecini uygulayabilmeleri için kullanılmak üzere tanımlanmış bir süreç olduğu için bu olgu, hemşirelik bakımı Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri (FSÖ) modeline göre planlanmıştır. Böylelikle olgunun literatüre katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

Bu olguda dikkat çekmek istenilen hastanın Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri (FSÖ) modeline göre tedavisi ve bakımı yapılmış olup, hasta bu tedaviden fayda görmüştür.

## SONUÇ

Koledokolitiazis tüm dünyada karın ağrısı, bulantı ve sarılık şikâyeti ile hastaneye başvuran hastalarda sıklıkla karşılaşılan klinik bir durumdur. Koledokolitiazisin tedavi edilmemesi akut kolanjit, akut pankreatit, bilier sepsis gibi acil müdahale gerektiren, yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabileceği gibi sekonder bilier sirozun da en sık sebebi koledokolitiazistir. ERCP tüm dünyada sıklıkla kullanılan ve koledokolitiazisin tanısı ve tedavisinde halen altın standart olarak kabul edilen oldukça invaziv ve komplikasyon riski nispeten yüksek bir girişimdir. Akut pankreatit en sık komplikasyonudur ancak daha mortal seyreden koledok perforasyonu, hemoraji, sepsis gibi ciddi komplikasyonlar da işlem sonrasında gelişebilir. Bu nedenle koledokolitiazis tanısı konulan hastalara uygun hemşirelik bakımının uygulanması oldukça önemlidir. Özellikle hastanın ağrısının giderilmesi, bulantının azaltılması, ateşinin düşürülmesi, diyetinin düzenlenmesi, cilt bütünlüğünün korunması vb. gibi durumların hemşirelik

süreci içerisinde bakım verilmesi, bakımın sürekliliğini sağlamanın, bakımı standart hale getirmesi, bireye özgüllük oluşturmalarının yanı sıra hastanın hastanedeki kalış süresini kısaltması, mortalitenin azalması ve yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. Bu olgu ile birlikte hastanın tüm boyutlarla ele alınması ve sürecin devam takibinin yapılması açısından önemli olduğu görülmüş, hemşirelik mesleği adına profesyonelleşme ve meslekten memnuniyeti artırmak için bakım planlarına öncelik verilmesi önerilebilir.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Yazarlar aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Bu yazıda sunulan hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

**Yazar Katkı Oranı:** Yazarlar makaleye eşit katkı sunduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

- Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: Natural history of choledocholithiasis revisited. *Annals of surgery*. 2004;239(1):28. <http://doi:10.1097/01.sla.0000103069.00170.9c>.
- Figueiredo JC, Haiman C, Porcel J, Buxbaum J, Stram D, Tambe N. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC gastroenterology*. 2017;17(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0678-6>.
- O'Neill CJ, Gillies DM, Gani JS. Choledocholithiasis: Overdiagnosed endoscopically and undertreated laparoscopically. *ANZ journal of surgery*. 2008;78(6):487-91. <http://doi:10.1111/j.1445-2197.2008.04540.x>.
- Park CH. The management of common bile duct stones. *Korean J Gastroenterol*. 2018;71(5):260-3. <http://doi:10.4166/kjg.2018.71.5.260>.
- van Dijk AH, de Reuver PR, Besselink MG, van Laarhoven KJ, Harrison EM, Wigmore SJ. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: A systematic review of international guidelines. *Hpb*. 2017;19(4):297-309. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2016.12.011>.
- Jinfeng Z, Yin Y, Chi Z, Junye G. Management of impacted common bile duct stones during a laparoscopic procedure: A Retrospective Cohort Study of 377 Consecutive Patients. *Int J Surg*. 2016;32:1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.06.006>.
- Viriyaraj V, Rookkachart T. Predictive factors for choledocholithiasis in symptomatic gallstone patients. *J Med Assoc Thai*. 2016;99(8):112-7.
- Copelan A, Kapoor BS. Choledocholithiasis: Diagnosis and management. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2015;18(4):244-55. <http://doi:10.1053/j.tvir.2015.07.008>.
- Singh A, Mann HS, Thukral CL, Singh NR. Diagnostic accuracy of MRCP as compared to Ultrasound/CT in patients with obstructive jaundice. *J Clin Diagn Res* 2014;8:103. <http://doi:10.7860/JCDR/2014/8149.4120>.
- Yang M-H, Chen T-H, Wang S-E, Tsai Y-F, Su C-H, Wu C-W. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surgical endoscopy*. 2008;22(7):1620-4. <http://doi:10.1007/s00464-007-9665-2>.

