

ISSN 1305 - 4953
e-ISSN 2587 - 1579

OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 46 Sayı/Issue 2 Mart/March 2024

Eskişehir Osmangazi University Publications

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ

OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE

Sahibi (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Sorumlu Müdür (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Editör

Doç.Dr. Pınar YILDIZ

Editör Yardımcıları

Dr.Öğr.Üyesi Fazma Nazlı DURMAZ ÇELİK

Dil Editörü

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Biyoistatistik Editörü

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Etik Editörü

Doç. Dr. Nilüfer DEMİRİSOY

Yayın Kurulu

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Doç.Dr.M. Fatih ÖNSÜZ

Doç.Dr. Aslı KAVAZ TUFAN

Doç.Dr.Yavuz Vehbi TOKGÖZ

Doç.Dr.Mehmet Özgür PINARBAŞLI

Doç.Dr.Mustafa Emin ÇANAKÇI

Doç.Dr.Elif GÜNDOĞDU

Doç.Dr.Muhammet DURAL

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Doç.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN

Doç.Dr. Evin KOCATÜRK

Doç.Dr.Ebru KARAKOÇ

Doç.Dr.İmran Gökçen YILMAZ

KARAMAN

Dr.Öğr.Üyesi Emel TEKİN

Dr.Öğr.Üyesi Ata ÖZEN

Dr.Öğr.Üyesi Ebru

ERZURUMLUOĞLU

Dr.Öğr.Üyesi Hasip KAHRAMAN

Öğr.Gör.Dr.Burcu ORTANCA

Danışma Kurulu

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

Aida HASANOVIC, Bosnia and
Herzegovina.

Andras ARATO, Budapest.

Banu ARIN, USA.

Eda CENGİZ, USA.

İhsan SOLAROĞLU,İstanbul,Türkiye

Miguel A. VALDOVINOS, Mexico.

Soner ŞAHİN, MD, İstanbul, Türkiye

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

Aldo MARUY-SAITO , Peru.

Annalisa PASSARIELLO , Naples, Italy.

Doruk ERKAN, USA.

Evrin METCALFE,İstanbul,Türkiye

Kapil SUGAND, United Kingdom

Nicholas de KLERK, Australia.

Yusuf YAZICI, New york USA.

Yazarları Bilgilendirme

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

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

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

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

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

olmak üzere 10 adımdan oluşmaktadır.

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

Etik

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

(Sayfa 5-6, 8-9).

Yazım Kuralları

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

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

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

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

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

Başlık Sayfası

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

Yazar(lar)

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

Özet

Başlık sayfasından sonra ayrı bir sayfada araştırma ve derlemeler için en az 200, en fazla 250, olgu bildirileri için en az 100, en fazla 150 kelimedenden oluşan bir özet bulunmalıdır.

Araştırma Makaleleri için yazılacak özet amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç olmak üzere yazılmalıdır. Türkçe özetin altında aynı düzende yazılmış İngilizce özet yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler

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

Şekil ve Fotoğraflar

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

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

Tablolar

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

Kaynaklar

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

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

Örnekler:

Tek yazarlı kitap:

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

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

Çok yazarlı kitap:

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

Yayın yeri: Yayınevi/matbaa adı.

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

Sadece elektronik basılı kitap:

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

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

Tek yazarlı makale:

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

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

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

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

Bildiriler, Konferans Notları

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

İletişim

Editör Sekreteri:

Yeşim ÇELİKKANAT

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

Tel: +90 222 239 29 79 / 4489

Fax: +90 222 239 37 72

e-Posta: otd@ogu.edu.tr

Dergi web sayfası:

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

Basımevi

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

Tel: +90 222 239 37 50 / 3105

Fax: +90 222 229 30 47

e-mail: esogugrafik@gmail.com



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

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

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

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

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

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

tarafından indekslenmektedir.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

Sayfa

165-173

The Effect of One Session Osteopathic Manuel Treatment on Femoral Artery Diameter and Flow in Patients Diagnosed with Peripheral Arterial Disease

Muhammet Ayhan ORAL Nevin ATALAY GÜZEL İlke KESER Koray AKKAN Dilek ERER

174-182

The Emotional State During Cesarean Section and Vaginal Delivery

Hatice YILMAZ DOGRU Filiz ÖZSOY Serkan DOGRU Jonny COPPEL Zeki ÖZSOY Bülent ÇAKMAK Tuğba KARAMAN Aynur SAHİN

183-189

Muller Kası Konjonktival Rezeksiyon Cerrahisi: Yeni Bir Method İle Cerrahi Sonuçların Değerlendirilmesi

Demet YOLCU Fulya YAYLACIOĞLU TUNCAY

190-198

Pediatric Grupta Baş Dönmesi: Retrospektif Çalışma

Arzu KIRBAÇ Ercan KAYA Handan TURAN DİZDAR Armağan İNCESU

199-208

Evaluation of Medical Students' Orientations in the Patient-Physician Relationship and Empathy Levels

Ahmet AY Alaettin ÜNSAL Ali KILINÇ Tuğçe ARSLAN TORBA Didem ARSLANTAŞ Kazım TIRPAN

209-216

2023 Kahramanmaraş Depremleri Sonrası Protez Uygulanması Amacıyla Başvuran Ampute Çocukların Değerlendirilmesi

Aylin SARIYILDIZ Sıla ÖLMEZ ENGİZEK Sibel BAŞARAN

217-227

Borik Asidin Endoplazmik Retikulum Stresiyle İlgili Proteinler Aracılığıyla Glioblastoma Hücreleri Üzerindeki Antiproliferatif Etkileri

Ceyhan HACIOĞLU

228-235

Evaluation of Suppression Head Impulse Paradigm (SHIMP) and the Video Head Impulse Test (vHIT) in Patients with Meniere's disease with Proven Vestibular and Auditory Loss

Arzu KIRBAÇ Serpil ALLUŞOĞLU Armağan İNCESU Hülya ÖZEN Ercan KAYA Mehmet Özgür PINARBAŞLI

236-240

Early Onset Parkinson's Disease and It's Genetic Consequences

Hatice ÖMERCİKOĞLU ÖZDEN Dilek GÜNAL

241-251

Trombotik trombositopenik Purpura Tanılı Hastalarımızın Klinik, Laboratuvar ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Selin MEŞELİ Hava ÜSKÜDAR TEKE Neslihan ANDIC Eren GUNDUZ

252-261

COVID-19 Awareness, Overview of Vaccines and Method of Medical Education Among Medical Faculty Students

Mehmet KARATAŞ Sevinç HEKARŞI Çağlanur ÖZTÜRK

262-268

Cardiac Involvement In Patients With Behcet's Disease: A Retrospective, Single-Center Experience

Mustafa DİNLER Nazife Şule YAŞAR BİLGE Reşit YILDIRIM Muzaffer BİLGIN Timuçin KAŞİFOĞLU

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

269-274

Pulmonary Metastasectomy; Analyse and Clinical Overview of 20 Patients

Egemen DÖNER

275-283

İntensif Tedaviye Uygun Olmayan Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Hipometilleyici Ajan Venetoklaks Kombinasyonu Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tuğcan ALP KIRKIZLAR Ahmet Muzaffer DEMİR

284-292

The Impact of Age Over 80 Years on Outcomes in Geriatric Patients with Acute Pancreatitis: A Single Center Experience

Hakan ŞIVGIN Abdurrahman ŞAHİN

Olgu Sunumları/ Case Reports

293-298

Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Sonrası Gastrik TwiSt: Bir Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Sinan ASLAN Güvenç DİNER Sarhun ZİREK Lokman ÜREN

299-304

Memede Kollizyon Tümörü: Heterolog Komponentli Malign Filloides Tümör ve İnvaziv Meme Karsinomu, Spesifiye Edilemeyen Tip

Nuket ÖZKAVRUK ELİYATKIN İsmail GÜZELİŞ Cengiz TAVUSBAY Merve GÜRSOY BULUT

Derleme/ Review

305-316

İbn-i Sînâ'nın El-Kânûn Fi't-Tıbb Eserinde Ossa Cranii (Kafa Kemikleri)

Hilmi ÖZDEN Abdullah ORTADEVECİ Yadigar AKBAŞ

317-328

İklim Değişikliğinin Vektörel Hastalıklara Etkisi ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı

Fatih DÖKMEDEMİR Birgül PİYAL

Editöre Mektup

329-332

Hematolojik Neoplazilerin Karmaşık Genetik Yapısını Aydınlatmada Yeni Nesil Bir Sitogenetik Yaklaşım: Optik Genom Haritalama

Ayşe Gül BAYRAK TOKAÇ

Research Article / Araştırma Makalesi

The Effect of One Session Osteopathic Manuel Treatment on Femoral Artery Diameter and Flow in Patients Diagnosed with Peripheral Arterial Disease

Periferik Arter Hastalığı Tanılı Hastalarda Tek Seans Osteopatik Manuel Tedavinin Femoral Arter Çapı ve Debisine Etkisi

¹Muhammet Ayhan Oral, ²Nevin Atalay Güzel, ²Ilke Keser, ³Mehmet Koray Akkan, ⁴Dilek Erer

¹Kırıkkale University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Kırıkkale, Türkiye

²Gazi University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Ankara, Türkiye

³Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Türkiye

⁴Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara, Türkiye

Abstract: The aim of this study is to investigate the effect of a single osteopathic manuel treatment (OMT) session on femoral artery diameter and flow in patients diagnosed with (Peripheral Arterial Disease) PAD. 15 patients, diagnosed with PAD, (11 male, 4 female) were included in the study. The OMT circulation model was applied to the participants for one session. Before and after the application, femoral artery diameter and flow were evaluated by radiologist. Evaluating the diameter and flow parameters according to affected extremity, it was found that femoral artery diameter and flow values showed an increase in all patients; however, the difference was not found to be statistically significant. However, comparing diameter and flow parameters in all patients showed an increase in left and right femoral artery diameter and flow. Right femoral artery diameter parameter was found to have a statistically significant difference when compared to the parameter before the application of OMT ($p=0,014$). While a single session of OMT did not yield statistically significant results in artery diameter and flow in affected extremities, clinically increases were detected.

Keywords: Artery Diameter, Artery Flow, Osteopathic Manuel Treatment, Peripheral Arterial Disease,

Özet: Bu çalışmanın amacı (Periferik Arter Hastalığı) PAH tanılı hastalarda tek bir osteopatik manuel tedavi (OMT) seansının femoral arter çapı ve debisi üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmaya PAH tanısı alan 15 hasta (11 erkek, 4 kadın) dahil edildi. Katılımcılara tek seans olarak OMT dolaşım modeli uygulandı. Uygulama öncesi ve sonrası femoral arter çapı ve debisi radyolog tarafından değerlendirildi. Etkilenen ekstremiteye göre çap ve debi parametreleri değerlendirildiğinde, tüm hastalarda femoral arter çapı ve akım değerlerinin artış gösterdiği bulundu; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm hastalarda çap ve debi parametreleri karşılaştırıldığında sol ve sağ femoral arter çapı ve akışında artış olduğu görüldü. Sağ femoral arter çapı parametresi OMT uygulanmadan önceki parametreye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,014$). Tek seans OMT ile, etkilenen ekstremitelerdeki arter çapı ve debisinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olmazken, klinik olarak artışlar sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Arter Çapı, Arter Debisi, Osteopatik Manuel Tedavi, Periferik Arter Hastalığı

ORCID ID of the authors: MAO. [0000-0001-8618-9817](https://orcid.org/0000-0001-8618-9817), NAG. [0000-0003-0467-7310](https://orcid.org/0000-0003-0467-7310), İK. [0000-0001-6999-4056](https://orcid.org/0000-0001-6999-4056), MKA. [0000-0002-1186-1258](https://orcid.org/0000-0002-1186-1258), DE. [0000-0002-1186-1258](https://orcid.org/0000-0002-1186-1258)

Received 08.11.2023

Accepted 20.12.2023

Online published 26.12.2023

Correspondence: Muhammed Ayhan ORAL – Kırıkkale University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Kırıkkale, Türkiye e-mail : m.ayhan.oral@gmail.com

1. Introduction

Peripheral arterial disease (PAD) is a chronic atherosclerotic process which causes narrowing of peripheral arteries in lower extremities. It has a global prevalence of up to 10%, which rises to about 30% in patients over 50 (1). PAD is asymptomatic in most patients, the earliest symptom being the pain accompanying walking which is known as intermittent claudication (IC). The most frequent type of the disease is critical limb ischemia (CLI), which, if not treated urgently, may result in loss of limbs or death (2).

Pathogenesis of atherosclerosis in peripheral arterial disease consists of three factors: Biological environment, hemodynamic factors and genetic factors (3). PAD and other cardiovascular diseases share common atherosclerotic risk factors. These risk factors are age, sex, ethnicity, smoking status, diabetes, hypertension, hyperlipidemia and chronic kidney disease (4).

PAD possesses various pathological and clinical features. Pathological features are C-reactive protein (CRP), fibrinogen, hyperhomocysteinemia and lipoprotein (a), while clinical features are claudication, acute limb ischemia (ALI), tissue loss – necrosis, critical limb ischemia (CLI), interruption of regular blood flow to limbs, degradation of functional status and limb death. (5).

In order to reduce cardiovascular ischemic events and to improve functional status, patients with PAD should receive a comprehensive treatment program that includes structured exercise and lifestyle modification (5). All treatment plans should include aggressive modification of the risk factors. Treatments plans may include doing specific exercises smoking cessation, weight loss and following a specific diet. Treatments for hyperlipidemia, hypertension, diabetes and inflammation as well as homocysteine level treatment may be included in the plans as well. Antiplatelet drug treatments might also be incorporated into the treatment plan (1, 6). Furthermore, endovascular and surgical revascularization methods are used for critical limb ischemia (5).

There are some studies in the literature which examine lower limb circulation support through manual therapy (7-9). One of these manual therapy methods is osteopathic manual therapy.

Osteopathic manual therapy (OMT) was founded by A. Taylor Still in 1874. OMT has its own principles and philosophy (10). OMT has a concept of 5 models: Biomechanical model, respiratory/circulatory model, neurological model, bioenergy model and psychobehavioural model (11).

Circulatory model, developed by Kuchera (12), that aims to improve circulatory homeostasis deals with protection and improvement of extracellular space via transportation of oxygen and food and removal of metabolic waste. The clinical aim in this model is to define and remove basic tissue stresses that block the flow or circulation of body fluids (13). Therapeutic application of OMT targets somatic dysfunctions that affect respiratory mechanics, circulation and flow of body fluids (11).

Jardine et al. (7) studied the effect of OMT on superficial artery resistance in patients with knee osteoarthritis and they found a significant difference in blood flow and decrease in resistance. Thomaz et al. (9) used OMT in patients to investigate the acute response of OMT on heart rate, blood pressure and resistance in vessels. As a result, they reported that a single session of OMT does not effect blood flow in patients with cardiac failure. Lombardini et al. (8) investigated the effect of osteopathic manual therapy on ABI, quality of life and physical performance in patients with PAD, ABI, quality of life and physical performance parameters were improved. Recent studies have evaluated artery flow, resistance, quality of life and physical performance, but there is no study examining artery diameter and flow in individuals with PAD.

This study was planned on the basis that, when all physiological effects of OMT was taken into consideration, it could improve

circulation, especially peripheral limb circulation, and change artery diameter and flow.

The aim of this study is to investigate the effect of a single OMT session on femoral artery diameter and flow in patients with PAD.

2. Materials and Methods

The study was approved by Gazi University Non-Interventional Clinical Research Ethics Board. (Decision no: 24074710-11, Dated 10.04.2017). Informed consent was obtained from all participants.

2.1. Individuals

Volunteering patients aged 35-65, who had the clinical onset of peripheral vascular disease at least 3 months ago, had an Ankle - Brachial Index (ABI) value of 0,4 - 1,4, and who were classified up to Stage II B according to Fontaine Classification system were admitted to Radiology Clinic in order to have their femoral arterial diameter and flow evaluated through Colour Doppler Ultrasound. Individuals who had undergone vascular or endovascular surgeries within the last 3 months and who had histories of unstable angina, myocardial infarctions (MI), strokes, cardiac, liver or renal failures, acute infections or neoplasia were excluded from the study.

2.2. Evaluations and Interventions

Participants admitted to the radiology clinic were evaluated by the radiologist and the evaluations were recorded. Following the radiological evaluations, osteopathic manual therapy applications were administered by an osteopath who had undergone a special training for 1350 hours on the subject. After the administration of circulatory OMT model for 30 minutes, participants had another visit to the radiologist to get another Doppler Ultrasound scan, and the resulting data were recorded.

Femoral artery diameter and flow measurements were taken by the radiologist via the Logiq P5 GE (USA, GE Healthcare)

device through 11L linear probe. In this process, artery wall contour specifications were evaluated and its diameter was measured in B-mode. Artery filling volume, patency, flow direction and potential turbulent flow were evaluated with colour Doppler. Spectral Doppler was used to measure peak systolic and end-diastolic velocity, flow pattern and current flow (14).

A protocol based on the circulatory model of Osteopathic manual therapy was applied to the participation patients. The protocol comprised occipital release, supraclavicular release, sternum mobilization, lesser omentum relaxation, liver pumping, diaphragm mobilization, grand manoeuvre as well as general osteopathic manual therapy of hips, knees and ankles. The techniques were applied for a total of 30 minutes, with each technique taking 3 minutes. For hips, knees and ankles, both extremities of the patients were treated within the allocated 3 minutes.

2.3. Statistical Analysis

SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) version 22 was used to analyze the data obtained from the study and create tables. Kolmogorov Smirnov test was used to investigate the suitability of quantitative variables for normal distribution. Mean±standard deviation (Mean±SD) values were given as descriptive values for data that conformed to normal distribution, and median (minimum-maximum) values were given for data that did not comply with normal distribution. T Test was applied for values that met the normal distribution condition, and Wilcoxon Test was applied for values that did not meet the normal distribution condition. Statistical significance level was evaluated as $p < 0.05$.

3. Results

Eleven male (73,3%) and four female (%26,7) patients with an average age of 54.86 ± 8.89 were included in the study. 6 patients had right affected extremity, 6 patients had left affected extremity and 3 patients had bilateral affected extremity. Demographics of participants are listed in Table 1. Evaluating the diameter and flow parameters according to

affected extremity, it was found that femoral artery diameter and flow values showed an increase in all patients; however, comparing the values before and after the application, the difference was not found to be statistically significant ($p>0,05$) (Table 2).

However, comparing diameter and flow parameters in all patients showed an increase

in left and right femoral artery diameter and flow. Right femoral artery diameter parameter was found to have a statistically significant difference when compared to the parameter before the application of OMT ($p=0,014$) (Table 3).

Table 1. Demographic information

	OMT (n=15) Mean±SD		
Age (year)	54,86±8,89		
Height (cm)	168,53±8,49		
Body weight (kg)	75,66±15,74		
BMI (kg/m ²)	26,49±4,51		
Affected side	Right 6	Left 6	Bilateral 3

Table 2. Comparison of artery diameter and flow values following a single session of OMT according to affected extremity

			Pre-application Mean±SD	Post-application Mean±SD	Change Mean±SDv	t,Z	P
Diameter(mm)	Right affected (n=6)	Right	7.3 ± 1.4	7.8 ± 1.4	-0.5 ± 1.3	t= 0.991	0.367
		Left	7.7 ± 1.7	7.9 ± 1.8	-0.2 ± 1.5	t= 0.356	0.736
	Left affected (n=6)	Right	6.1 (6.0-7.0)*	6.4 ± 1.2	-0.1 ± 0.9	t= 0.142	0.893
		Left	5.9 (5.1-8.5)*	6.6 ± 1.1	-0.5 ± 0.6	t= 1.909	0.115
	Bilateral (n=3)	Right	6.5 ± 1.5	7.3 ± 1.8	-1.0 (-1.0- -0.5)*	Z= 1.633	0.102
		Left	7 (7.0-8.5)*	7.3 ± 1.0	0.0 (0.0-0.5)*	Z= 1.000	0.317
	Right affected (n=6)	Right	384.6 ± 125.2	500.0 ± 139.8	-115.4 ± 128.7	t= 2.196	0.079
		Left	460.4 ± 186.3	552.5 ± 320.7	-92.1 ± 354.3	t= 0.637	0.552
Flow(ml/min)	Left affected (n=6)	Right	390.8 ± 181.3	297.5 (290.0-520.0)*	54.2 ± 179.8	t= 0.738	0.494
		Left	344.2 ± 154.1	406.7 ± 118.8	-62.5 ± 81.2	t= 1.885	0.118
	Bilateral (n=3)	Right	381,7 ± 174,7	541.7 ± 298.3	-160.0 ± 127.7	t= 2.171	0.162
		Left	403,3 ± 106,8	406.7 ± 202.5	-3.3 ± 97.8	t= 0.059	0.958

*: Median(min-max), t: parametric statistical test, Z: non-parametric statistical test

Table 3. Comparison of artery diameter and flow values following a single session of OMT in all patients

		Pre-application Mean±SD	Post-application Mean±SD	Change Mean±SDv	t,Z	P
Diameter (mm) (n=15)	Right	6,75±1,15	7,16±1,34	-0,41±0,56	t=2,824	0,014
	Left	7,03±1,49	7,32±1,56	-0,29±0,65	t=1,737	0,104
Flow (ml/min) (n=15)	Right	386,50±147,33	446,66±138,61	-60,16±128,44	t=1,814	0,091
	Left	402,50±159,37	467±194,84	-64,50±160,46	t=1,557	0,142

t: parametric statistical test, Z: non-parametric statistical test

4. Discussion

In our study examining the effect of a single OMT session on femoral artery diameter and flow in PAD patients, the results showed that OMT application increases right artery diameter and there is no difference in flow.

The objective in treating patients with PAD is to improve quality of live by relieving symptoms and to reduce vascular morbidity and mortality (6). There are studies in literature reporting positive effects of manual therapy applications on systemic circulation (7, 8, 15-21). Being one such application, OMT targets somatic dysfunctions that affect mechanics of respiration, circulation and flow of body fluids. Many of the techniques used in OMT are designed to improve homeostatic mechanisms related to the circulatory system. Lymphatic treatments aim to increase the functional capacity of arterial, venous and lymphatic system and to improve fluid balance and immune response of the body. As lymphatic system has a role in tissue nutrition and absorbtion of macronutrients from gastrointestinal system and interstitial fluids, it can be indicated that treatments which improve lymphatic function has a curative effect in many circulatory pathologies (11).

Hodge et al. (19), in their study that investigated whether abdominal lymphatic pumping technique increased leukocytes in both thoracic and mesenteric duct lymphs and whether mesenteric lymph nodes were the source of these leukocytes, used abdominal lymphatic pumping technique on dogs and subsequently took thoracic and mesenteric lymph measurements. Their results indicate that lymphatic pumping technique could

initiate immune responses that could accelerate the clear-up of infections. Furthermore, the study indicated that lymphatic pumping technique mobilized leukocytes into lymphatic circulation. In the light of the data acquired in this study, they indicate that abdominal lymphatic pumping could be seen as a treatment option in improving immune response.

Huff et al. (22), aimed to create a rat model to determine whether they could see lymph flow and leukocyte concentration improvements through lymphatic pumping similar to those observed in the dog model. They applied abdominal lymphatic pumping techniques on 10 rats in the study, and then checked the leukocyte count in central circulation. Lymphatic pumping treatment was found to increase leukocyte count in central circulation and was shown to mobilize gut-associated leukocytes into central circulation.

In another compilation, Hodge (23), interpreted clinical and basic scientific studies that support using lymphatic pumping technique in order to improve lymphatic and immune system. Discussing potential mechanisms that could help the patients, the studies included in the compilation were found to indicate that lymphatic pumping could contribute to immune system treatments and treatment of pneumonia. Following the results of her compilation, Hodge asserted that clinical studies in question indicated the fact that lymphatic pumping was related to increased blood leukocyte count, antibody response against bacterial antigens, immunization, intravenous antibiotic

treatment and shortening of hospital stays. She also asserted her support in the hypothesis that lymphatic pumping strengthened lymphatic and immune system and protected against pneumonia as evidenced in recent animal studies. Stating that the role lymphatic pumping technique plays in increasing the ability of immune system to destroy bacteria is not quantitatively defined, Hodge expressed the need for further clinical studies using animal models in order to determine the efficiency of protection mechanisms resulting from lymphatic pumping technique.

As is known, mature lymphocytes that carry antigen-specific receptors are located along peripherhal or secondary lymphoid organs in the lymphatic system. These mature lymphocytes are known to enter back into blood citulation via lymphatic vessels. Most adaptive immune responses support the idea that lymphocytes in circulation are triggered once they recognize the specific antigens on the surface of cells that present these antigens (13). It can be said that manual therapy applications that regulate peripherhal circulation boost the immune system through both improving blood and lymph circulation and increasing lymphocyte count in circulation. This study also proves that manual therapy increases circulation as evidenced by the increase in artery diameter and flow.

Jardine et al. (7) studied the effect of osteopathic manual therapy on superficial artery resistance in patients with knee osteoarthritis. The treatment, which focused on balancing fascial restrictions and diaphragm tensions, was found to decrease resistance in superficial femoral artery. This finding indicates the direct and immediate effect of osteopathic manual treatment methods on blood flow dynamics in lower extremities. Manual therapy procedures in this study involved both evaluating fascial tissues and releasing fascial restrictions, therefore, a significant difference in blood flow in relation to the decrease in resistance was acquired.

Studying the effects of OMT on hypertension with a view to preventing long term cardiovascular conditions, Cerritelli et al. (24) indicated that, when the OMT group was

compared to the control group through observing routinely used clinical parameters, it was found that OMT was instrumental in decreasing the formation of inflammatory effects and improving intima-media thickness and blood pressure values. They also stated that OMT, by restructuring the physiological function of spinal cord, could improve the functionality of the sympatethic nervous system affected by the cardiovascular system.

Thomaz et al. (9) used cranial, myofascial and visceral osteopathy technigues on patients in their study with the purpose of evaluating the acute response of OMT on heart rate, blood pressure and resistance in vessels. Comparing the OMT gorup with the control group, they indicated that there were no significant differences in the parameters taken immediately after a single OMT session. As a result, they reported that a single session of OMT does not effect blood flow in patients with cardiac failure. Similarly, in our study, there was no effect with a single session of treatment. These findings were explained through patient population, changes in autonomous nervous system, vascular regulation in patients with cardiac failure, medication used by patients and blood flow that is not sensitive to vessel resistance after only a single session of OMT.

Lombardini et al. (8) investigated the effect of osteopathic manual therapy on ABI, quality of life and physical performance in patients with PAD and indicated that ABI, quality of life and physical performance parameters improved. They reported that, along with other manual therapies, OMT was instrumental in helping circulation and increasing blood flow in peripherhal vascular tissue. These positive findings were despite the fact that a more generalized application of OMT was used in the study. In our study, the difference in arterial diameter was detected only on the right side. Although there was a difference in artery flow, it was not statistically significant. We think that this situation is related to the low number of our patients. We believe that if the study had been conducted with a high number of patients, it would have been reflected in the statistics. Backer et al. (25) indicated that this effect could, in part, be modulated by nitric oxide

(NO); Salamon et al. (26) presented their findings supporting that physical manipulation accelerated release of endothelial NO synthase.

Walkowski et al. (15) used a 7-minute treatment consisting of lymphatic, splenic and hepatic pumping techniques in their study aiming to investigate the possibility of OMT making an immediate change in cytokine and leukocyte levels in circulation. Bloodletting process was conducted three times, an hour before the application as well as 5 and 30 minutes after it. The blood analysis indicated that, when compared to the levels taken before OMT, there was a small but meaningful decrease in NO levels only in the OMT group an hour after the treatment; yet, there were no observable difference in CRP levels between OMT and control groups. However, in the same study, it was stated that OMT could be used as an immune system supporting treatment option with responses evident in different immune-modulating mediators.

Nitric oxide is not only an immune, vascular and neural signal molecule, but it also boasts antibacterial and antiviral effects (27-29). Looking at the vascular effects of NO, it can be seen that it regulates endothelium regulation and has a vasodilating effect with increased release. This NO-induced vasodilation has the potential to protect a tissue from both microorganisms and physiological dysfunctions such as hypertension (26).

Patients receiving OMT report a feeling of wellness as a result of outcomes of physiological manipulation of muscle structure such as peripheral vasodilation, heating of skin and lowered heart rate. This process is called relaxation response. It has been stated that OMT improves inner balance by removing restrictions on blood and lymph flow, optimizing respiratory mechanics and

recreating balance between sympathetic and parasympathetic nervous systems (11). Looking at the potential mechanism for osteopathic manipulation, it can be seen that peripheral neurovascular processes are just as significant as the relaxation of complex central nervous system through autonomous nervous system. NO is considered to play a highly significant role in all these mechanisms due to its role in the increase of vasodilation (30-32).

Limitations

The number of patients participating in our study is small. There is a need for further studies in which parameters such as NO are also evaluated along with radiological evaluations and in which a broader participation, and a longer duration of OMT application are available to look into similar effects found in our study. These elements constitute the limitations of our study.

5. Conclusion

In our study, peripheral vasodilation effects stemming from the possibility that OMT induces NO synthesis led to increase in artery diameter and flow increases in patients and had an effect on clinical functions of participants. Literature clearly suggests that, both in animal and human studies, manual therapy contributes to systemic circulation. In our study, a single session of OMT increases the right artery diameter statistically significant. Although there is no statistical difference in flow, clinically increases were detected. Considering that the diameter on the right side increases statistically significant even with a single session, we believe that if the study was conducted with more sessions rather than a single session, this change in blood flow and diameter would be reflected in the statistics. Further research is needed on this subject.

REFERENCES

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1(1, Supplement):S1-75.
2. Mascarenhas JV, Albayati MA, Shearman CP, Jude EB. Peripheral

- arterial disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):149-66.
3. Robbin S, Cotran R, Kumar V, Collins T. *Pathological basis of disease.* Har Cocert Asia: Saunders Company; 1999.
4. Kannel WB, Wilson PW. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am.* 1995;79(5):951-71.
5. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2017;69(11):1465-508.
6. Conte SM, Vale PR. Peripheral Arterial Disease. *Heart Lung Circ.* 2018;27(4):427-32.
7. Jardine WM, Gillis C, Rutherford D. The effect of osteopathic manual therapy on the vascular supply to the lower extremity in individuals with knee osteoarthritis: A randomized trial. *International Journal of Osteopathic Medicine.* 2012;15(4):125-33.
8. Lombardini R, Marchesi S, Collebrusco L, Vaudo G, Pasqualini L, Ciuffetti G, et al. The use of osteopathic manipulative treatment as adjuvant therapy in patients with peripheral arterial disease. *Man Ther.* 2009;14(4):439-43.
9. Thomaz SR, Teixeira FA, de Lima A, Cipriano Junior G, Formiga MF, Cahalin LP. Osteopathic manual therapy in heart failure patients: A randomized clinical trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2018;22(2):293-9.
10. DiGiovanna EL, Schiowitz S, Dowling DJ. An osteopathic approach to diagnosis and treatment: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
11. Association AO. *Foundations of osteopathic medicine:* Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
12. Kuchera ML, Kuchera ML, Do F, Kuchera WA. *Osteopathic considerations in systemic dysfunction:* Greyden Press LLC; 1994.
13. Degenhardt BF, Kuchera ML. Update on osteopathic medical concepts and the lymphatic system. *J Am Osteopath Assoc.* 1996;96(2):97-100.
14. Oktar SO, Yucel C, Karaosmanoglu D, Akkan K, Ozdemir H, Tokgoz N, et al. Blood-flow volume quantification in internal carotid and vertebral arteries: comparison of 3 different ultrasound techniques with phase-contrast MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(2):363-9.
15. Walkowski S, Singh M, Puertas J, Pate M, Goodrum K, Benencia F. Osteopathic manipulative therapy induces early plasma cytokine release and mobilization of a population of blood dendritic cells. *PLoS One.* 2014;9(3):e90132.
16. Seffinger MA, Rich J. Lymphatic Pump OMT Releases Cytokines Into Central Circulation. *Journal of the American Osteopathic Association.* 2014;114(7):587-8.
17. Noll DR. Short-term hematologic and hemodynamic effects of osteopathic lymphatic techniques. *J Am Osteopath Assoc.* 2009;109(3):121-2; author reply 2-3.
18. Kilgore T, Malia M, Di Giacinto B, Minter S, Samies J. Adjuvant Lymphatic Osteopathic Manipulative Treatment in Patients With Lower-Extremity Ulcers: Effects on Wound Healing and Edema. *J Am Osteopath Assoc.* 2018;118(12):798-805.
19. Hodge LM, Bearden MK, Schander A, Huff JB, Williams A, Jr., King HH, et al. Lymphatic pump treatment mobilizes leukocytes from the gut associated lymphoid tissue into lymph. *Lymphat Res Biol.* 2010;8(2):103-10.
20. Anderson Z, Nuno V, Pierce-Talsma S. An Osteopathic Approach to Stasis Dermatitis and Chronic Venous Insufficiency. *J Am Osteopath Assoc.* 2018;118(12):e204-e5.
21. McCaffrey K, Zuniga DJ. Myofascial Release Combined With Physical Therapy Improves Venous Blood Flow. *Journal of the American Osteopathic Association.* 2012;112(10):657-.
22. Huff JB, Schander A, Downey HF, Hodge LM. Lymphatic pump treatment augments lymphatic flux of lymphocytes in rats. *Lymphat Res Biol.* 2010;8(4):183-7.
23. Hodge LM. Osteopathic lymphatic pump techniques to enhance immunity and treat pneumonia. *Int J Osteopath Med.* 2012;15(1):13-21.
24. Cerritelli F, Carinci F, Pizzolorusso G, Turi P, Renzetti C, Pizzolorusso F, et al. Osteopathic manipulation as a complementary treatment for the prevention of cardiac complications: 12-Months follow-up of intima media and blood pressure on a cohort affected by hypertension. *J Bodyw Mov Ther.* 2011;15(1):68-74.
25. Backer M, Hammes MG, Valet M, Deppe M, Conrad B, Tolle TR, et al. Different modes of manual acupuncture stimulation differentially modulate cerebral blood flow velocity, arterial blood pressure and heart rate in human subjects. *Neurosci Lett.* 2002;333(3):203-6.
26. Salamon E, Zhu W, Stefano GB. Nitric oxide as a possible mechanism for understanding the therapeutic effects of

- osteopathic manipulative medicine (Review). *Int J Mol Med*. 2004;14(3):443-9.
27. Stefano GB, Goumon Y, Bilfinger TV, Welters ID, Cadet P. Basal nitric oxide limits immune, nervous and cardiovascular excitation: human endothelia express a mu opiate receptor. *Prog Neurobiol*. 2000;60(6):513-30.
 28. Cadet P, Mantione K, Benz D, Zhu W, Stefano G. Tonal nitric oxide and health: anti-bacterial and-viral actions and implications for HIV. *Medical Science Monitor*. 2002;8(2):RA27-RA31.
 29. Cadet P, Mantione K, Benz D, Zhu W, Stefano G. Tonal nitric oxide and health-a free radical and a scavenger of free radicals. *Medical Science Monitor*. 2002;8(1):RA1-RA4.
 30. Stefano GB, Fricchione GL, Slingsby BT, Benson H. The placebo effect and relaxation response: neural processes and their coupling to constitutive nitric oxide. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;35(1):1-19.
 31. Hoffman JW, Benson H, Arns PA, Stainbrook GL, Landsberg GL, Young JB, et al. Reduced sympathetic nervous system responsivity associated with the relaxation response. *Science*. 1982;215(4529):190-2.
 32. Eck JC, Circolone NJ. The use of spinal manipulation in the treatment of low back pain: a review of goals, patient selection, techniques, and risks. *J Orthop Sci*. 2000;5(4):411-7.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Gazi University Non-interventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no:138, Date: 10.04.2017).

Informed Consent: The authors declared they get consent from the patients

Authorship Contributions: MAO conceived the idea for the study. MAO,NAG, İK and DE contributed to the design and planning of the research. DE directed the individuals to study. MKA made the radiological evaluation. MAO made the interventions. All authors were involved in data collection. MAO, NAG and İK analyzed the data. MAO and NAG wrote the first draft of the manuscript. All authors edited and approved the final version of the manuscript.

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

Peer-review: Internally peer-reviewed.

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

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

Research Article / Araştırma Makalesi

The Emotional State During Cesarean Section and Vaginal Delivery
Sezeryan ve Vajinal Doğum Sırasında Duygusal Durum

¹Hatice Yılmaz Dogru, ²Filiz Özsoy, ³Serkan Dogru, ⁴Jonny Coppel, ⁵Asker Zeki Özsoy, ⁶Bülent Çakmak, ⁷Tuğba Karaman, ⁸Aynur Sahin

¹Istinye University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye

²Gaziosmanpasa University, Medical Faculty, Department of Psychiatry, Tokat, Türkiye

³University of Health Sciences, Hamidiye Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, Mersin, Türkiye

⁴Xtreme Everest, Institute of Sport, Exercise and Health, University College London, UK

⁵Gaziosmanpasa University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology Tokat, Türkiye

⁶Ersoy Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye

⁷Gaziosmanpasa University Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, Tokat, Türkiye

⁸Konya Provincial Directorate of Health, Konya, Türkiye

Abstract: Alterations in emotional, social, or psychological factors of a woman's life in postpartum could lead to impairing mood disturbances. Depressed mood in mothers in the first days after delivery is named maternity blues and accepted as a common phenomenon in the postpartum phase. The aim of the present study is to determine the mood of the women with pregnancy after delivery. After approval of Clinical Research Ethics Committee, this cross-sectional designed study was enrolled women in postpartum period who underwent vaginal delivery or cesarean section in Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical Faculty, Gaziosmanpasa University, Tokat, Turkey. All subjects were invited to complete the questionnaires including Pain Catastrophizing Scale, Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory and Short Form-36 in the first 24th hour of postpartum period. The lumbopelvic pain intensity associated with cesarean section incision or episiotomy was evaluated using visual analog scale. The mean age of the participants was 28.43±5.14. In catastrophizing group, the mean role limitations due to physical health problems, Beck Depression Inventory-C, Beck Depression Inventory-S, Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory and visual analog scale in women with cesarean section, and general mental health in women with vaginal delivery were significantly higher compared to each other (p=0.037, p=0.002, p=0.003, p=0.01, p=0.042, p<0.01, p=0.005, respectively). The present study revealed that the psychological condition and quality of life of women may impair after cesarean section, hence it might be beneficial to provide emotional support for patients after cesarean section.

Keywords: Pain catastrophizing, Postpartum depression, Anxiety, Cesarean section, Delivery

Özet: Doğum sonrası dönemde kadının yaşamındaki duygusal, sosyal veya psikolojik faktörlerdeki değişiklikler, olumsuz duygudurum bozukluklarına yol açabilir. Doğumdan sonraki ilk günlerde annelerde yaşanan depresif duygudurum, annelik hüznü olarak adlandırılmakta ve doğum sonrası dönemde sık görülen bir olgu olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı hamile kadınların doğum sonrası ruh hallerini belirlemektir. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, kesitsel olarak tasarlanan bu çalışmaya, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda vajinal doğum veya sezaryen operasyonu geçiren postpartum dönemdeki kadınlar dahil edildi. Doğum sonrası ilk 24 saat içinde tüm denekler Ağrı Felaketleştirme Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, Beck Anksiyete Envanteri ve Kısa Form-36'yı içeren anketleri doldurmaya davet edildi. Sezaryen insizyonu veya epizyotomi ile ilişkili lumbopelvik ağrı yoğunluğu görsel analog skala kullanılarak değerlendirildi. Katılımcıların ortalama yaşı 28.43±5.14 idi. Felaketleştirme grubunda fiziksel sağlık sorunlarına bağlı ortalama rol sınırlamaları, Beck Depresyon Envanteri-C, Beck Depresyon Envanteri-S, Beck Depresyon Envanteri, Beck Anksiyete Envanteri ve sezaryenli kadınlarda görsel analog ölçeği ve genel zihinsel vajinal doğum yapan kadınların sağlık durumları birbirine göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p=0,037, p=0,002, p=0,003, p=0,01, p=0,042, p<0,01, p=0,005). Bu çalışma, sezaryen sonrası kadınların psikolojik durumunun ve yaşam kalitesinin bozulabileceğini, bu nedenle sezaryen sonrası hastalara duygusal destek verilmesinin faydalı olabileceğini ortaya koydu.

Anahtar Kelimeler: Ağrı katastrofizasyonu, doğum sonrası depresyon, anksiyete, sezaryen, doğum

ORCID ID of the authors: HYD. [0000-0003-3431-2072](#), FÖ. [0009-0005-8457-2659](#), SD. [0000-0003-1400-7628](#), JC. [0009-0005-8457-2659](#), ZÖ. [0009-0005-8457-2659](#), BÇ. [0000-0002-1298-6140](#), TK. [0009-0005-8457-2659](#), AS. [0009-0005-8457-2659](#)

Received 14.07.2023

Accepted 26.12.2023

Online published 17.01.2024

Correspondence: Hatice YILMAZ DOĞRU – Istinye University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye
e-mail : hatice_yilmaz47@hotmail.com

1. Introduction

Childbirth is a significant part of female life. It includes emotional, social and psychological components. Disturbances in the emotional, social, or psychological components of a woman's life postpartum could lead to impairing mood disturbances. The depressed mood in mothers in the first days after delivery is named maternity blues and accepted as a common phenomenon in the postpartum phase. Alterations in steroid hormones, thyroid hormones, prolactin and melatonin levels are judged as the causes (1). Some studies reported that maternity blues are strongly associated with postpartum depression, others showed that it is a distinguished phenomenon with high occurrence rate close to the delivery experience, however no consensus has been reached (2-4). It is reported an incidence rate between 3 - 25% (3). This higher result suggested that early detection of maternity blues is important for the initiation of early treatment for postpartum depression.

Pain is a physiological response of the body to a noxious stimuli, and includes cognitive, cultural, social and emotional aspects. Furthermore, pain catastrophizing is the exaggerated reflection of these components to painful stimuli. It is comprised of three dimensions: rumination (compulsively focused attention on the pain), magnification (tendency to exaggerate the pain experience) and helplessness (feeling of failure to cope with pain) (3,4). Researchers found that rumination and helplessness were the best predictors of maternity blues. In this context, Wisner et al. showed that helplessness and obsessive thoughts (similar to rumination component of Pain Catastrophizing Scale [PCS]) are psychological features of women with postpartum depression. Moreover, pain catastrophizing involves in important aspects of broader negative affect constructs including depression, anxiety, and worry. Studies also indicated a consistent and generally robust association between pain catastrophizing and an array of clinical pain-related findings including measurements of pain severity, pain related activity restrictions, disability, depression and other negative mood components. It is also important to point out

that the magnitude of these relations is variable (5-7). It is suggested that the connection between catastrophizing and pain may involve in spontaneous mechanisms of emotions and mood resulting in a disruption of these components. Social relationships are the better signs of well-being in early postpartum period and are usually lower, specifically in terms of postpartum depression (6,7). It is indicated that coping inability in pain catastrophizing mothers leads to a diminished social ability and activity, thus impairs the social perspective. Authors also suggested that PCS is a remarkable predictor of social functioning and may be a useful tool in the early diagnosis and prevention of postpartum depression (8,9).

In the last decades, cesarean sections have been evidently rising in all countries over the world. Many factors are suggested to be the cause. A pregnancy involves pain and mood changes both during and after delivery, hence the extent of pain catastrophizing may play a crucial role in the occurrence of postpartum depression and worsened quality of life (10). Type of delivery whether vaginal delivery (NVD) or cesarean section (CS) can be a component affecting the mood of the mother, thus leading to the development of postpartum depression as well (11). The family structure is very tight in Turkey providing a strong support by their families and friends during puerperal period (10, 11). The idea of mood changes and heightened vulnerability of the mother during pregnancy is well-studied where it may be altered by the delivery type (12). The pregnant is about to face a fact that delivery has a disparate aspect and several impact on the quality of life, hence it should be undergone using the well-known pathways for the process. Growing recognition in significance of obstetric aspects during labor possibly disturbing the psychological status of the pregnant after delivery (13). In this context, we hypothesized that women with CS has a higher anxiety level leading heightened pain catastrophizing and risk of postpartum depression those affecting the quality of life of the pregnant. Therefore, the primary goal of this study is to determine the association between pain catastrophizing level and

maternity blues, and the secondary goal is to define the effect of type of delivery on psychological condition and quality of life in the short-term postpartum period.

2. Materials and Methods

Design

After approval of XXX University Clinical Research Ethics Committee (15-KAEK-214), this cross-sectional designed study was enrolled women in postpartum period who underwent vaginal delivery or cesarean section between November 2013 and November 2015 in Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical Faculty, Gaziosmanpasa University, Tokat, Turkey. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Women in postpartum period who underwent either vaginal delivery or cesarean section and women with lumbopelvic pain associated with CS incision or episiotomy were included in this study. Women with lumbopelvic pain associated with CS incision or episiotomy were invited to complete the questionnaires including Pain Catastrophizing Scale (PCS), Beck Depression Inventory-II (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI) and Short Form-36 (SF-36) in the first 24th hour of postpartum period. Women who were not willing to participate in the study were excluded. Age, gravida, parity, number of miscarriages, and number of live-births were also recorded. In addition, the pain intensity (lumbopelvic pain) was evaluated using visual analog scale (VAS).

Instruments

Visual Analog Scale (VAS)

Visual Analog Scale is a tool to assess the pain intensity using a straight line with the end points named “no pain” and extremely severe pain ever before”. Patients asked to mark the pain level which they feel. The pain level is the distance in millimetres from the no pain side to the marked point. The result is then transferred to whole number (12).

Pain Catastrophizing Scale

Pain Catastrophizing Scale is a self-administered questionnaire consisting of 13 items to assess the extent of the catastrophizing thoughts. It has three sub-scales named as helplessness, magnification, and rumination. Items are rated on a five-point scale ranged between 0 (not at all) and 4 (all the time). Sub-scale scores are calculated by the summation of corresponding items, and the total score is computed by the addition of all three sub-scale scores. Total score ranges between 0 and 52 points in which higher scores indicate elevated catastrophizing levels (3). Suren et al. (10) is established the Turkish validity and reliability of PCS with a Cronbach’s alpha of 0.90 in 2014.

Beck Depression Inventory-II

Beck Depression Inventory-II (BDI-II) is a self-rated questionnaire. It has 21 items and was constructed by Beck et al. in 1996 to determine the magnitude of depressive symptoms (15). Each answer has a value of 0 to 3. A total score < 13 indicates minimal depression; 11 - 19, mild depression; 20 - 28 moderate depression, and > 29, severe depression. The cognitive-affective dimension is constructed from the first 14 items (BDI-C), and the somatic-performance from items 15 to 21 (BDI-S) (16). Hisli (17) and Kapçı et al (18) was established the Turkish adaptation of BDI and BDI-II, respectively.

Beck Anxiety Inventory

Beck Anxiety Inventory, which is also constructed to differentiate anxiety and depression, has 21 items, and is developed to evaluate anxiety symptoms (19). A four point Likert scale ranged between 0 (not at all) to 3 (severely) was used in every item and asked participants to rate how much each of these symptoms bothered them over the past week. The total score ranges between 0 and 63. The validity and reliability of BAI into Turkish was conducted by Ulusoy et al. (20). A total score between 0 and 7 is considered as a "Minimal" level of anxiety; 8 and 15 as "Mild"; 16 and 25 as "Moderate", and; 26 and 63 as "Severe".

Short Form-36 questionnaire

The Short Form-36 (SF-36) questionnaire, a tool to measure the quality of life, is consisted of 36 items, and has eight multi-item scales, including physical functioning (PF), role limitations due to physical health problems (RLPHP), bodily pain (BP), general health perceptions (GHP), vitality (VT), social functioning (SF), and general mental health (GMH). Sub-scale scores range between 0 and 100 which higher scores indicate elevated levels of well-being or functioning (21).

The PCS scores were dichotomised for the whole population of women who underwent vaginal delivery (NVD) or cesarean section (CS) according to the cut-off point; as below or equal to 17 (non-catastrophizing), and above 17 (catastrophizing) to detect the changes between BDI-C, BAI and SF-36 sub-scales including PF, RLPHP, BP, GHP, VT, SF and GMH.

As indicated by Dekel et al. reported a post-traumatic stress disorder prevalence of 0.125. Using this prevalence with a *t* value of 1.96 and a *p* value 0.05, a total of 168 participants were found to be the sample size of this study.

Data analysis

Normality and variance were tested using the one-Sample Kolmogorov-Smirnov test, skewness and kurtosis, and histograms for each variable. Quantitative data is presented as means and standard deviation, and qualitative data as frequency and percentage. Associations were performed by using the

Pearson correlation coefficient (*r*). The comparisons were carried out by using the Mann-Whitney U test. Analyses were completed by using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL) version 20.0 program. The statistical significance for all analyses was set at *p* < 0.05.

3. Results

A total of 252 women was included in this study. The demographic data was presented in Table 1. The mean age was 28.43±5.14. The mean SF-36 sub-scale scores, BDI-C, BDI-S, BDI, BAI, VAS, PCS and sub-scale scores according to the type of delivery (NVD and CS) were displayed on Table 2. The mean BDI-13, BDI-8, BDI, BAI, SF-36 sub-scales including PF, RLPHP, BP, GHP, VT, SF and GMH associated with the type of delivery (NVD and CS) in both non-catastrophizing (PCS ≤ 17) and catastrophizing (PCS > 17) women were presented in Figure 1 and 2. In catastrophizing group, the mean RLPHP, BDI-C, BDI-S, BDI, BAE and VAS in women with CS, and GMH in women with NVD were significantly higher compared to each other (*p* = 0.037, *p* = 0.002, *p* = 0.003, *p* = 0.01, *p* = 0.042, *p* < 0.01, *p* = 0.005, respectively). A moderate correlation was found between PCS and PF, GHP, VT, SF, RLPHP, GMH, BDI-C, BDI-S, BDI, and BAI (*r* = -0.189, *p* = 0.016; *r* = -0.254, *p* = 0.001; *r* = -0.280, < 0.01; *r* = -0.157, *p* = 0.046; *r* = -0.269, *p* = 0.001; *r* = -0.382, < 0.01; *r* = 0.375, < 0.01; *r* = 0.288, < 0.01; *r* = 0.369, < 0.01; *r* = 0.358, < 0.01).

Table 1. Demographic characteristics

	Mean±SD	Min- Max	Median
Age (years)	28.43±5.14		
Gravida (n)		1 - 9	2
Parity (n)		1 - 8	2
Miscarriages (n)		0 - 7	0
Live-births (n)		1 - 8	2

SD, standard deviation; min, minimum; max, maximum.

Table 2. The effect of type of delivery on quality of life, depression, anxiety and PCS scales

	Type of delivery		p
	NVD	CS	
PF	78.06 $\pm$ 16.35	74.40 $\pm$ 16.45	0.109
RLPHP	62.95 $\pm$ 17.83	66.66 $\pm$ 20.12	0.218
BP	54.01 $\pm$ 16.60	55.66 $\pm$ 20.63	0.552
GHP	72.18 $\pm$ 13.01	67.82 $\pm$ 13.29	0.033*
VT	62.12 $\pm$ 16.00	59.74 $\pm$ 15.13	0.335
SF	70.18 $\pm$ 19.09	62.74 $\pm$ 20.22	0.016*
GMH	73.33 $\pm$ 13.42	69.06 $\pm$ 14.51	0.041*
BDI-C	3.90 $\pm$ 3.28	8.88 $\pm$ 7.77	0.002*
BDI-S	3.46 $\pm$ 2.76	6.12 $\pm$ 4.54	0.026*
BDI	7.36 $\pm$ 5.12	15.02 $\pm$ 11.71	0.007*
BAI	12.06 $\pm$ 7.86	19.83 $\pm$ 11.61	< 0.01*
VAS	2.46 $\pm$ 2.16	5.18 $\pm$ 1.92	< 0.01*
Rumination	6.70 $\pm$ 4.22	7.17 $\pm$ 4.15	0.323
Magnification	4.46 $\pm$ 2.20	5.20 $\pm$ 2.71	0.064
Helplessness	7.23 $\pm$ 6.27	9.32 $\pm$ 4.98	0.043*
PCS	18.4 $\pm$ 11.64	21.70 $\pm$ 10.72	0.072

* $p < 0.05$, Mann-Whitney U test.

PF, physical functioning; RLPHP, role limitations due to physical health problems; BP, bodily pain; GHP, general health perceptions; VT, vitality; SF, social functioning; GMH; general mental health; BDI, Beck depression inventory; BAI, Beck anxiety inventory; VAS, visual analog scale; PCS, pain catastrophizing scale; NVD, vaginal delivery; CS, cesarean section.

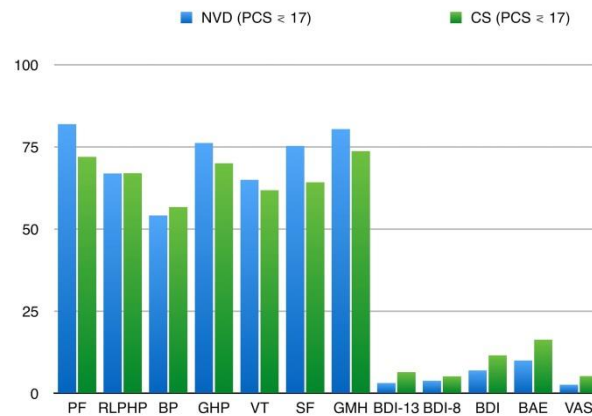


Figure 1. The distribution of values among non-catastrophizing women

PF, physical functioning; RLPHP, role limitations due to physical health problems; BP, bodily pain; GHP, general health perceptions; VT, vitality; SF, social functioning; GMH; general mental health; BDI, Beck depression inventory; BAI, Beck anxiety inventory; VAS, visual analog scale; PCS, pain catastrophizing scale; NVD, vaginal delivery; CS, cesarean section.