11. Masri KR, Salyers WJ. Pentad's triad: Revisiting reynold's pentad. *Kansas Journal of Medicine*. 2012;5(3):94-6.
12. Buxbaum JL, Fehmi SMA, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, Cortessis VK. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2019;89(6):1075-105. <http://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.001>.
13. Lee SY, Goh BKP, Chan CY. Chapter 55 - Etiology, pathogenesis, and diagnostic assessment of acute pancreatitis. Sixth Edit. Vols 1-2, Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas: Sixth Edition. Elsevier Inc.; 2017. 883-896.e3 p. <http://10.1016/B978-0-323-34062-5.00055-8>.
14. Correa CSM, Bagatini A, Prates CG, Sander GB. Patient safety in an endoscopy unit: An observational retrospective analysis of reported incidents. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2021;71(2):137-141. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.023>.
15. Hasalla E, Taka I, Hasalla B, Baha S, Dybeli E. Nursing care during ERCP. *International Journal of Medicine & Healthcare*. 2018;3(1):17-21.
16. Chen C, Sun B, Wang S, Wang S, Wang K, Hu B, Ye Z. Nursing care of patients undergoing endoscopic ultrasonography guided biliary drainage in the treatment of malignant obstructive jaundice. *Chinese Journal of Nursing*. 2018;53(3):310-313.
17. Burtea E, Dimitriu A, Maloş A, Saftou A. Periprocedural role of nurses during interventional endoscopic procedures under deep sedation. *Current Health Sciences Journal*. 2018;44(1):14-18. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.44.01.02>.
18. Kızılcık Özkan Z. Hemşirelik sınıflama sistemlerine göre ağız ve diş sağlığı hizmetlerinde hemşirelik süreci. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;10(2):194-198. <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.775483>.
19. Okana N, Ito K, Takuma K, Hara S, Igarashi Y. Prevention and management of ERCP-related complications. *Mini-invasive Surgery*, 2021;5(29): 1-9. <https://doi.org/10.20517/2574-1225.2021.15>.
20. Frossard JL, Morel PM. Detection and management of bile duct stones. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;72(4):808-16. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.06.033>.
21. Fitzgerald JEF, White MJ, Lobo DN. Courvoisier's gallbladder: law or sign? *World journal of surgery*. 2009;33(4):886-91. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9908-y>.
22. Abboud P-AC, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 1996;44(4):450-7. [http://doi.org/10.1016/s0016-5107\(96\)70098-6](http://doi.org/10.1016/s0016-5107(96)70098-6).
23. Tse F, Barkun JS, Barkun AN. The elective evaluation of patients with suspected choledocholithiasis undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(3):437-48. [http://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)01457-9](http://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)01457-9).
24. Talukdar R. Complications of ERCP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(5):793-805. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.10.007>.
25. Petelin JB. Laparoscopic common bile duct exploration. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*. 2003;17(11):1705-15. <https://10.1007/s00464-002-8917-4>.
26. Manoharan D, Srivastava DN, Gupta AK, Madhusudhan KS. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an imaging review. *Abdom Radiol*. 2019;44(6):2205-16. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01953-0>.
27. Freeman ML. Preventing Post-ERCP Pancreatitis: Update 2016. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016;14(3):340-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s11938-016-0097-8>.