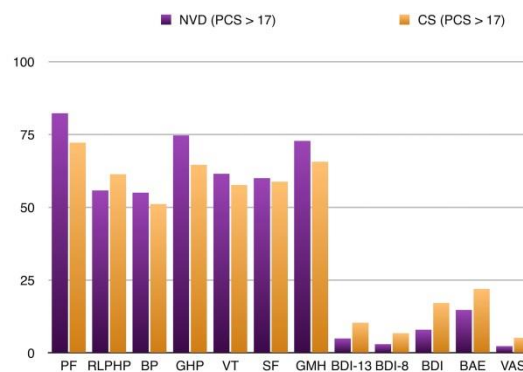


Figure 2. The distribution of values among catastrophizing women

PF, physical functioning; RLPHP, role limitations due to physical health problems; BP, bodily pain; GHP, general health perceptions; VT, vitality; SF, social functioning; GMH; general mental health; BDI, Beck depression inventory; BAI, Beck anxiety inventory; VAS, visual analog scale; PCS, pain catastrophizing scale; NVD, vaginal delivery; CS, cesarean section.

4. Discussion

The present study revealed that depression, anxiety levels and pain were higher in women after CS than in vaginal delivery. In addition, women with higher catastrophizing levels after CS show heightened role limitations due to emotional problems, increased depression, anxiety levels, and decreased general health compared to vaginal delivery. Overall, general health, social functioning and vitality were higher in women after NVD. Despite the ultimate goal of both delivery types as to safely give birth to a healthy baby, NVD and

CS are completely different from each other in all clinical aspects. It is well known that CS may incur several risks for the baby including neonatal depression related to general anaesthesia, foetal injury during hysterotomy and/or delivery, increased likelihood of respiratory distress even at term, and difficulties in breastfeeding (22).

Furthermore, pregnancy can be associated with social and psychological problems. Worry about giving birth, irresistible fear of

something might happen with the baby, feeling fear about delivery type or any concern about caring for a newborn might have affected the psychosocial condition of mother. Women in late pregnancy who have catastrophizing thoughts about labor pain, expected pain during delivery and experienced more intense pain during that process (23). Previous studies showed that the early diagnosis of maternal emotional fluctuation is very crucial in having negative effects on mother-baby relation and impairs the optimal emotional development of the newborn (24,25). A recent study by Ferber et al. (8) demonstrated that pain catastrophizing rather than labor pain intensity in women with vaginal delivery was a predictor for both maternal blues and social functioning.

Depression levels were found to be two-fold higher in CS than in NVD, and it was also detected that depression and anxiety are heightened, while general and mental health levels were found decreased in catastrophizing mothers after delivery with CS. It is reported that pain catastrophizing individuals shows a tendency to dictate demands to their social partners and use the pain as an attention seeker. This can leave the mother on her own without any support and with great pain experience (6). It is possible that catastrophizing mothers are not be able to get support and resume social relations after delivery. Additionally, women after CS have a higher tendency to require a supportive treatment than NVD. The changes in the mood are evident and these can be associated with anxiety of the mother caused by the worry about the baby and operation. Both catastrophizing and anxiety may lead to postpartum depression. Overall, the psychological state of the mother may enter into a vicious cycle requiring a massive support in the late postpartum period. Regardless of the stability of pain catastrophizing, the timing of the measurement is crucial and the evaluation during the actual painful event can be the most important predictor of long-term mood and social functions after delivery. The time from the delivery to the first contact of the mother with the baby is longer in CS than in NVD on account of the recovery period after

CS, which can be another possible reason relatively increasing the anxiety levels of the mother.

Cesarean section rates are increased in recent years, and the origin of this incline is a very complex issue. Medico-legal reasons, daily working times, provider and patient-related medicalisation of birth, heightened labor induction rates, and the perception of cesareans as safe by both the health providers and patients are the possible factors to be considered. The continuous increase in malpractice cases and medico-legal concerns forced obstetricians to perform CS. This subjective criteria may have acted as an objective phenomena changing the rates. However, this study is not designed to define such association.

Nevertheless, the present study revealed an evident psychological stability and better quality of life in women with NVD. This should be considered as another advantage of NVD compared to CS. This study also indicated that women with CS may require more intense psychological support. Pain Catastrophizing Scale can be used as a diagnostic tool to detect patient with depressive mood, thus lead to the prevention of postpartum depression. On the other hand, the origin of this condition is catastrophizing thoughts that may successfully be treated by cognitive-behavioral therapy (6,26,27).

This study has several limitations. First, the results of the present study represents one institution, a tertiary medical centre, and thus can not be generalisable to populations with different demographic and regional characteristics. Medical conditions of the participants may have influenced the results of the study. However, the study design has focused on a single factor, women's experiences, measured by standardised questionnaires. Third, some of the participants did not answer several items in questionnaire booklet, those were excluded from the study. We did not know the effect of these items on the results.

5. Conclusion

The present study demonstrated that CS can lead to alterations in psychological conditions and quality of life in women after delivery. Women after CS require more support than NVD to resume social relations. Therefore clinicians should pay more attention for the mood of the women after cesarean section where it can be obtained by establishing a distinct clinic for patients underwent cesarean section and a sperate team for the

psychological support for the patients. The Pain Catastrophizing Scale is a beneficial tool for the early diagnosis of postpartum depression resulting in the prevention of postpartum depression. High risk pregnancies may require intervention with CS compared to normal ones, and should be excluded while assessing the outcomes of this study. The present study showed several possible advantages of NVD over CS in women with uncomplicated pregnancy or delivery.

REFERENCES

- Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow DR. The Role of Reproductive Hormones in Post-partum Depression. *CNS Spectrums* 2015; 20: 48-59.
- Takahashi Y, Takamoshi K. Factors associated with early postpartum maternity blues an depression tendency among Japanese mothers with full-term healthy infants. *Nagoya J Med Sci* 2014; 76: 129-138.
- Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychol Assess* 1995; 7: 524-532.
- MacArthur C, Winter HR, Bick DE, Knowles H, Lilford R, Henderson C, Lancashire RJ, Braunholtz DA, Gee H. Effects of redesigned community postnatal care on womens' health 4 months after birth: A cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 378-385.
- Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: A critical review. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2009; 9: 745-758.
- Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, Lefebvre JC. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* 2001; 17: 52-64.
- Suso-Ribera C, Garcia-Palacios A, Botella C, Ribera-Canudas MV. Pain Catastrophizing and Its Relationship with Health Outcomes: Does Pain Intensity Matter? *Pain Res Manag* 2017; Article ID 9762864.
- Ferber SG, Granot M, Zimmer EZ. Catastrophizing labor pain compromises later maternity adjustments. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 826-831.
- Santos Soares AD, Couceiro TC, Lima, LC, Flores FL, Alcoforado EM, Filho Rde O. Association of pain catastrophizing with the incidence and severity of acute and persistent perineal pain after natural childbirth: Longitudinal cohort study. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2013; 63: 317-321.
- Süren M, Okan I, Gökbakan AM, Kaya Z, Erkorkmaz U, Arici S, Karaman S, Kahveci M. Factors associated with the pain catastrophizing scale and validation in a sample of the Turkish population. *Turk J Med Sci* 2014; 44: 104-108.
- Goker A, Yanikkerem E, Demet MM, Dikayak S, Yildirim Y, Koyuncu FM. Postpartum Depression: Is Mode of Delivery a Risk Factor? *ISRN Obstetrics and Gynecology* 2012; Article ID 616759.
- Dekel S, Stuebe C, Dishy G. Childbirth induced posttraumatic stress syndrome: A systematic review of prevalence and risk factors. *Front Psychol* 2017; 8: 560.
- Dekel S, Ein-Dor T, Ruohomäki A, Lampi J, Voutilainen S, Tuomainen TP, Heinonen S, Kumpulainen K, Pekkanen J, Keski-Nisula L, Pasanen M, Lehto SM. The dynamic course of peripartum depression across pregnancy and childbirth. *J Psychiatr Res* 2019; 113: 72-78.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: S240-52.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1996.
- Emmons CA, Fetting JH, Zonderman AB. A comparison of the symptoms of medical and psychiatric patients matched on the Beck Depression Inventory. *Gen Hosp Psychiatry* 1987; 9: 398-404.
- Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği ve

- güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi 1989; 6: 3-13.
18. Kapçı EG, Uslu R, Türkçapar H, Karaoğlu A. Beck Depression Inventory II: Evaluation of the Psychometric Properties and Cut-Off Points in a Turkish Adult Population. *Depress Anxiety* 2008; 25: 104-110.
 19. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 893-897.
 20. Ulusoy M, Sahin H, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cognit Psychother* 1998; 12: 153-162.
 21. Ware J, Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME. Determining important differences in scores. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln, RI: Quality Metric Inc. 2007.
 22. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol* 2011; 38: 321-331.
 23. Flink IK, Mroczek MZ, Sullivan MJ, Linton SJ. Pain in childbirth and postpartum recovery: the role of catastrophizing. *Eur J Pain* 2009; 13: 312-316.
 24. Luoma I, Tamminen T, Kaukonen P, Laippala P, Puura K, Salmelin R, Almqvist F. Longitudinal study of maternal depressive symptoms and child well-being. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 2001; 40: 1367-1374.
 25. Sinclair D, Murray L. Effects of postnatal depression on children's adjustment to school. Teacher's reports. *Br J Psychiatr* 1998; 172: 58-63.
 26. Bennell KL, Ahamed Y, Jull G, Bryant C, Hunt MA, Forbes AB, Kasza J, Akram M, Metcalf B, Harris A, Egerton T, Kenardy JA, Nicholas MK, Keefe FJ. Physical therapist-delivered pain coping skills training and exercise for knee osteoarthritis: Randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 590-602.
 27. Keefe FJ, Caldwell DS, Williams DA, Gil KM, Mitchell D, Robertson C, Martinez S, Nunley J, Beckham JC, Crismon JE, Helms M. Pain coping skills training in the management of osteoarthritic knee pain: A comparative study. *Behavior Therapy* 1990; 21: 49-62.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Gaziosmanpaşa University Clinical Research Ethical Committee (Decision no:13-KAEK-214 Date:26.11.2013).

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

Authorship Contributions: H Yilmaz Dogru conceived paper, oversaw data collection, conducted

data analysis, wrote manuscript and approved final version. F Ozsoy participated in study design, data analysis and interpretation, critically revised manuscript and approved final version. S Dogru participated in study design, data analysis, and interpretation of data and revision of manuscript and approved final version. J Coppel participated in study design, interpretation of data and revision of manuscript and approved final version. AZ Ozsoy participated in study design and interpretation of data; critically revised manuscript and approved final version. B Cakmak participated in study design and interpretation of data, critically revised manuscript and approved final version. T Karaman provided oversight to study, participated in data interpretation and revision of manuscript, and approved final version. A Sahin provided oversight to study, participated in data interpretation and revision of manuscript, and approved final version. The authors declare that they have no conflicts of interest.

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

Peer-review: Internally peer-reviewed.

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

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

Research Article / Araştırma Makalesi

Muller's Muscle Conjunctival Resection Surgery: Assessment of The Surgical Outcomes By Using a Novel Method

Muller Kası Konjonktival Rezeksiyon Cerrahisi: Yeni Bir Method İle Cerrahi Sonuçların Değerlendirilmesi

¹Demet Yolcu, ²Fulya Yaylacioğlu Tuncay

¹University of Health Sciences, Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital,
Department of Ophthalmology, Ankara, Türkiye

²University of Health Sciences, Gulhane Medical Faculty, Department of Medical Biology, Ankara, Türkiye

Abstract: The aim of the study was to analyze the upper eyelid position following the Muller's muscle conjunctival resection (MMCR) surgery by using a more standardized and objective method which was obtained by using the autorefractometer (AR) front monitor image (FMI).: Medical records of the patients who underwent either 6 mm or 8 mm MMCR surgery between January 2020 to April 2023 were evaluated. The AR-FMIs were obtained before the surgery and during the follow-up period. The margin reflex distance 1 (MRD1) was measured by using the AR-FMI and ImageJ software. Outcome measures were derived from preoperative and postoperative mean AR-MRD1 values. Out of 34 subjects, 14 underwent 6 mm MMCR surgery and 20 underwent 8 mm MMCR surgery. Mean preoperative AR-MRD1 was 2.1 ± 0.8 mm in the 6 mm resection group, and 2.3 ± 0.7 mm in the 8 mm resection group and there was no statistically significant difference among the groups ($p: 0.45$). The mean postoperative AR-MRD1 value was higher in the 6 mm resection group when compared with the 8 mm resection group, however the difference was not statistically significant ($p: 0.14$). The mean AR-MRD1 difference was 1.4 ± 0.2 mm in the 6 mm resection group and 1.1 ± 0.3 mm in the 8 mm resection group, however, the difference was not significant ($p: 0.09$). According to the upper eyelid position change analysis (which was measured by using an easily evaluable, cost-effective and standardized method), the amount of the excised tissue following the MMCR surgery and final upper eyelid position was not associated directly and the result supported the current literature which propose that, changes in the upper eyelid position following the MMCR is a dynamic process rather than the mechanical process.

Keywords: Muller's muscle, ptosis, autorefractometer.

Özet: Çalışmanın amacı Muller kası konjonktiva rezeksiyon (MKKR) cerrahisi sonrasında üst göz kapağı pozisyonunu oto-refraktometre (OR) ön monitör görüntüleri (ÖMG) kullanarak uygulanan daha standardize ve objektif bir method ile değerlendirmektir. Ocak 2020 ile Nisan 2023 tarihleri arasında 6 mm veya 8 mm MKKR cerrahisi uygulanan hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Oto-refraktometre ön monitör görüntüleri cerrahi öncesinde ve takip sürecinde olgulardan alındı. Margin reflex distance 1 (MRD1) değeri OR-ÖMG ve ImageJ programı kullanılarak ölçüldü. Başarı ölçüsü preoperatif ve postoperatif ortalama OR-MRD1 değerleri kullanılarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen 34 kişiden 14' ü 6 mm MKKR, 20' si 8 mm MKKR cerrahisi geçirmiş idi. Ortalama preoperatif OR-MRD1 değeri 6 mm rezeksiyon grubunda 2.1 ± 0.8 mm ve 8 mm rezeksiyon grubunda 2.3 ± 0.7 mm idi, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0.45$). Cerrahi sonrası ortalama OR-MRD1 değeri 6 mm rezeksiyon grubunda 8 mm rezeksiyon grubuna göre daha yüksek idi, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0.14$). Ortalama OR-MRD1 farkı 6 mm rezeksiyon grubunda 1.4 ± 0.2 mm ve 8 mm rezeksiyon grubunda 1.1 ± 0.3 mm idi, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0.09$). Üst göz kapağı pozisyon değişikliği analizine göre (daha kolay ulaşılabilir, kost-effektif ve standardize bir yöntem kullanılarak ölçülen), MKKR cerrahisi sonrasında eksize edilen doku miktarı ile final üst göz kapağı pozisyonu arasında direkt bir ilişki yok idi ve mevcut literatür ile uyumlu olarak MKKR cerrahisi mekanik bir durumdan çok dinamik bir durumu tanımlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Muller kası, pitozis, otorefraktometre.

ORCID ID of the authors: DY. [0000-0002-3114-0116](https://orcid.org/0000-0002-3114-0116), FYT. [0000-0002-2088-3416](https://orcid.org/0000-0002-2088-3416)

Received 15.11.2023

Accepted 16.01.2024

Online published 18.01.2024

Correspondence: Demet YOLCU – University of Health Sciences, Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital,
Department of Ophthalmology, Ankara, Türkiye
e-mail : drylcdemet@hotmail.com

1. Introduction

Ptosis is the term which is used to describe the drooping eyelid and generally require to be corrected surgically for both functional and aesthetical purposes (1). The Muller's muscle and Levator palpebrae superioris are the main upper eyelid elevators and the dysfunction of these muscles result with the ptosis (2). The Muller's muscle conjunctiva resection (MMCR) (posterior approach) surgery is generally used to correct the functional and aesthetical eyelid issues in cases with mild to moderate ptosis (3). In the literature, studies have been conducted to evaluate the factors that could affect the final surgical outcomes following the MMCR surgery and there are studies conducted to evaluate the association between the amount of the excised Muller's muscle conjunctival (MMC) tissue and final eyelid position and a direct association could not be found in these studies (4-7).

Margin reflex distance 1 (MRD1) describes the distance between the upper eyelid margin and the center point of the pupil and it was traditionally used to measure the upper eyelid position by using the manual method (8). In recent years, the digital image analysis method was also commonly used to measure the MRD1 by using the ImageJ software (8, 9). Because the inter- and intra- observer reliability of these two methods are moderate, studies were conducted in an effort to obtain more standardized and objective MRD1 values (10-13). Autorefractometer (AR) is an easily evaluable and cost-effective device which is present in every ophthalmic clinic (14), and the use of the AR to measure the MRD1 was performed by using the autorefractometer front monitor image (AR-FMI) and the validity and reliability of the method was demonstrated before (15).

The aim of the current study was to analyze the final eyelid position (obtained by using an easily evaluable, cost-effective and more standardized method) following the MMCR surgery performed with either 6 mm or 8 mm MMC tissue resection. To the best of the one's knowledge, using the autorefractometer device to evaluate the final eyelid position following the MMCR surgery has not been reported before.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and subjects

A retrospective medical record analyses of patients who underwent bilateral either 6mm or 8 mm MMCR surgery between January 2020 to April 2023 was performed. All operations were made by a single surgeon (DY) at the ophthalmology department of the Dr Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research hospital. Informed consent was taken from all patients. This study was approved by the institutional review board and all procedures performed in the study were in accordance with the ethical standards of the institutional review board of the Dr Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital and with the Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

The data including age, gender, diagnosis, levator function, amount of the MMC (Muller's muscle conjunctiva) tissue excised, preoperative and postoperative AR-MRD1 and past medical history were evaluated. Subjects who had good levator function (above the 10 mm), positive phenylephrine test, mild-moderate involutional ptosis, available pre- and postoperative autorefractometer front monitor images (AR-FMI) with acceptable quality and underwent bilateral MMCR surgery were included to the study. Mild-moderate ptosis was defined as an AR-MRD1 equal to 1.1 to 2.5 mm (6) and standard 6 mm or 8 mm MMCR was performed regardless of the preoperative MRD1 values (4, 16). Exclusion criteria were; previous eyelid surgery, use of botulinum toxin within the 5 months of examinations, or history of any systemic disease, trauma or usage of the drugs that could alter the measurements. Cases involving tarsal resection were also excluded from this study.

2.2. Obtaining the AR- MRD1

The front monitor image of the autorefractometer (Canon, RK-F1, and U.S.A.) was video-recorded by using a smartphone camera while the device measuring the refractive error. The screen-shoot of the video-record was taken while the center point of the pupil and the structures of the eye visible clearly on the image (Figure 1). The front monitor image of the autorefractometer

was analyzed by using the ImageJ software (U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD. USA) to calculate the AR-MRD1 value. The white-to-white distance (WTW) of the cornea on the operated eye was measured in pixels and it was normalized according to the standard scale of 11.77 mm in men and 11.64 mm in women. According to this scale, the measurements of MRD1 was converted from pixels to mm (Figure 1).

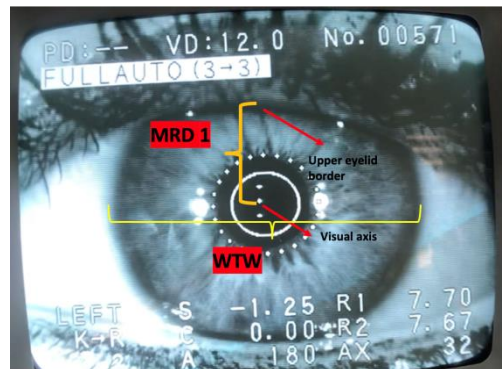


Figure 1. Autorefractometer front monitor image taken by smartphone when the visual axis point was clearly visible; margin reflex distance 1 (MRD1), from optical axis point to the upper eyelid margin. Wide to wide (WTW) distance, the distance between the corneal margins in the horizontal axis and passes through the visual axis point.

2.3. Surgery

All procedures were performed under local anesthesia and upper eyelid was everted over a Desmarres retractor by using a 4-0 traction suture which was placed upper eyelid margin. By using three 4-0 traction sutures the Muller's muscle-conjunctival tissue was retracted 3 or 4 mm from the upper tarsal margin and Putterman clamp was applied with the tooth of the clamping blade engaging the marking- suture. Running 6-0 vicryl (polyglactin 910) suture was placed 1 mm below the clamp, taking bites of the conjunctiva and Muller's muscle and resection of the Muller's muscle conjunctival tissue was performed by using no. 15 surgical blade via a metal-on-metal technique to avoid cutting the suture. A soft contact lens was applied following the surgery for 1 week and topical lubricant eye drop and fix dexametazon / netilmisin combination eye drop was prescribed. At 1st week, 1st month and 6th month visits AR-MRD1 measurements

were performed to assess the surgical results (Figure 2).

2.4. Statistical analysis

Continuous variables were analyzed using the Student's t test. The quantitative variables were described as mean, range, and standard deviation. Categorical variables were described as frequencies. The statistical analysis was carried out using IBM SPSS software version 24.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). $P < 0.05$ was considered as significant.

3. Results

Out of 34 subjects who meet the inclusion criteria of the study and included to the study, 14 (28 eyes) underwent 6 mm MMCR surgery and 20 (40 eyes) underwent 8 mm MMCR surgery. During the follow-up period, only 3 subjects experienced mild ocular irritation and

relieved with topical lubricant eye drops. There was no significant difference in terms of the age, gender and follow-up period among the groups. Mean age of the study

population was 53.3 ± 8.3 years (range, 30-64 years) and mean follow-up time was 13.9 ± 6.2 months (6-27 months) (Table 1).

Table 1. The demographic and clinical properties of the study groups are given in the table.

	6 mm MMCR group n:14	8 mm MMCR group n: 20	p
Age (years)	49.4 ± 6.5	51.4 ± 9.1	0.33
Female/male	11/3	17/3	0.23
Follow-up time (month)	13.3 ± 6.5	14.6 ± 6.1	0.24
Pre-op AR-FMI MRD1	2.1 ± 0.8	2.3 ± 0.7	0.45
Post-op AR-FMI MRD1	3.9 ± 0.5	3.6 ± 0.7	0.14
Mean diff AR-FMI MRD1	1.4 ± 0.2	1.1 ± 0.3	0.09

MMCR: Muller's muscle conjunctival resection, AR-FMI: Autorefractometer front monitor image, MRD1: Margin reflex distance 1.

The mean preoperative AR- MRD1 values were compared among the 6 mm and 8 mm MMCR groups, and, there was no significant difference among the groups (p: 0.45). The mean postoperative AR-MRD1 values were compared among the 6 mm and 8 mm MMCR groups, however, the difference was not

significant (p: 0.14). The mean difference of the AR-MRD1 was compared among the two excision groups and the 6 mm MMCR group had higher MRD1 value when compared with the 8 mm MMCR group, however, the difference was not significant (p: 0.09) (Table 1) (Figure 2).



Figure 2. The preoperative and postoperative digital images of the patients who underwent MMCR surgery for mild-moderate involutional ptosis. **A)** Preoperative digital image of the patient who underwent 8 mm MMCR surgery with Heiring sign and elevation of the right eyebrow to compensate the ptosis on the right side. **B)** The worsening of the ptosis on the right side by blocking the frontal muscle contraction manually. **C)** Postoperative 6th month digital image of the subject. **D)** Preoperative digital image of the patient who underwent 6 mm MMCR surgery. **E)** Postoperative 6th month digital image of the subject.

4. Discussion and conclusion

In the current study, the final upper eyelid position following the MMCR surgery performed either 8 mm or 6 mm tissue resection is evaluated by using an easily evaluable, cost effective and more standardized /objective MRD1 measurement method and according to the results, the final AR-MRD1 value and change of the AR-

MRD1 were not significantly different among the excision groups.

In the literature, there are studies, conducted to analyze the association between the amount of the excised MMC tissue and final MRD1 value. Rootman et al. has compared the standardized 7 mm excision of the MMC

tissue with the variable excision nomogram (MMC tissue excision length / desired elevation of the eyelid: 4/1) and evaluated the MRD1 difference among the study groups by using the digital image analysis. According to the results, they did not find significant MRD1 difference among the groups and the authors concluded that, these results supported that there was no direct mechanical mechanism in the MMCR surgery (4). Roelofs et al. also conducted a study in an effort to analyze the effect of the amount of the excised MMC tissue on the final eyelid position. They created 3 groups with fixed 7 mm MMC resection bilaterally, variable resection (4/1 ratio, with lower side underwent greater tissue resection), and tarsectomy (fixed 7 mm MMCR and 1 mm tarsectomy on the lower side of the eyelids) and evaluated the MRD1 by using the digital images of the eyes and ImageJ software. According to the results, the authors found that the amount of the excised tissue and technique used to correct the eyelid position is not a predictor for the postoperative outcomes of the MMCR surgery, and, the authors stated that, changes in the eyelid position following the MMCR is a dynamic process not a mechanical process (16). In another study, Dan et al. evaluated the predictors of the surgical outcome following MMCR surgery and used 4/1 variable resection algorithm by using the digital image analyze with ImageJ software and the final surgical success was compared with the amount of the tissue resected, however, they could not find a significant association (17). In the current study, similar with the literature, despite there was no significant difference in terms of the preoperative mean AR-MRD1 among the groups and measurements were made by using a more standardized measurement method, there was no significant difference of the final AR-MRD1 and AR-MRD1 change among the fix 6 mm or 8 mm excision groups.

In the study conducted by Dan et al. to analyze the predictors of the surgical success following the MMCR surgery, the association between the phenylephrine test and final surgical success was evaluated and the authors did not find significant association (17). Nacaroglu et al. has also evaluated the

surgical success rate of the MMCR surgery among the severe and mild/moderate involutional aponeurotic ptosis cases by using digital image analysis of the MRD1 and found higher surgical success rate in phenylephrine test positive cases, however the difference was not significant (6).

There are studies conducted to evaluate the MMCR surgery outcome, however, the MRD1 analyze method was not mentioned. For example, Leung et al. has conducted a multicenter prospective study and evaluated the effect of 2.5% phenylephrine test, amount of the response to the phenylephrine test and excised MMC tissue on the surgical success rate of the MMCR surgery, however, the measurement method was not stated in the paper (18). Similarly, Dryden et al reported the results of the levator-Muller tissue complex resection (the technique described by Morris et al.) surgery for ptosis repair by measuring the MRD1 and stated that, in cases who responded to the phenylephrine test can benefit from the 8 mm and 10 mm resection of the levator-Muller tissue complex, however, the authors did not mention about the MRD1 measurement method in the paper (7).

As mentioned above, in the majority of the studies, the digital photographs of the eyes were evaluated by using the ImageJ software to evaluate the upper eyelid position. Because the measurement of the MRD1 is an essential part for the patient follow-up, surgery planning and academic purposes, there are studies conducted to achieve more standardized and objective MRD1 measurement methods. In those studies; the head position of the patient, examiner and fixation target; the power of the frontal muscle contraction, orbicular muscle contraction, camera flash; the distance between the patient and fixation target were all analyzed and considered to allow for a more reproducible and accurate measurements of the eyelid position (9, 19). Hence, in an effort to achieve more standardized and objective MRD1 measurements, the advanced and expensive ophthalmic devices were used (such as OCT and Orbscan 2) (11-13). In an effort to achieve more accurate and standardized MRD1 measurements by using

an easily available and cost effective device, the autorefractometer was also used and validity and reliability of the method was assessed before (10).

There was a lot of limitations in the current study because of the retrospective design of the study, the study population was small and the amount of the resected tissue was not measured postoperatively.

In summary, the upper eyelid position was evaluated following the MMCR surgery performed either 6 mm or 8 mm MMC tissue resection by using the autorefractometer and according to the results, despite the final

MRD1 was higher in 6 mm excision group the difference among the groups was not significant.

In conclusion, according to the upper eyelid position change analysis (which was measured by using an easily evaluable, cost-effective and standardized method), the amount of the excised tissue following the MMCR surgery and final upper eyelid position was not associated directly and the result supported the current literature which propose that, changes in the upper eyelid position following the MMCR is a dynamic process rather than the mechanical process.

REFERENCES

1. Bacharach J, Lee WW, Harrison AR, Freddo TF. A review of acquired blepharoptosis: prevalence, diagnosis, and current treatment options. *Eye (Lond)*. 2021;35(9):2468-81.
2. Cohen LM, Rootman DB. Blepharoptosis Repair: External Versus Posterior Approach Surgery: Why I Select One over the Other. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2021;29(2):195-208.
3. Allen RC, Saylor MA, Nerad JA. The current state of ptosis repair: a comparison of internal and external approaches. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(5):394-9.
4. Rootman DB, Sinha KR, Goldberg RA. Change in Eyelid Position Following Muller's Muscle Conjunctival Resection With a Standard Versus Variable Resection Length. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(4):355-60.
5. Zloto O, Kapelushnik N, Sharon T, Prat D, Leshno A, Ben Simon G. The Effect of Upper Eyelid Muller Muscle Conjunctival Resection Surgery on Lower Eyelid Position. *Curr Eye Res*. 2021;46(7):949-53.
6. Nacaroglu SA, Karabulut GO, Fazil K, Serefoglu Cabuk K, Kandemir Besek N, Taskapili M. Comparing the outcome of Muller's muscle conjunctival resection for mild/moderate versus severe involutional aponeurotic ptosis. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(6):3436-41.
7. Dryden SC, Rho JE, Fowler SC, Gannon EW, Houser KH, Fleming JC, et al. Postoperative Clinical Outcomes Using Standard Variables Following Levator-Mullerectomy Advancement Blepharoptosis Surgery. *J Craniofac Surg*. 2021;32(6):e554-e6.
8. Karadeniz Ugurlu S, Karakas M. Rehabilitation of Eyelid Malpositions Secondary to Facial Palsy. *Turk J Ophthalmol*. 2017;47(3):149-55.
9. Nemet AY. Accuracy of Marginal Reflex Distance Measurements in Eyelid Surgery. *J Craniofac Surg*. 2015;26(7):e569-71.
10. Zheng X, Kakizaki H, Goto T, Shiraishi A. Digital Analysis of Eyelid Features and Eyebrow Position Following CO(2) Laser-assisted Blepharoptosis Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(10):e1063.
11. Boboridis K, Assi A, Indar A, Bunce C, Tyers AG. Repeatability and reproducibility of upper eyelid measurements. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(1):99-101.
12. Ogasawara K. Application of Second-Generation Swept-Source Anterior Segment-OCT in the Measurement of Marginal Reflex Distance-1 (MRD-1). *Clin Ophthalmol*. 2020;14:635-42.
13. Rufer F, Schroder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea*. 2005;24(3):259-61.
14. Kovacic Z, Ivanisevic M, Plestina-Borjan I, Capkun V. [Automatic refractometry, reliability of the determination of type and degree of refraction anomalies]. *Lijec Vjesn*. 1998;120(6):162-4.
15. Yolcu D, Ozdogan S. A novel method to measure margin reflex distance using the autorefractometer. *Int Ophthalmol*. 2022;42(4):1241-7.
16. Roelofs KA, Margines JB, Chen T, Goodyear K, Goldberg RA, Rootman DB. Optimizing Management of Asymmetric Ptosis: A Comparison of

- Three Posterior Approach Resection Algorithms. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2023;39(1):72-5.
17. Dan J, Sinha KR, Rootman DB. Predictors of Success Following Muller's Muscle-Conjunctival Resection. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2018;34(5):483-6.
 18. Leung VC, Dupuis JE, Ashraf DC, Idowu OO, Massicotte E, Vagefi MR, et al. Muller Muscle Conjunctival Resection: A Multicentered Prospective Analysis of Surgical Success. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2023;39(3):226-31.
 19. Nishihira T, Ohjimi H, Eto A. A new digital image analysis system for measuring blepharoptosis patients' upper eyelid and eyebrow positions. Ann Plast Surg. 2014;72(2):209-13.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by SBÜ University Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 2022-05/85, Date: 26.05.2022).

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

Authorship Contributions: Idea/concept: D.Y., Data collection: D.Y., Data processing: F.Y.T., Analysis/Comment: D.Y., Literature research/review: F.Y.T., Writing: D.Y. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

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

Peer-review: Internally peer-reviewed.

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

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

Research Article / Araştırma Makalesi

Pediatric Grupa Baş Dönmesi: Retrospektif Çalışma

Vertigo /Dizziness in the Pediatric Group: A Retrospective Study

¹Arzu Kırbaç, ²Ercan Kaya, ³Handan Turan Dizdar, ²Şaziye Armağan İncesulu

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, Eskişehir, Türkiye

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Eskişehir, Türkiye

³ Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye

Özet: Bu çalışmada, Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniğine baş dönmesi ile başvuru ve vestibüler değerlendirme için Odyoloji bölümüne yönlendirilmiş çocuk hastalara ait verilerin retrospektif olarak incelenerek, analizlerinin yapılması amaçlanmıştır. 1 Ocak 2019 ile 30 Mayıs 2023 arasında çoğunluğu kız olan (%60) 40 çocuk değerlendirildi. Yaş ortalaması 11,1±2,8 yıldır (min:5,8 maks:16,2 yaş). KBB bölümüne direkt başvuru oranı % 55 (22/40) iken diğer birimlere başvuru sonrasında KBB'ye başvuru oranı % 45 (18/40) idi. Çocuk hastaların 39'u (% 97,5) radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en az biri ile değerlendirilmiş olup 15 çocukta (%38,4) anormal bulgular mevcut iken 24 (%61,5) çocuğun sonuçları normaldi. 21 çocukta (% 52,5) bilateral normal işitme, 19 çocukta ise işitme kaybı saptandı (% 47,5). Sensörinöral tipte kaybı olan çocuklar daha fazlaydı. İşitme kaybı hafif dereceden çok ileri dereceye kadar değişmişti. En az bir objektif vestibüler test yapılabilme oranı % 38,4 (15/39), en az 2 test yapılma oranı ise % 43,5 (17/39 çocuk) idi. Üç testinde bir arada yapıldığı çocuk yoktu. Yaş arttıkça uyum sağlanan test sayısı da benzer şekilde artış göstermişti. Vestibüler değerlendirme yapılabilen çocukların % 37,5'inde objektif olarak kanıtlanmış vestibüler patoloji vardı. İşitme kaybı ve vestibüler patolojinin birlikte olduğu çocuk sayısı 10'du (%25). Vertigo ile başvuran tüm çocuklar arasında en yaygın etyolojik faktörler iç kulak anomalisi (%15) migren (%12) ve koklear implant ameliyatıydı (%10). Pediatrik grupta vestibüler değerlendirme zor ve sabır isteyen bir süreçtir. Bu değerlendirme sürecinin en kısa sürede, maksimum bilgi elde edilebilecek şekilde planlaması ve işitsel değerlendirmeye de yer verilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İşitsel Değerlendirme, KBB, Odyoloji, Pediatrik Baş Dönmesi, Vestibüler Değerlendirme

Abstract: This study aimed to retrospectively examine and analyze pediatric patients who presented to the Otolaryngology department with vertigo/dizziness and were referred to the Audiology department for vestibular evaluation. Between January 1, 2019 and May 30, 2023, 40 children, the majority of whom were girls (60%), were evaluated. The average age was 11.1±2.8 years (min: 5.8 max: 16.2 years). While the rate of direct application to the Otolaryngology was 55% (22/40), the rate of application to the Otolaryngology department after applying to other units was 45% (18/40). 39 of the pediatric patients (97.5%) were evaluated with at least one of the radiological imaging methods. While 15 children (38.4%) had abnormal findings, the results of 24 (61.5%) children were normal. Bilateral normal hearing was detected in 21 children (52.5%), and hearing loss was detected in 19 children (47.5%). There were more children with sensorineural type loss. Hearing loss ranged from mild to profound. The rate of performing at least one objective vestibular test was 38.4% (15/39), and the rate of performing at least 2 tests was 43.5% (17/39 children). There were no children who were tested together in all three tests. As age increased, the number of tests also increased similarly. Of the children for whom vestibular evaluation could be performed, 37.5% had objectively proven vestibular pathology. The number of children with both hearing loss and vestibular pathology was 10 (25%). Among all children presenting with vertigo, the most common etiological factors were inner ear anomaly (15%), migraine (12%), and cochlear implant surgery (10%). Vestibular evaluation in the pediatric group is a difficult and patience-requiring process. It is important to plan this evaluation process in a way that maximum information can be obtained in the shortest time and to include auditory evaluation.

Keywords: Audiology, Auditory Evaluation, Otolaryngology, Pediatric Vertigo/Dizziness, Vestibular Evaluation

ORCID ID of the authors: AK. [0000-0003-3215-156X](https://orcid.org/0000-0003-3215-156X) EK. [0000-0002-9961-0313](https://orcid.org/0000-0002-9961-0313) HTD. [0000-0002-2986-7463](https://orcid.org/0000-0002-2986-7463)
ŞAİ. [0000-0001-8467-5950](https://orcid.org/0000-0001-8467-5950)

Received 14.12.2023

Accepted 16.01.2024

Online published 17.01. 2024

Correspondence: Arzu KIRBAÇ – Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, Eskişehir, Türkiye
e-mail : akirbac@ogu.edu.tr

1. Giriş

Baş dönmesi (vertigo/dizziness), ağırlıklı olarak periferik vestibüler sistemdeki bozukluktan kaynaklanan bir dönme yanılması olup (1), polikliniklere sık başvuru nedenleri arasındadır (2, 3). Yetişkinlerde baş dönmesi prevalansı % 23 olarak rapor edilmişken (4)  ocukluk döneminde yetişkinlere göre daha düşük ve %5-18 arasında oldukça değişen oranlar bildirilmiştir (5, 6). Ancak  ocukların baş dönmesini sözel olarak ifade edemeyeceği (iletişim problemleri) ve daha önceden bilmedikleri bu duruma ağlayarak, korkarak tepki gösterebileceği vb. nedenler dikkate alındığında çocukluk çağında baş dönmesi sıklığının bilinenden daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (7, 8). Li ve ark. 2016'da yaptıkları bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 5 çocuktan 1'inin baş dönmesi veya denge sorunları yaşadığını ancak çocukların yalnızca %36'sının sorun için ilgili sağlık uzmanına başvurduğunu rapor etmiştir (6).

Çocuklar, semptomların ifade edilmesi, vestibüler fonksiyonların gelişim aşaması ve baş dönmesinin nedenleri açısından yetişkinlerden farklılık gösterir. Batu ve ark. en sık çocukluk  ağı benign paroksizmal vertigo (BPV) (%39), psikojenik vertigo (%21), epileptik vertigo (%15) ve migrenle ilişkili vertigo (%11) görüldüğünü bildirmiştir (9). Wiener-Vacher ise çocuklarda baş dönmesi nedenlerinin migrenle ilişkili (%25), BPV (%20), temporal kemik kırık  olan kafa travmaları (%10), konjenital malformasyonlar (%10), oftalmolojik sorunlar (%10) ve vestibüler nörit veya labirentit (%8) olduğunu bildirmiştir (10). Baş dönmesi ile ilgili çalışmalar çoğunlukla yetişkinlere odaklanmış olmakla birlikte, pediatrik grupta da son yıllarda artış göstermektedir (9-11).

Bu  alışmada KBB polikliniğine baş dönmesi ile başvurup vestibüler değerlendirme için Odyoloji bölümüne yönlendirilen  ocuk hastaların verileri retrospektif olarak incelenerek, analizinin yapılması ve literatür eşliğinde tartişılması amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif  alışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alındıktan sonra (Karar tarihi: 26.09.2023, Karar no: 22) Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. 1 Ocak 2019 ile 30 Mayıs 2023 tarihleri arasında, KBB polikliniğine baş dönmesi şikâyeti ile başvurup, vestibüler değerlendirme için Odyoloji bölümüne yönlendirilen 18 yaş altında toplam 40  ocuk vardı, bu hastaların kayıtları incelendi ve tamamı çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, şikâyeti sırasında direkt başvuru yaptığı tıbbi birim, başvuru şikâyeti, radyolojik görüntüleme sonucu, otolojik değerlendirme bulguları, işitme testi sonucu, objektif vestibüler sistem değerlendirme test sonuçları, baş dönmesinin etyolojik faktörü/tanısı dosyasından kaydedildi.

2.1. İşitsel ve Vestibüler Değerlendirme

Kliniğimize başvuran her çocuğun, otoskopik muayenenin ardından rutin olarak yaşına ve kooperasyona uygun odyolojik değerlendirme yapılmaktadır. Genel olarak 5 yaş ve üstü çocuklarda teste kooperasyonu yeterli ise saf ses odyometrisi, yeterli değilse şartlandırılmış oyun odyometrisi ile klinik odyometre kullanılarak sessiz kabinde işitme eşikleri belirlenmeye çalışılır (Clinical audiometer; AC 40 model, Interacoustics, Otometrics, Taastrup, Denmark). İşitme eşikleri 250-8000 Hz arası hava yolu, 500-4000 Hz arasında kemik yolu eşikleri olacak şekilde belirlenir. 500-1000-2000 hava ve kemik yolu işitme eşikleri ortalamaları alınarak saf ses ortalamasına göre işitme kaybı derecesi ve türü kategorize edilir (12). Objektif vestibüler değerlendirmede ise, hastanın yaşına ve kooperasyonuna uygun olarak kliniğimizde; video baş savurma testi (video head impulse test/vHIT), servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (cervical vestibular evoked myogenic potential/cVEMP) ve videonistagmografi (VNG) testlerinden biri veya birkaçı uygulanmaktadır.

vHIT iç kulaktaki semisirküler kanalların (SSK) fonksiyonunu ayrı ayrı değerlendirmek amacıyla kullanılır. Vestibüloküler refleks (VOR) kazancı ve sakkadların varlığı vHIT (ICS Impulse sistemi; GN Otometrics, Taastrup, Danimarka) aracılığıyla incelenir. VOR kazancı yatay kanallarda 0,8 ve 1,2'nin, dikey kanallarda ise 0,7 ve 1,2'nin dışında olması, overt ve/veya covert sakkadların varlığı anormal vHIT yanıtı olarak kabul edilir. Anormal vHIT, yüksek frekans vestibüler fonksiyonla ilişkili hasarı gösterir (13-16). Test sırasında, duvardaki hedeften (hayvan çıkartmaları/dikkat çekici renkli nokta vb.) yaklaşık 1 metre mesafede oturtulan çocuğun bu hedefe dikkatle bakması istenir bu sırada klinisyen öngörülemez zaman ve yönde baş itme hareketleri ile testi uygular.

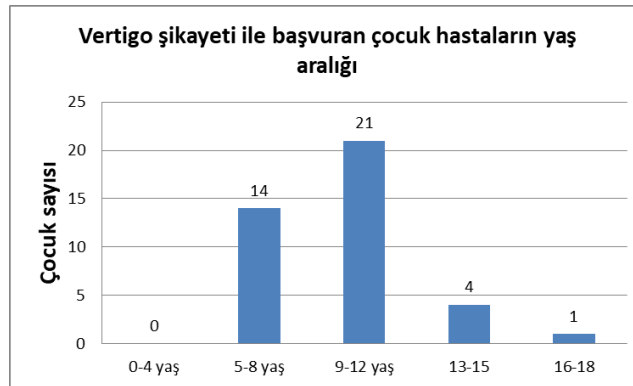
cVEMP testi genel olarak; sakkül, inferior vestibüler sinir ve santral bağlantılarının normal çalışıp çalışmadığının saptanmasında kullanılmaktadır (17). Kliniğimizde çoğunlukla oturur pozisyonda yapılmakta ve başın değerlendirilen kulağın aksi yönde rotasyonu sırasında, yüzey elektrotlar ile cevaplar kaydedilmektedir. Elektrotlar her iki tarafta sternokleidomastoid kas (SKM) üstüne, toprak elektrot alın bölgesine ve referans elektrot ise SKM'nin sternum kısmına gelecek şekilde yerleştirilir (Eclipse EP-25/VEMP, Interacoustics, Taastrup, Danimarka). cVEMP yanıtları, 100 dB nHL de sunulan 500 Hz tone burst işitsel uyarın sonrasında ortaya çıkan bifazik dalga formu şeklindedir (P1-N1 dalgası). cVEMP testinde P1-N1 dalgasının elde edilememesi veya

amplitüdünün düşük olması (anormal yanıt) sakküler etkilenmeyi temsil eder (18).

VNG test bataryasında rutinde okülomotor, pozisyonel ve bitermal binaural hava kalorik testi (sıcak ve soğuk hava; her kulak 50°C ve 25°C'de dakikada 8 litre hava akışı olacak şekilde) uygulanmaktadır (ICS Chart 200 VEG/ENG sistem, Otometrics). Her iki labirentin hava ile uyarılması sonrasında VOR arkı ile ortaya çıkan nistagmusun yavaş faz hız (slow phase velocity/SPV) oranları karşılaştırılır. SPV'nin bir kulakta $\geq 25\%$ olması tek taraflı zayıflık/kanal parezi, her iki kulakta $\leq 12\%$ olması ise iki taraflı zayıflık göstergesidir. Kanal zayıflığı, lateral SSK'da azalmış vestibüler fonksiyonu yansıtır. Zayıflık, Jongkee'nin formülüne göre hesaplanmaktadır (19-21). Verilerin analizi Excell programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (frekans, ortalama, yüzde, standart sapma) kullanıldı.

3. Bulgular

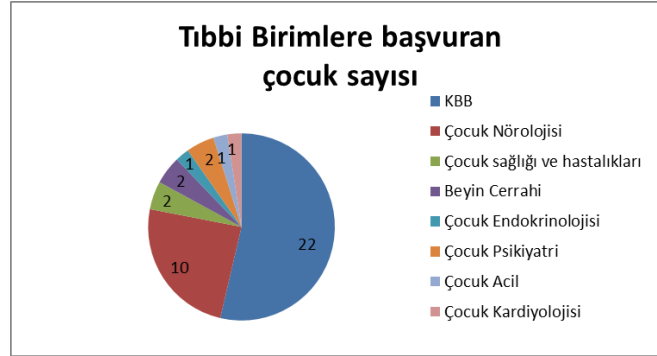
Çalışmaya 16'sı erkek (% 40) 24'si kız (%60) olmak üzere 40 çocuk dâhil edildi. Hastaların en küçüğü 5,8 yaşında, en büyüğü ise 16,2 yaşında olmak üzere ortalama yaş $11,1 \pm 2,8$ yıldır. Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde başvuru yapan çocukların 14'ünün (% 35) 5-8 yaş arası, 21'inin (% 52,5) 9-12 yaş arası, 4'ünün (% 10) 13-15 yaş arası, 1'inin (%2,5) 16-18 yaş arasında oldukları saptanmıştır. 0-4 yaş grubunda baş dönmesi şikâyeti ile başvuran çocuk yoktu. Şekil 1'de çocuk hastaların yaş aralığı verilmiştir.



Şekil 1. Baş dönmesi (vertigo/dizziness) şikâyeti ile başvuran çocuk hastalara ait yaş aralıkları

Hastaların baş dönmesi şikâyeti için KBB bölümüne direkt başvuru oranı % 55 (22/40 başvuru), diğ r birimlere başvuru sonrasında KBB'ye başvuru oranı % 45 (18/40) idi. Başvuru birimlerinin dağılımı şekil 2'de özetlenmiştir. Hastaların baş dönmesi başlangıç yaşı 5-16 yıl arasında olup ortalama $9,7 \pm 2,75$ yıldı.

Başvuru sırasında baş dönmesi, işitme kaybı, dengesizlik, düşecek gibi olma, baş ağırsı, hızlı baş hareketi sırasında bulantı-kusma şik yetlerinin daha sık; bayılacak gibi olma, sallanma hissi, göz kararması, çift görme, bilinç kaybı şik yetlerinin ise daha az olduğu saptandı.



şekil 2. Baş dönmesi (Vertigo/dizziness) şikâyeti ile ilk başvuru yapılan tıbbi birim

 ocuk hastaların 39'u (% 97,5) radyolojik görüntüleme yöntemlerinden beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin bilgisayarlı tomografi (BT), temporal MRG ve temporal BT'nin en az biri ile değerlendirilmişti. Sadece bir tanesinde Benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV) tanısı nedeniyle düzeltici manevra yapıldığından ileri görüntüleme yapılmamıştı. Bu görüntüleme yöntemlerinde 15 çocukta (%38,4) anormal bulgular mevcut iken 24 (%61,5)  ocuğun sonuçları normal sınırlardaydı.

Hastaların tamamının işitme eşiklerinin belirlenmesinde saf ses odyometri yöntemi kullanılmış, 21  ocuk (% 52,5) bilateral normal işitmeye sahip iken, 19 çocukta işitme kaybı saptanmıştır (% 47,5). Işitme kaybı olan hastaların 5'inde (% 26,31) tek kulağında işitme kaybı bulunurken; 14 ' nde (% 73,69) her iki kulağında işitme kaybı saptandı. İki kulağında işitme kaybı olanların 13' nde sens r n ral tip (S/N), 1'inde iletim tipi, tek taraflı kaybı olanların ise 3' nde S/N, 2'sinde mikst tipte kayıp mevcuttu. S/N tipte kaybı olan çocuklar diğ rlerine göre daha fazlaydı. Işitme kaybı hafif dereceden çok ileri dereceye kadar değişen aralıktaydı. Işitme kaybı tespit edilmeyen çocuklarda migren,

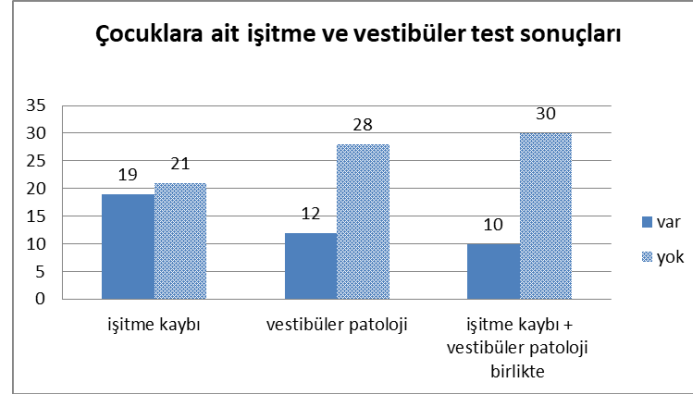
vitamin B-12 eksikliği, psikojenik vertigo, atriyal septal anevrizma, sinüzit, Arnold Chiari Tip 1, papilödem, temporal lobda kist, hipokampal kist, araknoid kist, Rumsey Hunt sendromu, hipotroidi ve BPPV vardı.

Baş dönmesi ile başvuru sırasında yapılan objektif değerlendirme için kliniğimizde vHIT, VNG ve cVEMP testleri yapılmıştı. Hastaların 7'i (% 17,9) bu vestibüler testlere koopere olamamış, tolere edememiş ya da ağladığı için yapılamamıştı. Test yapılamayan çocukların yaş ortalaması 7,6 idi. 1 çocukta ise BPPV nedeni ile objektif değerlendirmeye ihtiyaç duyulmamış, repozisyon manevrası ile baş dönmesi son bulmuştu. En az bir objektif vestibüler test yapılabilme oranı % 38,4 (15/39), en az 2 test yapılma oranı ise % 43,5 (17/39  ocuk) idi.    testinde bir arada yapıldığı  ocuk yoktu. En az bir vestibüler test yapılan çocukların yaş ortalaması 10,4 iken en az 2 test yapılan çocukların yaş ortalaması 12,1 idi. Yaş arttıkça uyum sağlanan/yapılabilen test sayısı da benzer şekilde artış göstermişti. Yapılan testler arasında en sık olarak vHIT (21 çocuğa), ardından sırası ile VNG (20  ocuğa) ve cVEMP (8 çocuğa) testleri yapılmıştır. Bu testlerin en az 1'inde anormal sonuca sahip olan  ocuk sayısı 12/32 iken yapılan

vestibüler değerlendirme testleri normal çıkan 20/32 çocuk vardı. Diğer bir deyişle vestibüler değerlendirme yapılabilen çocukların % 37,5'unda objektif olarak kanıtlanmış vestibüler patoloji vardı. Vestibüler patoloji tespit edilmiş çocuklarda; vestibüler akuaduktusta hemoraji, endolenfatik hidrops, koklear implant (Kİ) cerrahisi, iç kulak anomalisi, semisirküler kanal fistülü,

hipokampal kist, BPV, araknoid kist etyolojileri/tanıları mevcuttu.

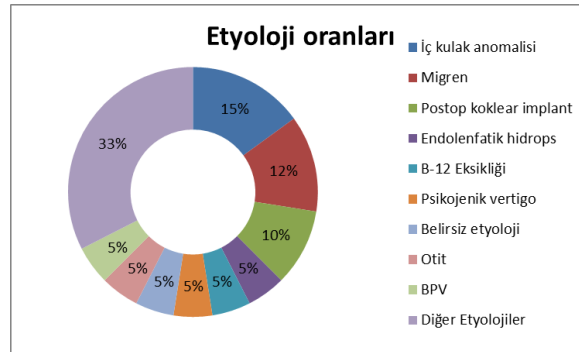
Öte yandan işitme kaybı ve objektif olarak belirlenmiş vestibüler patolojinin birlikte olduğu çocuk sayısı 10'du (%25). Test sonuçlarına göre işitme ve/veya vestibüler patoloji tespit edilmiş çocuk sayıları Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Baş dönmesi şikâyeti ile başvuran 40 çocuğa ait işitme kaybı ve/veya vestibüler patoloji tespit edilen çocuk sayısı.

Vertigo ile başvuran tüm çocuklar arasında en yaygın etyolojik faktör iç kulak anomalisi (%15), ardından migren (%12) ve koklear

implant ameliyatı (%10) gelmişti. Etiyolojik faktörlere ait oranlar Şekil 4'te özetlenmiştir



Şekil 4. Baş dönmesi ile başvuran çocuklarda tespit edilmiş etyolojik faktörler

4. Tartışma

Çalışmamızda baş dönmesi şikayeti ile vestibüler değerlendirmeye yönlendirilen pediatrik hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Başvuran çocuk hastaların %55'i ilk başvuruyu KBB bölümüne, %45'i

ise diğer birimlere başvuru sonrasında sonra KBB'ye yönlendirilmiş ya da kendisi başvurmuştu. Diğer birimler arasında ilk sırayı ise Nöroloji bölümü almıştı.

Pediyatrik grubumuzda ortalama yaş 11,1 yıl ve cinsiyet açısından kız çocukları daha yo unluklaydı (% 60). Vertigo şik yetiyle üçüncü basamak otolaringoloji merkezine başvuran 257 çocuğun retrospektif olarak analiz edildiği bir çalışmada bulgularımızla benzer şekilde ortalama yaş 10,9 yıldır ve % 57,6 oranıyla kız çocukları daha sıklıkla başvuru yapmıştı, öte yandan bulgularımızdan farklı olarak bu çalışmada daha küçük yaş grubundan hastalar da (4 yaş ve altı) mevcuttu (22) Yine vertigo şikayeti ile üçüncü basamak sağlık merkezinin Pediyatrik nöroloji bölümüne başvuran 183 çocuğun (65 erkek, 118 kız) retrospektif olarak incelendiği diğer bir çalışmada, kız çocuklarının vertigo şikayeti sıklığının (%64,4)  alışmamızla benzer şekilde daha fazla olduğu görülmüştür (23).

Çalışmamızda baş dönmesine eşlik eden semptomlar arasında dengesizlik, düşecek gibi olma, baş ağrısı, hızlı baş hareketi sırasında bulantı-kusma şik yetlerinin daha sık; bayılacak gibi olma, sallanma hissi, göz kararması, görme problemleri, bilinç kaybı şik yetlerinin ise daha az olduğu saptandı. Hasta dosyalarından  ocuk veya bakım verenlerin ifadelerindeki eksiklikten dolayı net bir oran tespit edemedi imiz için verilerimizi farklı çalışmalar ile karşılaştıramadık ancak literatürü incelediğimizde baş dönmesine eşlik eden semptomlar arasında ilk sıralarda baş ağrısı, bulantı ve kusma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (24, 25).

Verilerimize göre vertigonun en sık nedeninin iç kulak anomalisi olduğu görüldü, ardından sırasıyla migren ve koklear implant ameliyatları gelmişti. Literatürde pediyatrik hasta grubunda ilk 3 sırada farklı etyolojiler mevcuttur. Baş dönmesi şikayeti olan iki binden fazla pediyatrik hastada araştırmacılar; migren, BPV ve kranial travmalar olduğunu rapor ederken (10) diğer bir çalışmada sırası ile migren, BPV ve vestibüler nörit gelmişti (24). Gedik-Soyuyüce ve arkadaşları, 3 yıllık retrospektif çalışmalarında BPPV ve migrenin pediyatrik vertigonun en çok görülen 2 sebebi olduğunu belirtmiştir (26). Bahsi geçen araştırmaların ortak yönü migrenin başvuru sıklığı açısından ilk 3'te olmasıydı.  nceki yayınlarla da desteklenen deneyimimiz, hastaların önemli bir yüzdesinde vertigo

etiolojisinin migren olduğunu göstermekle birlikte iç kulak anomalisi ve koklear implant cerrahisinin de sıklıkla vertigo sebebi olduğu yönündedir. 2022 yılında yapılmış bir çalışmada, bulgularımızla uyumlu şekilde ilk 3 sıra içerisinde iç kulak anomalisi ve K  cerrahisinin olduğu rapor edilmiştir (27). K  sonrası artan vertigo bildiriminde, işitme kaybının erken müdahalesinde güvenilir bir cerrahi yöntem olarak kabul edilen bu ameliyatların sayı olarak artmasının etkili olduğu inancındayız. Öte yandan klini imiz, ülkemizde önemli koklear implant klinikleri arasında olup bu ameliyatlar uzun yıllardır sıklıkla yapılmaktadır. Postop süreçte baş dönmesi ile başvuruda en sık görülen ilk 3 sebep arasında olması, kliniğimizde yapılan ameliyat sıklığı açısından d ş n ld  nde bu yönü ile beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Elde ettiğimiz verilerin genel popülasyonu yansıtıp yansıtmadığını değerlendirmek için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ameliyat sonrası minör komplikasyonlar arasında vertigo bildirilmiştir ancak 2 haftayı açan ve ek bulgular varlığında dikkatli olunmalıdır (28).

Urban i  ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 hastada kalorik testte, 9 hastada vHIT'de, 9 hastada ise cVEMP testinde anormallik, 8 hastada ise anormal kalorik cevaplara rağmen normal vHIT sonuçları elde edilmiştir (22). Vestibüler değerlendirmede testlerin frekansları ve değerlendirdikleri yapılar farklı olduğu için eğer mümkünse hem pediyatrik hem de yetişkin grupta vestibüler testlerin kombinasyonundan oluşan bir batarya ile değerlendirme yapmak gerekir (29). Çalışmamızda  ocuklar bir veya iki objektif vestibüler test ile de erlendirilebilmişti, çocukların yaşı arttıkça testlere kooperasyonun arttığı ve ikinci testin yapılabilirdi i gözlendi. 3 testin (vHIT, VNG, cVEMP) yapılabilirdi i  ocuk yoktu. Ayrıca pediyatrik grubumuzda daha sıklıkla vHIT 'in yapıldığı belirlendi. Kısa sürmesi, kooperasyon sorununun minimum olması, kolay tolere edilebilmesi kısaca  ocuk dostu kategorisinde bir değerlendirme testi olmasından dolayı (16) baş dönmesi şikâyeti ile başvuran çocuklarda vestibüler testler arasında ilk tercih vHIT olabilir. 7 hastamıza (% 17,9) vestibüler testler yapılamamıştı. Bu

çocukların yaş ortalaması 7,6 idi. Vestibüler testlerin yapılabilirdiği çocukların % 37,5'inde objektif olarak kanıtlanmış vestibüler patoloji vardı. Vestibüler patoloji tespit edilmiş çocuklarda; vestibüler akuaduktusta hemoraji, endolenfatik hidrops, koklear implant cerrahisi, iç kulak anomalisi, semisirküler kanal fistülü, hipokampal kist, BPV ve araknoid kist mevcuttu.

Pediyatrik hasta grubumuzun 21'inde (% 52,5) işitme normal, 19'unda (% 47,5) ise işitme kaybı mevcuttu. 5 çocuğun (% 26,31) tek kulağında işitme kaybı bulunurken; 14 'ünde (% 73,69) her iki kulağında işitme kaybı saptandı. Bilateral işitme kaybı olan çocukların 13'ünde (%68,42) S/N tip, 1'inde iletim tipi, tek taraflı kaybı olanların ise 3'ünde S/N, 2'sinde mikst tip kayıp mevcuttu. İşitme kaybı, hafif derece ile çok ileri derecede arasında değişmekteydi. Literatürde işitme kaybı tespit edilmiş çocuk ve yetişkinlerde vestibüler patoloji prevalansı % 30 ile 70 arasında değişmektedir (30-32). Verilerimize göre kanıtlanmış işitme ve vestibüler kaybı birlikte olan 10 hastamız vardı (%25). Diğer bir deyişle vertigo şikâyeti ile KBB bölümüne başvuran her 4 çocuktan 1'inde işitme kaybına rastlanmıştır. İşitme ve vestibüler kaybın birlikte olduğu çocukların başta iç kulak anomalileri gelmekle birlikte vestibüler akuaduktusta hemoraji, endolenfatik hidrops, koklear implant cerrahisi, semisirküler kanal fistülü+kolesteatom mevcuttu. Baş dönmesi hastalarında denge kaybı tek başına olacağı gibi büyük oranda işitme kaybı ile birlikte görülebileceği akılda tutulmalı ve denge değerlendirmesi ile birlikte işitme kaybı varlığı sorgulanarak, işitme değerlendirmesi de yapılmalıdır.

Çocuklarda baş dönmesinin değerlendirilmesi, kapsamlı öykü alma, odyolojik değerlendirme, vestibüler testler ve anketleri içerir. Gerekli vakalarda ise görüntüleme yapılmalıdır (33). Özellikle santral ve periferik vestibüler patoloji ayırımında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılır ancak çoğu durumda bu tür pahalı testler gereksiz olabilmektedir (10). Bizim çalışmamızda BPPV tanısı alan bir çocuk hariç diğer 39 çocuğun tamamında radyolojik görüntüleme yapılmış, 15 çocukta

(%38,4) anormal görüntüleme sonuçları mevcuttu. Anormal görüntüleme sonuçları arasında; iç ve orta kulak anomalileri, vestibüler akuaduktusta hemoraji, hidrops, semisirküler kanal fistülü gibi periferik sebeplerin olduğu 10 çocuk, Arnold Chiari Tip 1, temporal lobda kist, hipokampal kist, araknoid kist, papilödem gibi non-periferik sebeplerin olduğu 5 çocuk vardı. 24 çocuk ise normal sonuçlara sahipti (%61,5). Gruber ve arkadaşları baş dönmesi olan çocuğun değerlendirilmesinde kraniyal BT değerinin çok sınırlı olduğunu göstermekle birlikte, beyin görüntüleme endike olduğunda, önemli ölçüde daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeni ile tercih edilmesi gereken yöntemin kraniyal MRG olmasını desteklemektedir (25). Farklı bir çalışmada ise vertigosu bulunan yaşları 0-16 arasında değişen 87 çocuğun kafa görüntülemesi yapıldığında, tek semptomun vertigo olduğu durumlarda nöro-görüntülemenin tanısal çalışmalara yardımcı olmayacağı, nörolojik defisitleri veya inatçı baş ağrıları olan veya kafa travması geçirmiş vertigolu çocuklar için kraniyal görüntülemenin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (34). Öte yandan çalışmamızda etyolojik faktörler arasında ilk sırada iç kulak anomalileri gelmişti, bu anomaliler temporal kemik BT ve iç kulak MRG ile tespit edilmişti. Konjenital işitme kaybı vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturan iç kulak anomalilerini dışlamak için özellikle işitme kaybının eşlik ettiği baş dönmesinde temporal kemik BT-MRG gibi radyolojik incelemeler yer almalıdır. Bir yandan radyasyonun potansiyel uzun vadeli etkileri, diğer yandan çocuğun optimal işbirliğini gerektiren (bazı durumlarda anestezi altında yapılma gerekliliği) pahalı yöntemler olması vb. durumlar düşünüldüğünde seçilmiş vakalarda görüntülemenin yapılması tanıya daha çok yarar sağlayacaktır.

Çalışmamızın temel kısıtlılıkları retrospektif olarak yürütülmesi ve yatak başı test sonuçlarının (objektif olmayan) değerlendirilememesiydi. Planlanacak prospektif çalışmalarda, objektif-subjektif vestibüler testlerin birlikte değerlendirilmesi faydalı olacaktır. Öte yandan baş dönmesi olan pediyatrik hastalarda değerlendirmenin en zor ve büyük oranda tanıya götüren kısmı

detaylı öykü alınmasıdır. Ancak özellikle küçük çocuklar yaşadıklarını tarif etmede g   l  k çekeceği için, ebeveynlerin g   lemleri önemlidir. Bu g   lemleri de kategorize edip, daha spesifik ve gerekli bilgi elde edebilmek için    eklere ihtiyaç bulunmaktadır. Yetişkinlerde sıklıkla kullanılan Baş Dönmesi Engellilik Envanteri (Dizziness Handicap Inventory) vb.    eklerin çocuklar için oluşturulması, uyarlanmış versiyonlarının hazırlanması ve uygun hastalarda kullanımı, ilk değerlendirme ve takipte, tedavi öncesi–sonrasında, baş dönmesinin hasta üzerindeki

etkisini (bakım verenin bakış açısıyla) belirlemede (35), fayda sağlayacaktır. Çocukları değerlendiren    ek çalışmalarının pediatrik baş dönmesi literatürüne önemli katkılar sağlayacağı ve bu hastalardan öykü almayı kolaylaştıracaağı inancındayız.

Sonuc olarak pediatrik grupta vestibüler değerlendirme zor ve sabır isteyen bir süreçtir. Bu gruptaki hastalar değerlendirilirken en kısa sürede, çocuğu en az yoracak, maksimum bilgi elde edilebilecek ve her çocukta işitsel değerlendirmeyi kapsayacak şekilde planlama yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Halmagyi, G. M. Diagnosis and management of vertigo. *Clin Med (Lond)*. (2005). 5(2):159-65.
2. Grill, E., Strupp, M., M ller, M., & Jahn, K. Health services utilization of patients with vertigo in primary care: a retrospective cohort study. *Journal of Neurology*, (2014). 261, 1492-1498.
3. Swain, S. K., Achary, S., & Das, S. R. Vertigo in pediatric age: Often challenge to clinicians. *Int J Cur Res Rev*, (2020). 12(18), 136-41.
4. Neuhauser H. K., Radtke A., Von Brevern M., et al. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Archives of Internal Medicine*, (2008). 168:2118-124.
5. Humphris, R. L., Hall, A. J. Dizziness in 10 year old children: An epidemiological study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, (2011). 75(3):395-400.
6. Li, C. M., Hoffman, H. J., Ward, B. K., Cohen, H. S., & Rine, R. M. Epidemiology of dizziness and balance problems in children in the United States: a population-based study. *The Journal of Pediatrics*, (2016). 171, 240-247.
7. Erdoğan, E., Nur, B. G., & D ndar, N. O.  ocukluk  ağında Vertigo: Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi/Vertigo in Childhood: Evaluation of Clinical and Laboratory Findings. *Türkiye Klinikleri. Tip Bilimleri Dergisi*, (2012). 32(6), 1601.
8.  arman, K. B., & Yarar, C. Management of vertigo in children. *Comprehensive Medicine*, (2016). 8(1), 10-14.
9. Batu, E. D., Anlar, B., Top u, M., Turanlı, G., & Aysun, S. Vertigo in childhood: a retrospective series of 100 children. *European Journal of Paediatric Neurology*, (2015). 19(2), 226-232.
10. Wiener-Vacher S. R. Vestibular disorders in children. *International Journal of Audiology*, (2008). 47:578-583.
11. Rine, R. M., & Christy, J. B. Part I: Pediatric Vestibular Disorders. Vestibular impairments in children: Incidence, diagnoses, assessment and intervention, (2016). 1, 3.
12. Clark, J. G. Uses and abuses of hearing loss classification. *ASHA*, (1981). 23, 493–500.
13. Halmagyi, G. M., Curthoys, I. S. A clinical sign of canal paresis. *Archives of Neurology*. (1988). 45(7):737-739.
14. Guan, Q., Zhang, L., Hong, W., et al. Video head impulse test for early diagnosis of vestibular neuritis among acute vertigo. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. (2017). 44(5):556-561.
15. MacDougall, H., Weber, K., McGarvie, L., et al. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology*. (2009). 73(14):1134-1141.
16. Hamilton, S. S., Zhou, G., & Brodsky, J. R. Video head impulse testing (VHIT) in the pediatric population. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, (2015). 79(8), 1283-1287.
17. Derinsu, U., Baş, E.  ., & Akdaş, F. Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyellerin standardizasyonu. *Marmara Medical Journal*, (2009). 22(2), 127-133.
18. Fife, T. D., Colebatch, J. G., Kerber, K.A., et al. Practice guideline: Cervical and ocular vestibular evoked myogenic potential testing: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. (2017). 89(22):2288-2296.
19. Shepard, N., Jacobson, G. The caloric irrigation test. *Handbook of clinical*

- neurology. (2016). Vol. 137: Elsevier; p. 119-131.
20. Park, B. R., Suh, J. S., Kim, M. S., et al. Effect of sensory deprivation or electrical stimulation on acute vestibular symptoms following unilateral labyrinthectomy in rabbit. *Acta Oto-Laryngologica*. (1995). 115(sup519):162-167.
 21. Jongkees, L., Maas, J., Philipszoon, A. Clinical nystagmography. *Orl*. 1962;24(2):65-93.
 22. Urbančič, N. B., Vozel, D., Kordiš, Š., Hribar, M., Urbančič, J., & Battelino, S. Indicators of pediatric peripheral vestibular disorder: A retrospective study in a tertiary referral center. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, (2022). 159, 111221.
 23. Korkmaz, M. F., & Ekici, A. Retrospective review of children with vertigo: a 3-year experience. *The European Research Journal*, (2020). 6(5), 449-456.
 24. Erbek, S. H., Erbek, S. S., Yilmaz, I., Topal, O., Ozgirgin, N., Ozluoglu, L. N., & Alehan, F. Vertigo in childhood: a clinical experience. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, (2006). 70(9), 1547-1554.
 25. Gruber, M., Cohen-Kerem, R., Kaminer, M., & Shupak, A. Vertigo in children and adolescents: Characteristics and outcome. *The Scientific World Journal*, (2012).
 26. Gedik-Soyuyüce, O., Gence-Gümüş, Z., Özdelek, A., Ada, M., & Korkut, N. Vestibular disorders in children: A retrospective analysis of vestibular function test findings. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, (2021). 146, 110751.
 27. Ertuğrul G. Clinical use of child-friendly video head impulse test in dizzy children. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(3):103432.
 28. Fina, M., Skinner, M., Goebel, J. A., Piccirillo, J. F., & Neely, J. G. Vestibular dysfunction after cochlear implantation. *Otology & Neurotology*, (2003). 24(2), 234-242.
 29. Vallim, M. G. B., Gabriel, G. P., Mezzalana, R., Stoler, G., & Chone, C. T. Does the video head impulse test replace caloric testing in the assessment of patients with chronic dizziness? A systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, (2021). 87, 733-741.
 30. Vibert, D., Hausler, R., Kompis, M., Vischer, M. Vestibular function in patients with cochlear implantation. *Acta Otolaryngol Suppl* (2001). 545:29-34.
 31. Buchman, C. A., Joy, J., Hodges, A., Telischi, F. F., & Balkany, T. J. Vestibular effects of cochlear implantation. *The Laryngoscope*, (2004). 114(S103), 1-22.
 32. De Kegel, A., Maes, L., Baetens, T., Dhooge, I., & Van Waelvelde, H. The influence of a vestibular dysfunction on the motor development of hearing-impaired children. *The Laryngoscope*, (2012). 122(12), 2837-2843.
 33. Choung, Y. H., Park, K., Moon, S. K., Kim, C. H., & Ryu, S. J. Various causes and clinical characteristics in vertigo in children with normal eardrums. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, (2003). 67(8), 889-894.
 34. Niemensivu, R., Pyykkö, I., Valanne, L., & Kentala, E. Value of imaging studies in vertiginous children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, (2006). 70(9), 1639-1644.
 35. McCaslin, D. L., Jacobson, G. P., Lambert, W., English, L. N., & Kempf, A. J. The development of the vanderbilt pediatric dizziness handicap inventory for patient caregivers (DHI-PC). *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, (2015). 79(10):1662-1666.

Etik bilgiler

Etik Kurul Onayı: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alınmıştır (Tarih: 26.09.2023, Karar no: 22).

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

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

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı: Yapılan çalışmada, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur

Yazar Katkı Oranları: Konsept: AK, EK, ŞAİ. Tasarım: AK, EK, ŞAİ. Veri Toplama veya İşleme: AK, EK. Analiz veya Yorum: AK, EK, HTD. Literatür Taraması: AK, EK, HTD Yazma: AK, EK, HTD.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of Medical Students' Orientations in the Patient-Physician Relationship and Empathy Levels

Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Hasta-Hekim ilişkisi Yönelimleri ve Empati Düzeylerinin Değerlendirilmesi
Hasta-Hekim İlişkisi Yönelimi ve Empati

¹Ahmet Ay, ¹Alaettin Ünsal, ²Ali Kılınç, ¹Tuğçe Arslan Torba, ¹Didem Arslantaş, ³Kazım Tırpan

¹Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Public Health, Eskişehir, Türkiye

²Beyşehir Health Directorate, Konya, Türkiye

³Kemal Nurhan Mani Family Medicine Center, Eskişehir, Türkiye

Abstract: Today, a patient-centered approach that takes into account the psychosocial dimensions of health and promotes patient participation and partnership in the patient relationship is becoming increasingly important. It is aimed to determine the orientations in the patient-physician relationship and some variables thought to be related to it, and to assess the level of empathy among medical students. This cross-sectional study was conducted among 1169 medical students at the Faculty of Medicine at Eskişehir Osmangazi University (ESOGU) between May-June 2022. In the study, the Patient-Physician Orientation Scale (PPOS) was used to measure the students' orientations in the patient-physician relationship and the Jefferson Scale of Physician Empathy (JSPE) was used to measurement empathy levels. Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis tests, Spearman correlation and Multiple Linear Regression analyses were used. Of the participants, 606 (51.8%) were male and 679 (58.1%) were in their preclinical years. Their ages ranged between 18-52 years with a mean of 21.48±1.96 years. The participants' scores on the PPOS ranged between 1.36-5.36 with a mean score of 3.68±0.54 points, while the scores on the JPES ranged between 44-135 with a mean score of 96.5±14.18 points. It was found that there was a weak positive correlation between the scores obtained from the PPOS and the scores obtained from the JPES (r=0.297, p<0.001). As a result of multiple linear regression analysis, it was found that having a Type B personality, participating in any training/activity related to the patient-physician relationship and an increased level of empathy were associated with scores obtained from PPOS (F=17.784, p<0.001). Although medical students' orientations in the patient-physician relationship was found to be closer to patient-centeredness, it was not at the expected level.

Keywords: Medical student, patient-physician relationship, patient-centered, empathy

Özet: Çağımızda hasta-hekim ilişkisinde sağlığın psikososyal boyutlarının dikkate alındığı, hastanın katılımını ve ortaklığını teşvik eden hasta merkezli yaklaşım giderek önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, tıp fakültesi öğrencileri arasında hasta-hekim ilişkisi yönelimlerinin, ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlerin incelenmesi ve empati düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu kesitsel çalışma, Mayıs-Haziran 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGU) Tıp Fakültesi'nde öğrenim görmekte olan 1169 öğrenci üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, Hasta-hekim ilişkisi yönelimlerini belirlemek için Hasta-Hekim Yönelim Ölçeği (HHYÖ) ve empati düzeyleri belirlemek için Jefferson Doktor Empati Ölçeği'nden (JDEÖ) kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis testleri, Spearman korelasyon ve Çoklu Lineer Regresyon analizleri kullanılmıştır. Katılımcıların 606'sı (%51.8) erkek, 679'u (%58.1) ise klinik öncesi sınıflarda öğrenim görmekte idi. Yaşları 18-52 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 21.48±1.96 yıl idi. Çalışma grubunun HHYÖ'den aldıkları puanlar 1.36-5.36 arasında değişmekte olup ortalaması 3.68±0.54 iken JDEÖ ölçeğinden aldıkları puanlar 44-135 arasında değişmekte olup ortalaması 96.5±14.18 idi. HHYÖ'den elde edilen puanlar ile JDEÖ'den elde edilen puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu bulundu (r=0.297, p<0.001). Çoklu Lineer Regresyon analizi sonucunda B tipi kişiliğe sahip olma, hasta-hekim ilişkisi yönelimleri hakkında herhangi bir eğitim veya etkinliğe katılma ve artan empati düzeyleri ile HHYÖ'den alınan puanlar arasında ilişki olduğu saptandı (F=17.784, p<0.001). Tıp fakültesi öğrencilerinin hasta-hekim ilişkisi yönelimlerinin hasta merkezliliğe daha yakın olduğu tespit edilse de beklenen düzeyde olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tıp öğrencisi, Doktor-hasta ilişkisi, hasta-merkezli, empati

ORCID ID of the authors: AA. [0000-0001-5922-6272](https://orcid.org/0000-0001-5922-6272), AÜ. [0000-0001-8353-1605](https://orcid.org/0000-0001-8353-1605), AK. [0000-0002-0577-8570](https://orcid.org/0000-0002-0577-8570), TAT. [0000-0002-5844-7775](https://orcid.org/0000-0002-5844-7775), DA. [0000-0002-5263-3710](https://orcid.org/0000-0002-5263-3710), KT. [0000-0001-5275-2712](https://orcid.org/0000-0001-5275-2712)

Received 11.12.2023

Accepted 16.01.2024

Online published 01.02.2024

Correspondence: Ahmet AY – Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Public Health, Eskişehir, Türkiye
e-mail : drayahmet@gmail.com

1. Introduction

The relationship between patient and physician is one in which the patient's data is recorded and analysed, a diagnosis and treatment plan are drawn up and the patient receives information and medical support in managing their health problem (1,2). Providing and maintaining effective patient-physician communication in this relationship, which is one of the fundamental elements of medical treatment and care, is very important for the quality of healthcare services and has a positive impact on the patients' health (3,4). The most important element of communication between patient and physician is the physician's communication skills, style and orientation (5,6).

The traditional approach in the patient-physician relationship, also known as the "physician or disease centered approach", which takes place under the direction and authority of the physician, who is active, executive and decisive in the diagnosis and treatment process, has continued until the 20th century (7). The physician-centered approach is characterized by the biomedical model, in which the pathophysiological aspects of the disease are considered and evaluated, while psychosocial and behavioral dimensions can be disregarded. However, the evidence-based biomedical model can easily lead to the uniqueness, individual preferences, values and needs of patients being neglected (8). With the technological and scientific developments of the last 50 years, the relationship between patient and physician has evolved towards a "patient-centered approach", i.e. a more egalitarian approach in which the patient is informed and involved in the process and encouraged to make joint decisions by ensuring their participation (9).

The patient-centered approach is based on the biopsychosocial model, in which the pathophysiological and biomedical elements of health or illness as well as the psychological and social dimensions are included and treated within a holistic framework (10). The patient-centered approach strongly advocates viewing the patient as a unique individual, taking into account their preferences, values and needs

and encouraging their active participation in shared decisions and processes (10,11).

It is reported that with a patient-centered approach, patient and physician satisfaction increases, the relationship between patient and physician improves, the quality of healthcare and the quality of life of patients increases and patient compliance with responsibility and treatment is more positive (12). In addition, the patient-centered care is considered one of the 6 fundamental components of high-quality healthcare (13). Furthermore, patient-centered care is reported to have positive effects on the healthcare system and organizations, such as reducing further investigations and treatments, referrals, hospitalizations and healthcare costs (14,15).

In addition to their professional knowledge and skills, physicians develop their professional attitudes and behaviors during medical training, which they must adhere to in the practice of their profession (16). The traditional medical curriculum and clinical environment is based on a disease or physician-centered approach that focuses on the biomedical mechanisms of diseases (17). This situation makes the diagnosis of diseases, the identification of their causes and their treatment the main purpose of the patient-physician relationship and leads physicians to focus on treating the disease rather than treating the patient (16). The recognition of the importance of a patient-centered approach to the patient-physician relationship has been emerged by developments such as a greater emphasis on the humanities and social sciences, communication skills, professional values and a greater consideration of the psychosocial determinants of disease in the pre-graduate medical education curricula (18–20).

Empathy, which plays an important role in the relationship between patient and physician, is one of the fundamental components of the patient-centered approach. It is also at the center of the delivery of high quality healthcare services (21,22). Empathy in the patient-physician relationship can be defined as the ability of the physician to cognitively recognize and understand the patient's

perspective, experiences, feelings and thoughts and to return this understanding to the patient (23,24). Empathic communication in clinical conversations has been reported to lead to positive outcomes such as higher quality of healthcare, higher patient-physician satisfaction, lower likelihood of miscommunication and medical errors by improving the quality of patient-physician communication and the data obtained (25,26). In addition, empathic communication can facilitate the improvement of the patient's health outcomes by helping to ensure that the patient adheres to and participates in treatment (25,27).

In our study, it was aimed to determine the orientations in the patient-physician relationship, to examine some variables thought to be related to it, and to evaluate the level of empathy of medical students at Eskisehir Osmangazi University (ESOGU) Faculty of Medicine.

2. Materials and Methods

This study is a cross-sectional study, conducted on medical students of the ESOGU Faculty of Medicine between May-June 2022.

Administrative and ethical approval (E-25403353-050.99-338104, 24.05.2022) was obtained to conduct the study. A total of 1633 medical students studying at the ESOGU Faculty of Medicine in the academic year 2021-2022 formed the population of the study. Sampling was not taken in the study and an attempt was made to reach all students. Medical educations in Turkey as in most European countries run a 6-year program. The Turkish undergraduate medical program has a 6-year compulsory curriculum, which is divided into 3 years of mainly basic medical science education, 2 years of clinical clerkship and 1 year of internship.

A questionnaire form prepared by utilizing the literature was used for data collection in the study (17,28,29). The questionnaire consists of some socio-demographic characteristics of the students (age, gender, years of medical school, personality type, etc.), some variables assumed to be related to orientations in the patient-physician relationship (history of

chronic and mental diseases diagnosed by a physician, perception of academic achievement status, status of medical examination at least once in the last year, etc.), questions from the Patient Practioner Orientation Scale (PPOS) and questions from the Jefferson Scale of Physician Empathy (JSPE).

During the study, students attending the faculty were visited in the exam halls where they gathered for board exams or in the services and outpatient clinics where they did their internships, and they were informed about the subject and purpose of the study. Verbal consent was obtained from those who agreed to take part in the study. The prepared questionnaires were then completed by the students under observation. This process took about 10-15 minutes. Students who did not agree to participate in the study, did not attend the faculty during the study period and did not answer the questions of the questionnaire completely were excluded from the study. A total of 1169 (71.6%) students who agreed to participate in the study made up the study group.

In our study, the "Patient-Physician Orientation Scale (PPOS)" was used to evaluate orientations in the patient-physician relationship of the medical students. The PPOS was developed by Krupat et al. in 1999 and adapted into Turkish by Özdemir et al. in 2018 (28,30). The scale consists of a total of 14 items in six-point Likert type (strongly agree to strongly disagree). Two of the items on the scale (item 7 and 11) are reverse scored. The average total score that can be achieved with the PPOS is between 1 and 6, with low scores indicating a preference for a physician-centered approach and high scores indicating a preference for a patient-centered approach. The overall PPOS score was calculated as the mean of the total score of 14 items.

The students' empathy level was assessed using the student version of the Jefferson Scale of Physician Empathy (JSPE). The JSPE was developed by Hojat et al. in 2001 (23,31). The Turkish validity and reliability study of the scale was conducted by Gönüllü

et al. in 2017 (32). The scale consists of a total of 20 items in seven-point Likert type (strongly disagree to strongly agree). Ten of the items on the scale (items 1, 3, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 18, 19) are reverse-scored. The total score that can be achieved with the scale is between 20 and 140, and a high score indicates a high level of empathy.

In the study, the first three years of medical school were categorized as "pre-clinical" and the last three years as "clinical". In the study group, those who described themselves as "hectic, enthusiastic, hasty and impatient" were categorized as "Type A personality" and those who described themselves as "patient, calm, planned and programmed" were categorized as "Type B personality" (33). The students' academic achievement status was rated as "below average", "average" and "above average" according to their own perception and the class average.

The data obtained were evaluated in the SPSS V15.0 statistical package program. Frequency, percentage, mean, median, standard deviation and min-max were used to analyze the descriptive data. Kolmogorov-Smirnov test

was used for the conformity of measurable data to normal distribution. Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, Spearman Correlation and Multiple Linear Regression analysis (enter method) were used for analysis. For Linear Regression analysis, logarithmic transformation was performed to approximate the normal distribution of some variables. $p < 0.05$ was accepted as statistical significance value.

3. Results

The study group consisted of 563 (48.2%) females, 606 (51.8%) males. Their ages ranged between 18-52 years, with a mean of 21.48 ± 1.96 years. The number of pre-clinical students was 679 (58.1%), the number of students with Type B personality was 624 (53.4%) and the number of students with above average academic achievement was 295 (25.2%). The PPOS scores of participants ranged from 1.36-5.36, with a mean score of 3.68 ± 0.54 (median=3.71). The distribution of the PPOS scores of the study group according to some sociodemographic characteristics is given in Table 1.

Table 1. Distribution of the PPOS scores of the study group according to some sociodemographic characteristics

Sociodemographic Characteristics	n (%)	The PPOS Score Median (min-max)	Statistical Analysis Z / KW; p
Age (years)			
≤20	401 (34.3)	3.71 (1.71-5.07)	12.577; 0.002
21-22	421 (36.0)	3.71 (2.29-5.36)	
≥23*	347 (29.7)	3.64 (1.36-5.36)	
Gender			
Female*	563 (48.2)	3.71 (1.36-5.36)	2.970; 0.003
Male	606 (51.8)	3.64 (1.36-5.14)	
Year of Medical Education			
Pre-clinical years*	679 (58.1)	3.71 (1.71-5.36)	3.145; 0.002
Clinical years	490 (41.9)	3.64 (1.36-5.29)	
Personality Type			
Type a	545 (46.6)	3.63 (1.36-5.29)	2.287; 0.022
Type b*	624 (53.4)	3.71 (1.36-5.36)	
Academic Achievement Status			
Below average	242 (20.7)	3.64 (1.36-5.29)	0.329; 0.848
Average	632 (54.1)	3.71 (1.36-5.29)	
Above average	295 (25.2)	3.71 (1.36-5.29)	
Total	1169 (100)	3.68 (1.36-5.36)	

* statistically significant group ($p < 0.05$)

In the study group, 179 (15.3%) had a history of physician-diagnosed chronic disease and 145 (12.4%) had a history of physician-diagnosed mental disease. While 891 (76.1%) of the students reported having at least one health check-up within the past year, 705 (60.3%) of students reported participation in a

social activity at least once a week. The distribution of the scores obtained by the participants from the PPOS according to some variables thought to be related to orientations in the patient-physician relationship is given in Table 2.

Table 2. Distribution of the PPOS scores of the study group according to some variables thought to be related to orientations in the patient-physician relationship

Related Variables	n (%)	The PPOS Score Median (min-max)	Statistical Analysis z; p
History of Chronic Disease			
Non	990 (84.7)	3.68 (1.36-5.36)	1.139; 0.255
Present	179 (15.3)	3.63 (2.00-5.29)	
History of Mental Disease			
Non	1024 (87.6)	3.71 (1.36-5.29)	0.162; 0.871
Present	145 (12.4)	3.71 (1.71-5.36)	
Any Health Check-up Within the Past Year			
Non	278 (23.8)	3.64 (1.36-5.07)	2.421; 0.015
Present*	891 (76.2)	3.71 (1.71-5.36)	
Participating Any Social Activities in Weekly			
Non	464 (39.7)	3.71 (1.36-5.21)	0.008; 0.994
Present	705 (60.3)	3.71 (1.36-5.36)	
Satisfaction With Having Chosen the Profession of Medicine			
Non	560 (47.9)	3.64 (1.36-5.29)	2.263; 0.024
Present*	609 (52.1)	3.71 (1.71-5.36)	
Participation in Any Training/Activity on Patient-Physician Relationship			
Non	317 (27.1)	3.64 (1.36-5.36)	3.463; 0.001
Present*	852 (72.9)	3.71 (1.71-5.29)	
Total	1169 (100)	3.68 (1.36-5.36)	

* statistically significant group ($p < 0.05$)

The scores of the study group on the JSPE ranged 44-135, with a mean of 96.5 ± 14.18 points. There was a weak positive correlation between the medical students' scores on the

PPOS and their scores on the JSE ($r=0.279$, $p < 0.001$). The distribution of the PPOS and JSPE scores of the study group is given in Figure 1.

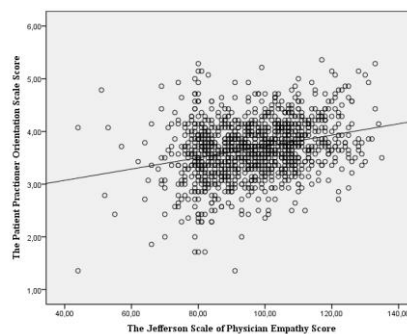


Figure 1. The distribution of the PPOS and JSPE total scores of the study group

As a result of multiple linear regression analysis (enter method), it was found that personality type, participation in any training/activity related to the orientations in patient-physician relationship, the JSPE total score were associated with the scores obtained

from the PPOS ($F=17,784$, $p<0.001$). The results of multiple linear regression analysis of the total scores obtained from the PPOS with the variables considered to be related to orientations in the patient-physician relationship are given in Table 3.

Tablo 3. Multiple linear regression analysis results of the PPOS total score and variables thought to be related to orientations in the patient-physician relationship

Sociodemographic Characteristics and Related Variables	The PPOS Score		
	Standardized β	Unstandardized β (95% CI*)	p
Age	-0.023	-0.219 (-0.992-0.554)	0.579
Gender	0.041	0.631 (-0.218-1.480)	0.145
Year of Medical Education	0.058	0.901 (-0.357-2.159)	0.160
Personality Type	0.074	1.126 (0.292-1.959)	0,008
Any Health Check-up Within the Past Year	0.055	0.981 (-0.018-1.981)	0.054
Satisfaction With Having Chosen the Profession of Medicine	0.035	0.527 (-0.321-1.375)	0.223
Participation in Any Training/Activity on Patient-physician Relationship	0.122	2.085 (1.143-3.027)	<0.001
The Jefferson Scale of Physician Empathy Score	0.254	0.137 (0.107-0.167)	<0.001
R²	0.103		
F	17,784		<0.001

* Confidence Interval

4. Discussion

Nowadays, it is a fact that sharing approaches that take into account the psychosocial dimensions of health, are sensitive to the patient's individual preferences, values and needs, and promote patient participation and partnership in the patient-physician relationship are becoming increasingly important. Patient-centeredness in the patient-physician relationship is propagated today as the ideal approach (13). In this regard, it is extremely important to evaluate the professional knowledge and skills of medical students, who will be the physicians of the future, as well as their attitudes toward

patient-physician relationship orientations in their professional lives.

In this study, in which we assessed medical students' orientations in patient-physician relationship rather than their actual patient-centered behavior, we found that students' orientations were closer to patient-centeredness. Some studies conducted among medical students in Turkey have also reported similar orientations (29,34). In a meta-analysis conducted by Bejarano et al. on attitudes the patient-physician relationship of medical students, it was reported that medical students have a low patient-centered attitudes,

while medical students in the USA had more patient-centeredness compared to students in other countries (35). The level of patient-centered attitudes among medical students found in our study is lower than the results of studies conducted on European and American medical students (19,36,37). The reasons for the different results reported in the various studies may be differences in the socio-cultural structures, medical education programs, models and learning environments of the countries in which the studies were conducted.

In patient-physician communication, it is reported that female physicians are more willing to make joint decisions with patients, are more sensitive to psychosocial issues in medicine and are more patient-centered (38). Various studies conducted among medical students, have reported that women have a more patient-centered attitude (29,36,39). In our study, no difference was found between male and female students with regard to orientations in the patient-physician relationship. Similar results have been reported in various studies (19,40,41). The meta-analysis conducted by Bejarano et al. emphasizes that the importance of the difference between male and female in terms of attitudes toward patient-physician relationship of medical students is not clear (35). In addition, it was reported that gender differences in the orientations in patient-physician relationship among students tend to disappear as they progress compared to the first years of medical school and that women are also tend to adapt the usual physician-centered approach culture (42).

It is known that the most important factors that determine the relationship between patient and physician are certain attitudes, training, personality and similar characteristics of physicians (10). In addition, interpersonal communication skills and personality traits play an important role in shaping the relationship between patient and physician (43). Some studies have found a relationship between personality type and patient-centeredness and empathy skills (44,45). In our study, students with "Type B personality" traits were found to have a more

patient-centered approach. It is known that individuals with type A personality tend to show authority and superiority in interpersonal communication, while individuals with type B personality are more flexible, sensitive and harmonious (46).

Training in patient-physician communication and biopsychosocial model are included in the curricula of most medical faculties today and form the basis of patient-centered approach. In the National Core Education Programme (NCEP), which provides for the standardization of the undergraduate medical education curriculum in Turkey, behavioral, social and human sciences are addressed in the education of students, and the adoption of the biopsychosocial model and patient-centeredness, which provides a holistic assessment of health, is emphasized (20). In our study, 72.9% of the students were found to have participated in any kind of training or activity related to the attitudes toward patient-physician relationship. In the study group, students who reported that they had participated in any training or activity about patient-physician relationship orientations were found to have more patient-centered orientation. Similar results were reported in the study conducted by Krupat et al. on medical faculty students (28). In some studies, it has been reported that medical school students found their education on psychosocial aspects of medicine, which is one of the important elements of patient-centered orientation, inadequate, felt themselves inadequate and could not find enough practice opportunities during their clinical rotations (47,48). Woloschuk et al. reported that despite efforts to improve the undergraduate medical education curriculum, medical students' attitudes and idealism towards patient-centered orientation, social and behavioral elements of health and patient-centeredness declined during their education (18).

Clinically, empathy is defined as a cognitive characteristic that includes the ability to emotionally understand the patient's inner experiences and perspective and to communicate in accordance with this understanding (24,49). Empathy is not only an

important skill in the patient-physician relationship, but it is also very effective on attitudes toward patient-physician relationship (29,44,50). Our study found that students with a high level of empathy exhibit a patient-centered approach in the patient-physician relationship. It is to be expected that physicians who can empathize with their patients and have a high level of empathy apply a sharing and egalitarian model in the patient-physician relationship (27).

The limitations of this study include the fact that the cross-sectional type of the study may be insufficient to uncover causal relationships. The fact that the study was conducted on students from a single medical faculty represents a limitation with regard to the generalizability of the results.

5. Conclusion

As a result, although it was found that orientations in patient-physician relationship of medical faculty students were closer to

patient-centeredness in our study, it can be said that it was not at the expected level. It was found that patient-centered approach was more pronounced in those with type B personality, those who participated in any kind of training or activity related to the orientations in patient-physician relationship, and those with a high empathy level.

To achieve and raise awareness of a patient-centered approach in the patient-physician relationship, it may be useful to organize educational activities for students that are appropriately considered and plan within the medical school curriculum and clinical learning environment. In addition, training to improve and maintain empathy skills can be organized to shape students' orientations in the patient-physician relationship. Moreover, it may be useful to conduct comprehensive and further studies to uncover the reasons for the acquisition and adoption of these skills and orientations and their relationship to empathy levels during undergraduate medical student training.

REFERENCES

1. Ong LML, de Haes JCJM, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: A review of the literature. *Soc Sci Med.* 1995;40(7):903–18.
2. Goold SD, Lipkin M. The doctor-patient relationship. *J Gen Intern Med.* 1999 ;14(S1):S26–33.
3. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *C Can Med Assoc J.* 1995;152(9):1423.
4. Maguire P. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ.* 2002;325(7366):697–700.
5. Barry CA. Patients' unvoiced agendas in general practice consultations: qualitative study. *BMJ.* 2000;320(7244):1246–50.
6. Haskard Zolnierok KB, DiMatteo MR. Physician Communication and Patient Adherence to Treatment. *Med Care.* 2009 ;47(8):826–34.
7. Kaba R, Sooriakumaran P. The evolution of the doctor-patient relationship. *Int J Surg.* 2007 ;5(1):57–65.
8. Bensing J. Bridging the gap. *Patient Educ Couns.* 2000;39(1):17–25.
9. Tate P, Frame F. The doctor's communication handbook. 2019;
10. Mead N, Bower P. Patient-centredness: a conceptual framework and review of the empirical literature. *Soc Sci Med.* 2000;51(7):1087–110.
11. Castro EM, Van Regenmortel T, Vanhaecht K, Sermeus W, Van Hecke A. Patient empowerment, patient participation and patient-centredness in hospital care: A concept analysis based on a literature review. *Patient Educ Couns.* 2016;99(12):1923–39.
12. Robinson JH, Callister LC, Berry JA, Dearing KA. Patient-centered care and adherence: Definitions and applications to improve outcomes. *J Am Acad Nurse Pract.* 2008;20(12):600–7.
13. Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. National Academies Press; 2001.
14. Olsson L, Hansson E, Ekman I, Karlsson J. A cost-effectiveness study of a patient-centred integrated care pathway. *J Adv Nurs.* 2009 ;65(8):1626–35.
15. Stewart M, Ryan B, Bodea C. Is Patient-Centred Care Associated with Lower Diagnostic Costs? *Healthc Policy | Polit Santé.* 2011;6(4):27–31.
16. Thomas PA, Kern DE, Hughes MT, Tackett SA, Chen BY. Curriculum development for medical education: a six-step approach. JHU press; 2022.

17. Haidet P, Dains JE, Paterniti DA, Hechtel L, Chang T, Tseng E, et al. Medical student attitudes toward the doctor-patient relationship. *Med Educ.* 2002;36(6):568–74.
18. Woloschuk W, Harasym PH, Temple W. Attitude change during medical school: a cohort study. *Med Educ.* 2004 ;38(5):522–34.
19. Tsimtsiou Z, Kerasidou O, Efstathiou N, Papaharitou S, Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Medical students' attitudes toward patient-centred care: a longitudinal survey. *Med Educ.* 2007;41(2):146–53.
20. Yükseköğretim Kurulu. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı- 2020.
21. Irving P, Dickson D. Empathy: towards a conceptual framework for health professionals. *Int J Health Care Qual Assur.* 2004;17(4):212–20.
22. Larson EB. Clinical Empathy as Emotional Labor in the Patient-Physician Relationship. *JAMA.* 2005 ;293(9):1100.
23. Hojat M, Mangione S, Nasca TJ, Cohen MJM, Gonnella JS, Erdmann JB, et al. The Jefferson Scale of Physician Empathy: Development and Preliminary Psychometric Data. *Educ Psychol Meas.* 2001;61(2):349–65.
24. Halpern J. What is clinical empathy? *J Gen Intern Med.* 2003;18(8):670–4.
25. Derksen F, Bensing J, Lagro-Janssen A. Effectiveness of empathy in general practice: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2013;63(606):e76–84.
26. Mercer SW, Reynolds WJ. Empathy and quality of care. *Br J Gen Pract.* 2002;52(Suppl):S9-12.
27. Bellet PS. The Importance of Empathy as an Interviewing Skill in Medicine. *JAMA J Am Med Assoc.* 1991;266(13):1831.
28. Krupat E, Hiam CM, Fleming MZ, Freeman P. Patient-Centeredness and its Correlates among First Year Medical Students. *Int J Psychiatry Med.* 1999;29(3):347–56.
29. Önal Ö, Tamam İ, Nur Eroğlu H. Bir Tıp Fakültesi 4-5-6. Sınıf Öğrencilerinin Hasta-Hekim İlişkisinde Hasta Merkezliliğe Yönelik Tutumları ve İlişkili Faktörler. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg.* 2020;27(2):200–8.
30. Özdemir S, Edirne T. Hasta-Hekim Yönelim Ölçeğinin (HHYÖ) Türkçeye uyarlanması. *Tıp Eğitimi Dünyası.* 2018;17(51):21–32.
31. Hojat M, Mangione S, Nasca TJ, Rattner S, Erdmann JB, Gonnella JS, et al. An empirical study of decline in empathy in medical school. *Med Educ.* 2004;38(9):934–41.
32. Gonullu I, Oztuna D. Turkish Adaptation Of The Student Version Of Jefferson Scale Of Physician Empathy. *Marmara Med J.* 2012;25(2).
33. Lateef A, Dahar MA, Yousuf MI. Influence of type A and type B personality on academic achievement of university students. *Glob Soc Sci Rev.* 2019;4(2):109–18.
34. Tontus H, Nebioglu S. Changing on Patient-Centred Attitudes on Same Students Group; A Qualitative Study. *J Gen Pract.* 2018;06(01):2.
35. Bejarano G, Csiernik B, Young JJ, Stuber K, Zadro JR. Healthcare students' attitudes towards patient centred care: a systematic review with meta-analysis. *BMC Med Educ.* 2022;22(1):324.
36. Wahlqvist M, Gunnarsson RK, Dahlgren G, Nordgren S. Patient-centred attitudes among medical students: Gender and work experience in health care make a difference. *Med Teach.* 2010;32(4):e191–8.
37. Wilcox M V, Orlando MS, Rand CS, Record J, Christmas C, Ziegelstein RC, et al. Medical students' perceptions of the patient-centredness of the learning environment. *Perspect Med Educ.* 2016;6(1):44–50.
38. Roter DL, Hall JA. Physician Gender and Patient-Centered Communication: A Critical Review of Empirical Research. *Annu Rev Public Health.* 2004;25(1):497–519.
39. Ribeiro MMF, Krupat E, Amaral CFS. Brazilian medical students' attitudes towards patient-centered care. *Med Teach.* 2007;29(6):e204–8.
40. Shankar R, Dubey A, Mishra P, Deshpande V, Chandrasekhar T, Shivananda P. Student attitudes towards communication skills training in a medical college in Western Nepal. *Educ Heal Chang Learn Pract.* 2006 ;19(1):71–84.
41. Ahmad W, Krupat E, Asma Y, Fatima N-E-, Attique R, Mahmood U, et al. Attitudes of medical students in Lahore, Pakistan towards the doctor-patient relationship. *PeerJ.* 2015;3:e1050.
42. Batenburg V, Smal JA, Lodder A, Melker RA de. Are professional attitudes related to gender and medical specialty? *Med Educ.* 1999 ;33(7):489–92.
43. Elfstrand Corlin T, Kajonius PJ, Kazemi A. The impact of personality on person-centred care: a study of care staff in Swedish nursing homes. *Int J Older People Nurs.* 2017;12(2):e12132.
44. Xu H, Xue R, Hao S. Attitudes toward patient-centeredness, personality and empathy of Chinese medical students. *Pers Individ Dif.* 2021;176:110777.
45. Moon SW, Nam BW, Seo JS, Ryu EJ, Kweon HJ, Sohn IK, et al. Patient-Centeredness Associated with Personality Traits of Medical Students. *Korean J Med Educ.* 2006;18(1):77–85.
46. Zainab Waheed, Sofi a Shehzad, Sabeen Rahim, Waleed Ahmad, Samir Khan Kabir, Hamid Hussain. Type A/B Personality in Undergraduate Medical Students and Group Pressure; Conformity. *J Khyber Coll Dent.* 2022;12(2):65–8.

47. Chen C (Amy), Kotliar D, Drolet BC. Medical education in the United States: do residents feel prepared? Perspect Med Educ. 2015;4(4):181–5.
48. Astin JA, Sierpina VS, Forys K, Clarridge B. Integration of the Biopsychosocial Model: Perspectives of Medical Students and Residents. Acad Med. 2008 ;83(1):20–7.
49. Stepien KA, Baernstein A. Educating for empathy. J Gen Intern Med. 2006 ;21(5):524–30.
50. Hojat M, Gonnella JS, Mangione S, Nasca TJ, Veloski JJ, Erdmann JB, et al. Empathy in medical students as related to academic performance, clinical competence and gender. Med Educ. 2002 ;36(6):522–7.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Non-interventional Ethical Committee (Approval Date/ Number: 24.05.2022/ E-25403353-050.99-338104)

Informed Consent: Verbal consent was obtained from the participants for this study.

Author Contributions: Idea/concept: AA, AÜ, DA. Design: AA, AK, TAT, KK, AÜ, DA. Data Collection: AA, AK, TAT, KK. Data Processing: AA, TAT. Analysis/Comment: AA, AK, TAT. Literature research/review AA, AK, TAT. Writing: AA, AK, TAT. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript

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

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

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

Acknowledgment: The authors express their gratitude to the medical students who participated in the study by filling out the questionnaire.

Research Article / Araştırma Makalesi

2023 Kahramanmaraş Depremleri Sonrası Protez Uygulanması Amacıyla Başvuran Ampute Çocukların Değerlendirilmesi

Evaluation of Pediatric Amputees Admitted for Prosthesis Application After the 2023 Kahramanmaraş Earthquakes

Aylin Sarıyıldız, Sıla Ölmez Engizek, Sibel Başaran

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet: Ülkemiz tarihindeki en yıkıcı doğal afet olan 2023 Kahramanmaraş depremleri en savunmasız yaş grubunu oluşturan çocuklarda çeşitli travmatik yaralanmalara neden olmuştur. Kalıcı ve uzun dönem etkileri düşünüldüğünde amputasyonlar oldukça önemlidir. Ancak literatürde bu konudaki veriler kısıtlıdır. Bu çalışmada deprem ilişkili ampute çocukların sosyodemografik ve klinik verileri ile protez reçeteleme süreçleri değerlendirilmiştir. Depremle ilişkili uzuv kaybı olan 18 yaş ve altı çocuklar dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik verileri, birinci derece yakın kayıpları, eşlik eden yaralanmaları, amputasyon ve protezle ilişkili verileri kaydedilmiştir. 86 ampute çocuğun ortalama yaşları 12,0 (min-maks=1-18) idi. Çocukların %87,2'sinde birinci derece yakın kaybı mevcuttu. %53,5'i depremi yaşadıkları yerden farklı bir ilde yaşamaya başlamıştı. Yumuşak doku defekti (n=77), periferik sinir hasarı (n=17), ezilme yaralanması (n=11) eşlik eden en sık yaralanmalardı. Toplam 103 amputasyonun %68,9'u alt ekstremitededeydi. En sık görülen amputasyon seviyeleri sırasıyla transtibial amputasyon (%27,2), transfemoral amputasyon (%24,3), transhumeral amputasyon (%15,5) ve diz dezartikülasyonu (%6,8) idi. Amputasyon sonrası protez uygulanana kadar geçen süre 159,71±46,8 gündü. Toplam 103 ampute uzuv için 81 protez (54 alt ekstremitede, 27 üst ekstremitede) reçete edildi. Depremle ilişkili amputasyonlar ağır fiziksel ve psikososyal sonuçlara neden olmaktadır. Bu etkileri en aza indirebilmek için ampute çocukların en kısa sürede multidisipliner ekip tarafından çok yönlü bakış açısıyla değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Sonuçlarımız gelecekte yaşanacak olası afetlere yönelik hazırlık, müdahale ve iyileştirme politikalarının geliştirilmesine rehberlik edecektir.

Anahtar Kelimeler: Amputasyon, çocuk, deprem, protez

Abstract: The 2023 Kahramanmaraş earthquakes, most devastating natural disaster in our history, caused various traumatic injuries in children, who constitute the most vulnerable age group. Given their permanent and long-term effects, amputations are of great importance. However, the literature contains limited data on this subject. In the current study, sociodemographic and clinical data and prosthetic prescribing processes of children with earthquake-related limb loss were evaluated. Children aged 18 years and younger were included. Sociodemographic data, death of first-degree relatives, concomitant injuries, amputations, and prosthesis-related data were recorded. The median age of 86 amputee children was 12.0 (min-max=1-18) years. 87.2% of children had lost their first-degree relative(s). 53.5% had started living in a different province from where they experienced the earthquake. Soft tissue defects (n=77), peripheral nerve injuries (n=17), and crush injuries (n=11) were the most common concomitant injuries. Of the total 103 amputations, 68.9% were in the lower extremity. The most common amputation levels were transtibial amputation (27.2%), transfemoral amputation (24.3%), transhumeral amputation (15.5%), and knee disarticulation (6.8%), respectively. Time from amputation to prosthesis application was 159.71±46.8 days. 81 prostheses (54 lower limbs, 27 upper limbs) were prescribed for 103 amputations. Earthquake-related amputations cause severe physical and psychosocial consequences. It is of great importance that amputee children are evaluated by a multidisciplinary team at the earliest possible time to mitigate these effects. Our results will guide the establishment of policies regarding preparedness, intervention, and recovery for possible future disasters.

Keywords: Amputation, child, earthquake, prosthesis

ORCID ID of the authors: AS. [0000-0002-8835-4203](https://orcid.org/0000-0002-8835-4203), SÖE. [0000-0001-6517-5969](https://orcid.org/0000-0001-6517-5969), SB. [0000-0003-3228-3909](https://orcid.org/0000-0003-3228-3909)

Received 21.12.2023

Accepted 01.02.2024

Online published 22.02.2024

Correspondence: Aylin SARIYILDIZ – Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
e-mail : aylingoksen@hotmail.com

1. Giriş

Dünyada çeşitli bölgelerde yaşanan deprem felaketlerinin toplum üzerinde birçok yıkıcı etkisi gözlenmektedir. 6 Şubat 2023'ün erken saatlerinde Türkiye'nin güneydoğusundaki Kahramanmaraş bölgesinde dokuz saat arayla meydana gelen 7.8 ve 7.6 büyüklüğündeki depremler sonrası 50.000 üzerinde ölüm raporlanmıştır. Ülkemizde 11 ilin etkilendiği bu olay 1939'da yaklaşık 33.000 kişinin ölümüne yol açan 7.8 büyüklüğündeki Erzincan depremi trajedisini geride bırakarak, modern Türkiye tarihinin en ölümcül olayı olarak bildirilmiştir (1). Bu afet geniş bir yaş yelpazesindeki bireyleri etkileyerek sayısız yeni engelliliğe neden olmuştur. Çocuklar ise afetlere karşı en savunmasız yaş grubunu oluşturmaktadır. Fiziksel ve ruhsal sağlık çeşitli derecelerde etkilenmekte ve bu durum çocukların yaşam kalitesinde, adaptasyonlarında, eğitim ve sosyoekonomik durumlarında bozulmaya neden olmaktadır. Dünyanın birçok yerinde meydana gelen depremlerde çocuk depremzedelerin kas-iskelet yaralanması verileri incelenmiş olmasına rağmen, amputasyon ve ilişkili komplikasyonlar açısından çocuk yaş grupları göz ardı edilmiştir. Oysa ki büyümenin devam ettiği çocuk yaş grubunda amputasyonun yıkıcı ve uzun vadeli etkileri çok daha belirgin olmaktadır (2-7).

Deprem sonrası çocuklarda görülen travmatik yaralanmalar çeşitlilik göstermektedir. Ekstremité kırıkları, yumuşak doku yaralanmaları, ezilme yaralanmaları, kompartman sendromu, vasküler yaralanmalar, periferik sinir yaralanmaları, travmatik beyin yaralanması, spinal kord yaralanması ve brakiyal plexus hasarı bu yaralanmalar arasındadır (7,8,9). Uzun dönem etkileri düşünüldüğünde, bir veya daha fazla ekstremitéde uzuv kayıpları önemli ortopedik yaralanma tipleri arasında yer alır. Morelli ve ark. sistematik derlemelerinde travmatik yaralanma nedeniyle tedavi edilen çocuklarda deprem ilişkili amputasyon oranının %5 ile %11 arasında değiştiğini bildirmişlerdir (7). Çocuklarda anatomi daha küçük ve değişken olduğundan, ayrıca büyüme devam ettiğinden pediatrik amputasyon cerrahisinde doğru karar ve takip eden dönemde protez uygulaması ve rehabilitasyonu özellikle önem kazanmaktadır

(10). Depremzede ampute çocuklarda amputasyonla ilişkili komplikasyonlar takiben yapılacak protez uygulamaları açısından önem arz etmektedir. Ancak özellikle depreme bağlı çocuk amputasyonlarıyla ilgili veriler literatürde oldukça sınırlı sayıdadır (7, 11-13).

Bu çalışmada deprem sonrası Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi bünyesinde depremzede ampute çocukların fiziksel ve psikolojik tedavilerine yönelik olarak kurulan birime protez temini için başvuran çocukların sosyodemografik, klinik ve protez reçeteleme süreci ile ilgili verilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Deprem ilişkili çocuk amputasyonları ile ilgili olarak sunulan bu verilerin yaşanacak olası bir doğal afet durumunda amputasyon sonrası süreç, protez ve rehabilitasyon uygulamalarının planlanması açısından yol gösterici olarak literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Mart-Eylül 2023 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi bünyesinde depremzede çocuklara yönelik olarak kurulan birime başvuran ve depremle ilişkili uzuv kaybı olan 18 yaş ve altı çocuklar dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik, klinik ve protez reçeteleme süreci ile ilgili verilerinin paylaşılacağı tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanmıştır. 18 yaş üstü ampute hastalar, uzuv kaybı deprem öncesi başka faktörlere bağlı olanlar ve dil problemi nedeniyle iletişim kurulamayanlar çalışmadan dışlanmıştır.

Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13/10/2023 tarihinde 137/28 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Hasta yakınlarından (ebeveynleri/vasileri) tıbbi bilgilerinin kullanımına ilişkin bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ait veriler veri toplama formuna kaydedildi. Hastaların deprem sonrası geçirdikleri

amputasyon cerrahisine yönelik bilgilere, ilişkili komplikasyonlara ve bunlara yönelik istenilen tetkik sonuçlarına (elektronöromyografi gibi), mevcut epikrizleri ve radyografik verilerine hastane PACS sisteminden ya da hasta yakınlarının izniyle e-nabız üzerinden ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, boy, kilo, eğitim düzeyi, depremi yaşadığı il, şuan yaşadığı il, enkaz altında kalma süresi (saat), hastanede kalma süresi (gün), yoğun bakım ünitesinde kalma süresi (gün), 1. derece yakın kaybı varlığı, kayıp sayısı ve kiminle birlikte yaşadığı (kendi ailesi, akraba, koruyucu aile, sosyal hizmetler) sorgulandı ve kaydedildi.

Hastaların geçirdiği amputasyon sayısı, amputasyon bölgesi (üst ekstremité ve alt ekstremité), amputasyon tarafı (sağ, sol ve bilateral), alt ve üst ekstremiteler için amputasyon seviyeleri, deprem sonrası amputasyona kadar geçen süre, amputasyon sonrası merkezimize başvuru zamanı, mevcut deprem koşullarında proteze ulaşma süreleri ve protez uygulanan amputasyon sayısı gibi amputasyon ilişkili verileri kaydedildi. Ayrıca amputasyon ilişkili komplikasyonları (fantom ağrısı, fantom hissi, rezidüel ekstremité ağrısı), eşlik eden yaralanma durumları (ezilme yaralanmaları, kompartman sendromu, periferik sinir yaralanması, kırık, travmatik beyin yaralanması, travmatik spinal kord yaralanması), yumuşak doku defekti varlığı ve fasyotomi varlığı ve merkezimize başvurduğu zamana kadar olan süreçteki tedavileri gibi bilgileri incelendi.

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 paket programında (IBM Corp., Armonk, NY, USA) değerlendirildi. Kategorik değerler sayı (n) ve yüzde (%), sayısal ölçümler ise dağılımlarına uygun olarak ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

3. Bulgular

Deprem ilişkili amputasyonu olan 86 çocuğun değerlendirildiği ve izlendiği çalışmamızda hastaların ortanca yaşları 12,0 (min-maks=1-18) olup, ortalaması 11,69±5,0 idi. Hastaların sosyodemografik ve klinik verileri Tablo 1’de özetlenmiştir. Deprem sonrası çocukların %53,5’i (n=46) depremi yaşadığı ilden farklı bir ilde ikametgâh etmeye başlamıştır. Deprem sonrası 54 çocuk birinci derece yakını ile yaşamaya devam edebilirken, çocukların 29’u akrabasıyla, 2’si koruyucu aile yanında, 1’i ise sosyal hizmetler kurumunda kalmaktadır.

Seksen altı hastanın amputasyon sayıları incelendiğinde 72 çocuğun 1 amputasyonu, 12 çocuğun 2 amputasyonu, 1 çocukta toplam 3 (bilateral alt ekstremité, sol üst ekstremité), 1 çocukta ise toplam 4 (bilateral Chopart, bilateral el parmak) amputasyon mevcuttu. Fasyotomi geçirilme öyküsü 86 çocukta 40’ında olup, 19 çocukta ampute tarafta, 15 çocukta ise hem ampute hem de farklı bölgedeydi. Yumuşak doku defekti varlığı ise 86 çocukta 77’sinde olup, 23 çocukta ampute tarafta, 48 çocukta ise hem ampute hem de farklı bölgedeydi. Çocukların eşlik eden yaralanmalar Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Depremzede ampute çocukların sosyodemografik ve klinik verileri

	n=86
Yaş	12,0 (1-18)
Cinsiyet	
Kadın	40 (46,5)
Erkek	46 (53,5)
Boy (cm)	150 (70-187)
Kilo (kg)	45 (9-90)
Eğitim durumu	
Okur-yazar olmayan	17 (19,8)
İlkokul	16 (18,6)
Ortaokul	23 (26,7)

Lise	30 (34,9)
Depremi yaşadığı il	
Hatay	59 (68,6)
Kahramanmaraş	10 (11,6)
Adıyaman	10 (11,6)
Malatya	2 (2,3)
Osmaniye	2 (2,3)
Gaziantep	3 (3,5)
Birinci derece yakın kaybı durumu	
Yok	11 (12,8)
Var	75 (87,2)
Birinci derece yakın kaybı sayısı (n=75)	2,0 (1-5)
Enkaz altında kaldığı süre (sa)	40,0 (1-148)
Hastanede kaldığı süre (gün)	60,0 (4-230)
Yoğun bakım ünitesinde kaldığı süre (gün) (n=63)	7,0 (1-150)
Amputasyon sayısı	1 (1-4)
Fantom hissi varlığı	48 (61,5)
Fantom ağrısı varlığı	25 (32,1)
Reziduel ekstremitte ağrısı varlığı	28 (34,6)
Eşlik eden yaralanmalar	
Periferik sinir yaralanması	17
Kompartman sendromu	4
Ezilme yaralanması	11
Kırık	3
Travmatik beyin yaralanması	1
Spinal kord yaralanması	1
Eşlik eden 2 yaralanma	27
Eşlik eden 3 ve daha fazla yaralanma	14
Değerler şu şekilde sunulmuştur: n (%) veya ortanca (min-maks)	

Seksen altı ampute çocuğun toplam 103 amputasyonu ile ilişkili veriler Tablo 2’de sunulmuştur. Buna göre amputasyonların %68,9’u alt ekstremitede idi. Tüm amputasyonlar içinde en sık görülen transtibial amputasyondur. Bunu transfemoral amputasyon ve transhumeral amputasyon takip ediyordu. Çocukların amputasyon

sonrası merkezimize ortalama başvuru zamanları $91,69 \pm 39,1$ gündür. Amputasyon sonrası protez uygulanana kadar geçen süre ise $159,71 \pm 46,8$ gündür. 86 ampute çocuk ve toplam 103 amputasyon için toplam 81 protez (54’ü alt ekstremitte, 27’si üst ekstremitte için) reçete edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Depremzede ampute çocukların amputasyon ilişkili verileri

n=103	
Amputasyon bölgesi	
Alt ekstremitte	71 (68,9)
Üst ekstremitte	32 (31,1)
Ampute taraf	
Alt ekstremitte	
Sağ/sol/bilateral	26/23/22
Üst ekstremitte	
Sağ/sol/bilateral	18/12/2
Amputasyon seviyesi (alt)	
Kalça dezartikülasyonu	3 (2,9)
Transfemoral	24 (24,3)
Diz dezartikülasyonu	7 (6,8)
Transtibial	28 (27,2)
Syme	1 (1,0)
Chopart	3 (2,9)

Parsiyel ayak/parmak	5 (4,9)
Amputasyon seviyesi (üst)	
Omuz dezartikülasyonu	5 (4,9)
Transhumeral	16 (15,5)
Dirsek dezartikülasyonu	1 (1,0)
Transradial	5 (4,9)
El bilek dezartikülasyonu	2 (1,9)
Parsiyel el/parmak	3 (2,9)
Amputasyon zamanı^a (gün)	4,0 (0-40)
Başvuru zamanı^b (gün)	92,5 (13-201)
Protez uygulanma süresi^c (gün)	168 (28-270)
Değerler şu şekilde sunulmuştur: n (%) veya ortalama (min-maks)	
^a Deprem sonrası amputasyona kadar geçen süre	
^b Amputasyon sonrası merkezimize başvuru zamanı	
^c Amputasyon sonrası protez uygulanana kadar geçen süre	

4. Tartışma

Deprem ilişkili amputasyonu gelişen çocukların sosyodemografik ve klinik verilerinin incelendiği bu çalışmada çocukların büyük çoğunluğunda birinci derece yakın kaybı olduğu, yarıdan fazlasının depremi yaşadıkları yerden farklı bir ilde yaşamaya başladığı belirlenmiştir. Bu hastaların birçoğunda eşlik eden başka yaralanmalar da mevcuttu. 86 ampute çocuğa ait toplam 103 amputasyonun %68,9'u alt ekstremitededeydi. En sık görülen amputasyon seviyeleri sırasıyla transtibial amputasyon, transfemoral amputasyon ve transhumeral amputasyon idi. Çalışmamızda amputasyon sonrası protez uygulanana kadar geçen süre yaklaşık 6 ay olup, toplam 103 ampute uzuv için 81 protez reçete edildi.

Deprem sonrası dönemde ampute çocuklarda klinik stabilizasyon sağlandıktan sonra erken dönemde mümkün olan en iyi işlevsel sonuçları sağlamak için kapsamlı rehabilitasyonun başlanması esastır (14,15). Bu kapsamda komplikasyonların yönetimi için fizik tedavi uygulamaları, uygun protezler ve ortezler gibi yardımcı teknolojiler alanında uzmanlardan oluşan multidisiplinler ekiplerin değerlendirmesiyle planlanmalıdır. Büyük ölçekli depremler sonrasında sağlık hizmetlerine erişim, kaynak kısıtlılığı ve özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki maddi imkansızlıklar nedeniyle protez temini ve rehabilitasyon hizmetlerine erişimin yeterli düzeyde sağlanamadığı raporlanmıştır (16,17). Kahramanmaraş depremi de oldukça büyük bir bölgede çok fazla insanı etkilemesine rağmen kısa sürede

hastanemizde faaliyete geçen ve multidisipliner bir ekipten oluşan birimimizde ülkenin çeşitli illerine dağılmış ve çoklu yaralanmaları da mevcut olan ampute çocuklar protez temini ve rehabilitasyon amacıyla değerlendirilmiştir. Hastalarımızın başvuru zamanı ortalama değeri 92,5 (13-201) gün olup amputasyon sonrası protez uygulanana kadar geçen süre ise 168 (26-270) gün olarak saptanmıştır. Genel olarak protez uygulamalarının yara iyileşmesi ve güdük şekillenmesi tamamlandıktan sonra başlatılması önerilmektedir. Ancak doğal afet ve savaş gibi durumlarda amputasyonların acil cerrahi şartlarda uygulanmasının getirdiği sorunlar nedeniyle protez uygulama süreci gecikebilmektedir (16,18). Birimimizde değerlendirilen 86 ampute çocuğun toplam 103 amputasyon bölgesinden 81'inin protezi yapılmıştır. Hastaların tıbbi durumu, güdük ile ilişkili komplikasyonlar ve bunlara yönelik planlanan revizyonlar nedeniyle 22 ampute uzuv için ise protezler planlama aşamasındadır.

2023 Kahramanmaraş depremleri sonrasında ülkemizdeki farklı merkezlere transfer edilerek tedavileri yapılan depremzede hastaların literatürde yayınlanmış olan verileri incelendiğinde amputasyon verilerinin çoğunlukla tüm travmatik yaralanmalar içerisinde ve genel popülasyona ait olarak sunulduğu görülmektedir (19-23). Özdemir ve ark.'nın 439 depremzede hastanın değerlendirildiği çalışmalarında amputasyon oranını %10,6 olduğunu ve transtibial amputasyonun (%47) en sık görülen

ekstremitte amputasyon tipi olduğunu bildirmişlerdir. İkinci ve üçüncü en sık amputasyon tipini ise transfemoral (%31) ve transradial amputasyonlar (%8) oluşturmaktadır. Bu çalışmada depremzedelerin %16,2'si çocuk hastalar olup çocuklardaki amputasyon oran ve tiplerinin ayrı olarak raporlanmadığı görülmüştür (19). Sarı ve ark. deprem sonrası ilk haftada 530 depremzedeği değerlendirdikleri retrospektif gözlemsel tanımlayıcı çalışmalarında ise hastaların %19,7'si çocuk olup ortalama yaş $10,66 \pm 4,78$ (0-17 yaş) idi. En sık yaralanma bölgesi ekstremiteler olup toplam 7 çocuğun amputasyon cerrahisi geçirdiği bildirilmiştir (21). Ancak bu çalışmada sunulan veriler deprem sonrası ilk 1 haftaya ait verilerin retrospektif analizi olduğundan takiben yapılmış olan müdahaleleri ve nihai durumlarını göstermemektedir. Uluöz ve Gökmen'in yakın zamanda yayınlanan çalışmalarında ise 627 pediatrik depremzededen 344'üne deprem ilişkili kas-iskelet sistemi yaralanması nedeniyle ortopedik cerrahi girişim uygulandığını bildirmişlerdir. Uygulanan cerrahi girişimlerin %9'unu (31 çocuk) amputasyon cerrahisi oluşturmakta olup 29 çocuk majör amputasyon cerrahisi geçirmiştir (22). Bingöl ve ark.'nın 65 hastanın toplam 87 amputasyonunun 11'i üst ekstremitte (%12,6), 76'sı ise alt ekstremitte (%87,4) olduğu raporlanmıştır. Toplam 28 hastaya birden fazla amputasyon uygulanmıştır. En yaygın amputasyon tipi transtibial (n=36, %41,3) iken bunu transfemoral (n=28), transhumeral (n=6) ve ayak parmak amputasyonları (n=5) takip etmektedir. Pediatrik popülasyon tüm hastaların %23,5'ini oluşturmakta olup bu çalışmada da amputasyon verileri ayrı sunulmamıştır (23).

Bizim çalışmamızda literatürde sunulan genel popülasyon verileri ile uyumlu olarak amputasyonların çoğunluğu (%68,9) alt ekstremitte idi. Tüm amputasyonlar içinde %27,2 oranıyla en sık görülen transtibial amputasyondur. Bunu %24,3 oranıyla transfemoral amputasyon ve %15,5 oranıyla transhumeral amputasyon takip etmekteydi.

Çalışma grubumuzdaki ampute çocukların büyük çoğunluğu birinci derece yakın kaybı yaşamış, depremi yaşadıkları yerden farklı bir ilde yaşamaya başlamışlar ve alışkın oldukları sosyal çevrelerinden uzaklaşmışlardır. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında deprem ilişkili travmalar sonrası çocukta amputasyonun getirdiği ağır fiziksel etkilerin yanı sıra psikolojik ve sosyal etkilenimde belirgin olacaktır (16,24-26). Bu nedenle ampute çocukların deprem sonrası en kısa sürede alanında uzmanlaşmış cerrahi ve rehabilitasyon ekibinin yanı sıra sosyal hizmet uzmanı, çocuk psikiyatristi ve psikologlarından oluşan multidisipliner ekip tarafından çok yönlü bakış açısıyla değerlendirilmesi ve bu konuda ileri çalışmaların yapılması önerilmektedir.

5. Sonuç

Çocuklar gelişmekte olan ülkelerde popülasyonun büyük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Deprem sonrası pediatrik yaralanmaların epidemiyolojisi, günlük pratikte karşılaşılandan ve yetişkinlerden önemli ölçüde farklıdır. Çalışmamızda depremle ilişkili amputasyonu olan çocukların demografik özellikleri ve klinik sonuçları tanımlanmış olup sonuçlarımızın gelecekte yaşanacak olası afetlere yönelik hazırlık, müdahale ve iyileştirme politikalarının geliştirilmesi açısından yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hussain E, Kalaycıoğlu S, Milliner CWD, Çakır Z. Preconditioning the 2023 Kahramanmaraş (Türkiye) earthquake disaster. *Nat Rev Earth Environ* 2023;4(5):287-9.
2. McQuerry J, Gammon L, Carpioux A, Talwalkar V, Iwinski H, Walker J, Jacobs CA, Muchow R. Effect of Amputation Level on Quality of Life and Subjective Function in Children. *J Pediatr Orthop* 2019;39(7):e524-30.
3. Khan YS, Khan AW, Alabdulla M. The psychological impact of the Turkey-Syria earthquake on children: addressing the need for ongoing mental health support and global humanitarian

- response. Eur J Psychotraumatol 2023;14(2):2249788.
4. Wu J, He X, Li Y, Shi P, Ye T, Li N. How earthquake-induced direct economic losses change with earthquake magnitude, asset value, residential building structural type and physical environment: an elasticity perspective. J Environ Manage 2019;231:321-8.
 5. Andrades M, García FE, Kilmer RP. Post-traumatic stress symptoms and post-traumatic growth in children and adolescents 12 months and 24 months after the earthquake and tsunamis in Chile in 2010: A longitudinal study. Int J Psychol 2021;56(1):48-55.
 6. Dube A, Moffatt M, Davison C, Bartels S. Health Outcomes for Children in Haiti Since the 2010 Earthquake: A Systematic Review. Prehosp Disaster Med 2018;33(1):77-88.
 7. Morelli I, Sabbadini MG, Bortolin M. Orthopedic Injuries and Their Treatment in Children During Earthquakes: A Systematic Review. Prehosp Disaster Med 2015;30(5):478-85.
 8. Zhao J, Shi Y, Hu Z, Li H. Sichuan earthquake and emergency relief care for children: report from the firstly arrived pediatricians in the epicenter zone. Pediatr Emerg Care 2011;27(1):17-20.
 9. Kundakci B, Mirioglu A, Tekin M, Bagir M, Bicer OS, Arslan YK, Ozkan C, Ozbarlas HS. 6 February 2023, orthopedic experience in Kahramanmaraş earthquake and surgical decision in patients with crush syndrome. J Orthop Surg Res 2023;18(1):537.
 10. Louer CR Jr, Scott-Wyand P, Hernandez R, Vergun AD. Principles of Amputation Surgery, Prosthetics, and Rehabilitation in Children. J Am Acad Orthop Surg 2021;29(14):e702-13.
 11. Awais 2012- Awais SM, Dar UZ, Saeed A. Amputations of limbs during the 2005 earthquake in Pakistan: a firsthand experience of the author. Int Orthop 2012;36(11):2323-6.
 12. Bar-On E, Lebel E, Blumberg N, Sagi R, Kreiss Y; Israel Defense Forces Medical Corps, Petah Tikva, Israel. Pediatric Orthopedic Injuries Following an Earthquake: Experience in an Acute-Phase Field Hospital. J Trauma Nurs 2015;22(4):223-8.
 13. Sarisözen B, Durak K. Extremity injuries in children resulting from the 1999 Marmara earthquake: an epidemiologic study. J Pediatr Orthop B 2003;12(4):288-91.
 14. Yang ZQ, Zhang QM. Rehabilitation care for children after trauma in the earthquake disaster. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2013;15(6):431-4.
 15. Keszler MS, Heckman JT, Kaufman GE, Morgenroth DC. Advances in Prosthetics and Rehabilitation of Individuals with Limb Loss. Phys Med Rehabil Clin N Am 2019;30(2):423-37.
 16. Iezzoni LI, Ronan LJ. Disability legacy of the Haitian earthquake. Ann Intern Med 2010;152(12):812-4.
 17. Randolph MG, Elbaum L, Wen PS, Brunt D, Larsen J, Kulwicki A, De la Rosa M. Functional and psychosocial status of Haitians who became users of lower extremity prostheses as a result of the 2010 earthquake. J Prosthet Orthot 2014;26(4):177-82.
 18. Godwin Y, Ahmed A, Shaat HY. A review of the first wave of lower limb amputees from the Great March of Return in Gaza: Taking stock and preparing for the task ahead. Injury 2022;53(7):2541-9.
 19. Özdemir G, Karlıdağ T, Bingöl O, Sarıkaya B, Çağlar C, Bozkurt İ, Akkurt MO, Mantı N, Gencer B, Biçici V, Çepni Ş, Köse CC, Doğan Ö, İnci F, Ceyhan E, Yavuz İA, Gülçek M, Alkan H, Turan S, Kılıçaslan K, Doğan M, Özkurt B, Tecimel O, Solak AŞ, Uluyardımcı E, Özaslan Hİ, Bozer M, Güven Ş, Erdem E, Ülgen NK, Aydın T, Güllerci AM, Keskin ÖH. Systematic triage and treatment of earthquake victims: Our experience in a tertiary hospital after the 2023 Kahramanmaraş earthquake. Jt Dis Relat Surg 2023;34(2):480-7.
 20. Yılmaz S, Karakayali O, Yılmaz S, Çetin M, Eroglu SE, Dikme O, Özhasenekler A, Orak M, Yavaş Ö, Karbek Akarca F, Günalp Eneyli M, Erbil B, Akoglu H. Emergency Medicine Association of Turkey Disaster Committee Summary of Field Observations of February 6th Kahramanmaraş Earthquakes. Prehosp Disaster Med 2023;38(3):415-8.
 21. Sarı H, Özel M, Akkoç MF, Şen A. First-Week Analysis after the Turkey Earthquakes: Demographic and Clinical Outcomes of Victims. Prehosp Disaster Med 2023;38(3):294-300.
 22. Uluöz M, Gökmen MY. The 2023 Turkey Earthquake: Management of 627 Pediatric Musculoskeletal Injuries in the First Month. Children (Basel) 2023;10(11):1733.
 23. Bingöl O, Karlıdağ T, Keskin OH, Kilic E, Sarıkaya B, Özdemir G. Preventing extremity amputations after earthquakes: a quantitative analysis of fasciotomy and extrication time. Eur J Trauma Emerg Surg 2023;49(6):2515-20.
 24. Xiao Y, Liu D, Liu K, Jiang X. Post-traumatic stress disorder and its risk factors in bereaved Tibetan adolescents

- 3 years after the 2010 Yushu earthquake, a cross-sectional study in China. Arch Psychiatr Nurs 2019;33(2):149-54.
25. Zhou X, Wu X. Shared or unique trajectories of PTSD and depression in children over time since an earthquake.

- Clin Child Psychol Psychiatry 2021;26(4):1003-17.
26. Dyregrov A, Yule W, Olff M. Children and natural disasters. Eur J Psychotraumatol 2018;9(Suppl 2):1500823.

Etik bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 137/28, Tarih: 13/10/2023).

Onam: Bu çalışma için katılımcıların ebeveyn/vasisinden yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

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

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı: Yapılan çalışmada, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: AS, SB, Tasarım: AS, SÖE, SB, Veri Toplama: AS, SÖE, SB, Veri İşleme: AS, SB, Analiz/Yorum: AS, SB, Literatür taraması: AS, SÖE, SB, Yazma: AS, SÖE, SB, Nihai Sonuç: AS, SÖE, SB

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Borik Asidin Endoplazmik Retikulum Stresiyle İlgili Proteinler Aracılığıyla Glioblastoma Hücreleri Üzerindeki Antiproliferatif Etkileri

Antiproliferative Effects of Boric Acid on Glioblastoma Cells via Endoplasmic Reticulum Stress-Related Proteins

^{1,2}Ceyhan Hacıoğlu

¹Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

²Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Özet: Endoplazmik retikulum (ER) stresi, metabolizma homeostazının düzenlenmesinde ve gliomalar dahil çeşitli kanserlerin fizyopatolojisinde rol alır. İnsanlar için eser element olan bor, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarda potansiyel kanser karşıtı özellikler göstermiştir. Bu çalışma, borik asidin insan glioblastoma (GBM) hücrelerindeki ER stresi sinyalizasyonu hücre canlılığı, apoptoz ve oksidan durum üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışma, MTT analizi kullanılarak borik asidin (0-1600 µM) U251 hücre canlılığı üzerindeki sitotoksik etkisini değerlendirdi. Borik asitle tedavi edilen hücrelerde GRP78, ATF4, CHOP, sitokrom c, kaspaz 3, kaspaz 12, toplam oksidan durum (TOS), toplam antioksidan durum (TAS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) seviyelerini belirlemek için spektrofotometrik ölçümler yapıldı. U251 hücrelerinin borik aside maruz bırakılması, hücre canlılığında konsantrasyon ve zaman bağımlı bir düşüşe neden oldu. MTT analizi göre, borik asidin 24, 48 ve 72 saat IC50 sırasıyla değerleri 312,7 µM, 208,6 µM ve 115,2 µM olarak belirlendi. Borik asit, U251 hücrelerinde sitokrom c, kaspaz 3 ve kaspaz 12 düzeylerini konsantrasyona bağlı olarak arttırdı. U251 hücrelerinde sitokrom c seviyeleri yaklaşık 3 katlık, kaspaz 3 seviyeleri yaklaşık 2 katlık ve kaspaz 12 seviyeleri yaklaşık 2 katlık artışla 312,7 µM borik asit konsantrasyonunda tespit edilmiştir. Ek olarak borik asit tedavisi, U251 hücrelerinde TOS ve OSI'yi önemli ölçüde artırdı. Ayrıca, GRP78 ve ATF4 seviyeleri borik asitle tedavi edilen hücrelerde konsantrasyona bağlı bir azalma gösterdi. Tersine borik asit, U251 hücrelerinde CHOP seviyelerini konsantrasyona bağlı bir şekilde artırdı. Özetle, borik asit GBM hücrelerinde ER stresini tetikleyerek apoptozu ve oksidatif stres indükledi. Bu olumlu özellikleriyle borik asit, GBM'nin tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olabilir.

Anahtar Kelimeler: Borik asit, ER stresi, Glioblastoma

Abstract: Endoplasmic reticulum (ER) stress is involved in the regulation of metabolic homeostasis and the pathophysiology of various cancers, including gliomas. Boron, a trace element for humans, has demonstrated potential anti-cancer properties in experimental and epidemiological studies. This study aims to investigate the effects of boric acid on cell viability, apoptosis and oxidant status via ER stress signaling in human glioblastoma (GBM) cells. The study evaluated the cytotoxic effect of boric acid (0–1600 µM) on U251 cell viability using MTT assay. Spectrophotometric measurements were performed to determine the levels of GRP78, ATF4, CHOP, cytochrome c, caspase 3, caspase 12, total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) and oxidative stress index (OSI) in boric acid-treated cells. Exposure of U251 cells to boric acid caused a concentration- and time-dependent decrease in cell viability. According to MTT analysis, the IC50 values of boric acid at 24, 48 and 72 hours were determined as 312.7 µM, 208.6 µM and 115.2 µM, respectively. Boric acid concentration-dependently increased the levels of cytochrome c, caspase 3 and caspase 12 in U251 cells. In U251 cells, cytochrome c levels increased approximately 3-fold, caspase 3 levels increased approximately 2-fold, and caspase 12 levels increased approximately 2-fold at a boric acid concentration of 312.7 µM. Additionally, boric acid treatment significantly increased TOS and OSI in U251 cells. Furthermore, GRP78 and ATF4 levels showed a concentration-dependent decrease in boric acid-treated cells. Conversely, boric acid increased CHOP levels in U251 cells in a concentration-dependent manner. In summary, boric acid induced apoptosis and oxidative stress by triggering ER stress in GBM cells. With these positive properties, boric acid may be a potential therapeutic agent in the treatment of GBM.

Keywords: Boric acid, ER stress, Glioblastoma

ORCID ID of the authors: CH. [0000-0002-0993-6118](https://orcid.org/0000-0002-0993-6118)

Received 13.12.2023

Accepted 02.02.2024

Online published 06.02.2024

Correspondence: Ceyhan HACIOĞLU – Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye
Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

e-mail : ceyhanhacioglu@duzce.edu.tr

1. Giriş

Gliomalar santral sinir sisteminde en sık tanı konulan primer neoplazmlardır ve malign beyin tümörlerinin %81'ini oluştururlar (1). Malign gliomalar arasında anaplastik astrositom (derece 3) ve glioblastoma multiforme (GBM, derece 4) bulunur (2). GBM en yaygın histolojidir ve gliomaların %45'ini oluşturur. Kötü prognoza sahip GBM için ortalama genel sağ kalım yaklaşık 12 ila 15 ay ve tedaviye rağmen 5 yıllık sağ kalım yalnızca %5,5'tir. (3). GBM'nin görülme sıklığı da yaşla birlikte artar ve zayıflık, görsel ve duyuşal değişiklikler, baş ağrıları, nöbetler ve ruh hali, hafıza veya yürütücü işlevlerdeki değişiklikler dahil olmak üzere yıkıcı nörolojik etkilerle ilişkilidir (4). Eksizyon, radyasyon ve kemoterapi standart tedaviler olmasına rağmen GBM'li hastaların prognozu kötü olmaya devam etmektedir (5).

Endoplazmik retikulumun (ER) ana işlevi proteinleri ve lipitleri sentezlemektir. Lipitler, kendi ihtiyaçlarını karşılamının yanı sıra Golgi aparatına, lizozomlara, plazma membranlarına, mitokondriye ve diğer membranöz hücre yapılarına da sağlanır (6). ER'de katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi, ER stresine neden olur ve bunun sonucunda, proteinin doğru şekilde katlanmasını sağlamak için katlanmamış protein tepkisini (UPR) tetikler (7). ER stres, hücre çoğalmasını korumak için glikoz düzenleyici proteinlerin [78-kDa glikozla düzenlenen protein (GRP78)] ve diğer ER moleküler şaperonların ekspresyonunu indükleyebilir (8). Bununla birlikte, ER stresini aynı zamanda bağımsız olarak endojen hücre apoptozunu indükleyebilir ve sonuçta adaptasyon, yaralanma veya apoptoz gibi hücre kaderini etkileyebilir (9). Genel olarak, ER stresini sürekli ise, protein kinaz R-benzeri ER kinaz (PERK), inositol gerektiren enzim 1 (IRE1) ve aktive edici transkripsiyon faktörü (ATF) 6 sinyal yolları, apoptotik yolları indüklemek için kullanılacaktır (10). Öte yandan, ATF4 hücre canlılığının devamı ve stres koşullarına adaptasyonun artırılmasında rol oynayan çok çeşitli genlerin ekspresyonunu destekleyen bir transkripsiyon faktörüdür (11). ATF4, hücre metabolizması, besin alımı ve antioksidasyonda rol oynayan çok sayıda genin ekspresyonunu uyarır.

Dahası, uzun süreli ER stres koşulları altında ATF4, aynı zamanda büyüme durması ve DNA hasarı indüklenabilir gen olarak da adlandırılan C/EBP homolog proteini (CHOP) gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu teşvik eder (12). CHOP, hücre ölümünü çeşitli şekillerde teşvik edebilen bir transkripsiyon faktörüdür. CHOP gen ekspresyonunun apoptoz yoluyla hücre ölümünde kesinlikle yer aldığı defalarca ileri sürülmüştür (13), ancak araştırmalar CHOP'un indüksiyonu ile apoptoz arasında herhangi bir ilişkinin varlığını doğrulamamıştır. Bu nedenle ER stresini ile GBM hücre apoptozunun nasıl tetikleneceğine dair kanıtlar henüz aydınlatılmayı beklemektedir.

Bor'un besin değerini ve tıbbi özelliklerini kanıtlayan birçok çalışmanın ardından, borun tıbbi önemi yavaş yavaş yeniden ortaya çıkmaktadır. Bor, prostat, rahim ağzı ve akciğer kanseri gibi farklı kanser türleri de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde oldukça etkilidir (14).

Bu çalışmada, borik asidin U251 insan GBM hücrelerindeki ER stres biyobelirteçleri olan GRP78, ATF4 ve C/EBP homolog proteini (CHOP) seviyeleri ile apoptotik biyobelirteçler olan sitokrom c, kaspaz 3 ve kaspaz 12 seviyeleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ayrıca, borik asidin U251 GBM hücrelerindeki pro-oksidan/oksidan dengesini üzerinde etkisini belirlemek için de total oksidan kapasite (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAS) seviyeleri ölçülmüştür.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Hücre Kültürü ve Hücre Canlılığı Deneyi

U251 insan GBM hücreleri, American Tissue Culture Collection'dan (ATCC) satın alınmıştır. Hücreler, 37°C'de %5 CO₂ içeren nemlendirilmiş bir inkübatörde %10 fetal sıgır serumu (Kat. No: 11573397, Gibco) ile desteklenmiş Dulbecco's Modified Eagle meydamu (DMEM, Kat. No: DMEM-HA, Capricorn Scientific) ortamında kültürlendi.

Borik asit (Kat. No: B0394, Sigma-Aldrich) elde edildi ve DMEM ortamında 0.2 M stok çözelti halinde hazırlandı. Hücre canlılığının belirlenmesi için bir 3-(4,5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT, Kat. No: M5655 Sigma-Aldrich) analizi kullanıldı. Hücreler 2×10^3 hücre/kuyu konsantrasyonunda 96 kuyucuklu plakalara ekildi. 24 saat sonra ortam yenilendi ve daha önceki çalışmamızda GBM hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahip olan konsantrasyonlar olan 100 μ M, 200 μ M, 400 μ M, 800 μ M ve 1600 μ M borik asit ilave edildi (15) ve hücreler 24, 48 ve 72 saat kültürlendi. Maruziyetten sonra her kuyucuğa 10 μ l MTT solüsyonu [fosfat tamponu (PBS) içinde 5 mg/ml] ilave edildi ve hücreler 37 °C'de 4 saat inkübe edildi. Bu işlem sonunda, hücre kültür ortamı uzaklaştırıldı ve her kuyucuğa 100 μ l dimetil sülfoksit (DMSO) eklendi. 570 nm'deki optik yoğunluklar, mikro plaka okuyucusu (BioTek) kullanılarak ölçüldü ve hücre canlılığı, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

Hücre canlılığı (%) = (Borik Asit Uygulanan Hücrelerdeki Optik Yoğunluğu – Blank) / (Borik Asit Uygulanmamış Hücrelerdeki Optik Yoğunluğu - Blank) x 100.

MTT analiz sonuçlarına göre hesaplana IC25, IC50 ve ara konsantrasyon değerlerini sonraki biyokimyasal analizler sırasında kullanıldı. U251 hücre belirlenen bu konsantrasyonları 24 saat süreyle maruz bırakıldı.

2.2. Morfolojik Analiz

U251 hücreleri, 6 kuyucuklu plakalar üzerinde büyütüldü ve hücrelere üç farklı borik asit konsantrasyonu ile 24 saat boyunca inkübe edildi. Daha sonra plakalar inverted mikroskobunda (Oxion Inverso, CMEX-5 Pro kamera ile) hücre küçülmesi, hücre yuvarlaklaşması ve hücre sayısı gibi morfolojik değişiklikler açısından incelendi.

2.3. ER Stres Biyobelirteçlerinin Ölçümü

ER stres biyobelirteçlerinin seviyelerinin belirlenmesi için, U251 hücreleri 6 kuyucuklu plakalarda 24 saat boyunca belirlenen borik asit konsantrasyonlarıyla işleme tabi tutuldu. Hücreler fosfat tamponu ile yıkandı ve daha

sonra buz üzerinde proteaz inhibitörleri ile yeniden işleme tabi tutuldu. Lizatlar, 15 dakika boyunca 4°C'de 13000xg'de santrifüjlenerek elde edilen süpernatantlardan, ticari olarak temin edilebilen enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA) kitleri kullanılarak GRP78, ATF4 ve CHOP seviyeleri ölçüldü (sırasıyla SEC343Hu, SEB385Hu ve LS-F8872). Analizler, üretici talimatları doğrultusunda kit içerisindeki reaktifleri uygun konsantrasyonlarda ve belirlenen inkübasyon aşamasına göre kullanılmasıyla önerilen dalga boylarında mikroparka okuyucu yardımıyla absorbans değerlerinin ölçülmesiyle gerçekleştirildi.

2.4. Apoptotik Profilin Değerlendirilmesi

Hücrelerdeki sitokrom c, kaspaz 3 ve kaspaz 12 konsantrasyonları, ilgili proteinler için önceden kaplanmış spesifik antikorlara sahip ticari olarak temin edilebilen kitler kullanılarak değerlendirildi (sırasıyla SEA594Mi, SEA626Hu ve SEA682Hu). Kısaca, 24 saatlik borik asit maruziyetinden sonra hücreler, 1500xg'de 10 dakika boyunca santrifüjleme yoluyla toplandı. Daha sonra, sitokrom c, kaspaz 3 ve kaspaz 12 antijen-antikor reaksiyonları üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirildi. Reaksiyonlar sonucu oluşan renk değişiklikleri 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak belirlendi. Optik yoğunluk değerlerini standart eğri ile ilişkilendirerek hücre lizatlarındaki sitokrom c, kaspaz 3 ve kaspaz 12 konsantrasyonları mililitre başına nanogram (ng/ml) cinsinden ifade edildi.

2.5. Oksidan Durum Ölçümleri

TOS ve TAS ölçümleri üretici firma (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) tarafından sağlanan talimatlara uygun olarak yapıldı. TAS ölçüm süreci 660 nm'de gerçekleştirildi ve sonuçlar mmol Trolox Equiv./L cinsinden rapor edildi. Ek olarak, TOS seviyeleri 530 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bulgular μ mol H_2O_2 Eşdeğeri/L cinsinden rapor edildi. Oksidatif stres indeksi (OSI) = (TOS (μ mol H_2O_2 Eq/L)/TAS (μ mol Trolox Equiv./L) x100 formülü kullanılarak hesaplandı.

2.6. İstatistiksel Analiz

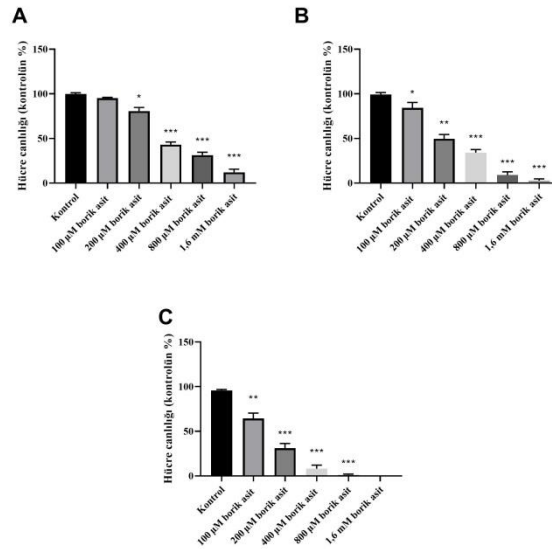
Tüm istatistiksel analizler Graphpad 8 kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İki den fazla grup arasındaki karşılaştırma, tek yönlü ANOVA ve posthoc Tukey testi kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,01$ (*), $p < 0,001$ (**) ve $p < 0,0001$ (***) olarak kabul edildi.

3. Bulgular

3.1. Borik Asidin U251 Hücrelerin Proliferasyon Üzerine Etkileri

MTT analizi, 0 ila 1600 μ M konsantrasyonlardaki borik aside 24, 48 ve 72 saat boyunca maruz kalan U251 hücrelerindeki canlılığı doğrulamak için gerçekleştirildi. Şekil 1A'da sunulan sonuçlar,

borik asidin 24 saat süreyle maruziyeti U251 hücre hatlarında konsantrasyona bağlı sitotoksiteyi indüklediğini gösterir. Dahası U251 hücrelerine 0, 100 μ M, 200 μ M, 400 μ M, 800 μ M ve 1600 μ M olmak üzere beş farklı konsantrasyon aralığında borik asit 48 ve 72 saat uygulandı. Benzer şekilde, artan borik asit konsantrasyonları konsantrasyon ve zaman bağımlı olarak hücre canlılığını düşürdüğünü bulduk (Şekil 1B ve 1C). 24, 48 ve 72 saat sonunda MTT analizi kullanılarak kanser hücrelerinin %50'sinin ölmesi nedeniyle yarı maksimum inhibitör konsantrasyonu (IC₅₀) sırasıyla 312,7 μ M, 208,6 μ M ve 115,2 μ M olarak belirlendi. MTT analiz sonuçlarına göre de, diğer biyokimyasal analizler sırasında kullanılmak üzere IC₂₅ 144,7 μ M ve ara konsantrasyonda 200 μ M olarak belirlendi.

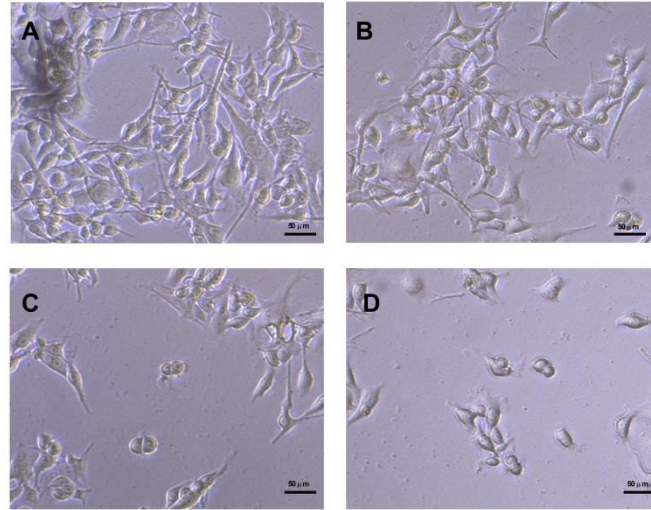


Şekil 1. MTT analizi kullanılarak hücre sağ kalımının değerlendirilmesi. (A) U251 hücrelerinin 24 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda borik asit ile tedaviden sonra hayatta kalma oranı, (B) U251 hücrelerinin 48 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda borik asit ile tedaviden sonra hayatta kalma oranı, (C) U251 hücrelerinin 72 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda borik asit ile tedaviden sonra hayatta kalma oranı. * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ ve *** $p < 0,0001$.

3.2. Borik asidin U251 Hücrelerindeki Morfolojik Etkileri

Inverted mikroskobu görüntülerine göre (Şekil 2A-D), borik asidin, U251 hücrelerinin

sayısını konsantrasyona bağlı olarak azalttığı görülmektedir. Ek olarak, özellikle 200 μ M ve 312,7 μ M borik asit konsantrasyonlarında hücre büzülmesi ve hücresel yuvarlanma da dahil olmak üzere hücresel dejenerasyonlardaki artış da dikkat çekicidir.

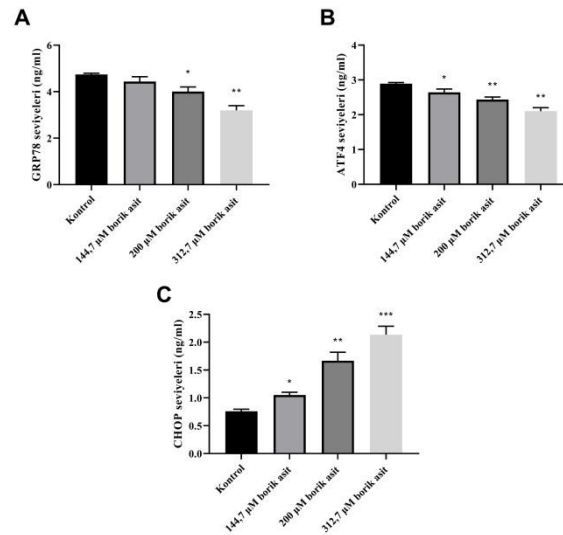


Şekil 2. Borik asit uygulanan U251 GBM hücrelerinin inverted mikroskop görüntüleri. (A) Borik asit uygulanmayan U251 hücreleri. (B) 144,7 µM borik asit uygulanan hücreler. (C) 200 µM borik asit uygulanan hücreler. (D) 312,7 µM borik asit uygulanan hücreler. A-D'deki görüntüler 20X objektifle görüntülenmiştir.

3.3. Borik Asit U251 Hücrelerinde ER Stresini İndükler

Borik asidin GBM hücrelerinde ER stresini nasıl etkilediğini incelemek için, ELISA yöntemiyle GRP78, ATF4 ve CHOP konsantrasyonlarını değerlendirdik. Şekil 3A

ve 3B'de gösterildiği gibi borik asit, özellikle U251 hücrelerinde GRP78 ve ATF4 seviyelerinde konsantrasyona bağlı bir azalmaya neden oldu (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,0001$). Öte yandan, Şekil 3C'de görüldüğü gibi, U251 hücrelerinde CHOP seviyeleri, borik asit konsantrasyonu arttıkça azaldı (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,0001$).

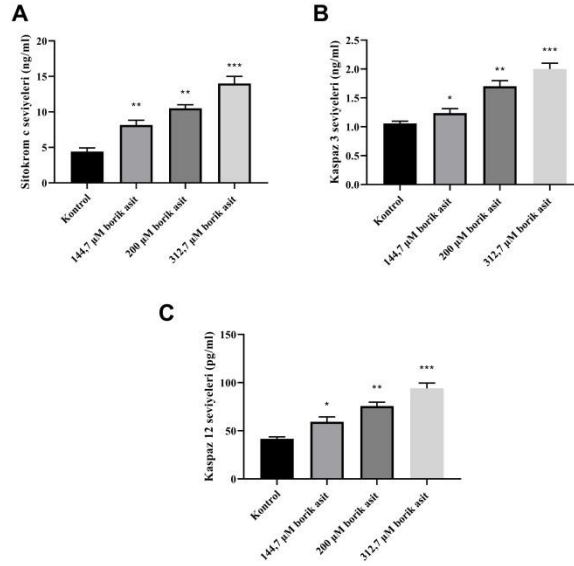


Şekil 3. Borik asidin U251 hücrelerindeki ER stres biyobelirteçleri üzerine etkisi. (A) Borik asit maruziyeti sonrası U251 hücrelerindeki GRP78 seviyeleri, (B) Borik asit maruziyeti sonrası U251 hücrelerindeki ATF4 seviyeleri, (C) Borik asit maruziyeti sonrası U251 hücrelerindeki CHOP seviyeleri, * $p<0,01$, ** $p<0,001$ ve *** $p<0,0001$.

3.3. Borik Asidin U251 Hücrelerinde Apoptoz İndükleyici Etkileri

Borik asidin U251 hücrelerindeki programlanmış hücre ölümü üzerindeki etkisini değerlendirmek için ELISA analizleri yapıldı. Sonuçlar, borik asidin

U251 hücrelerinde konsantrasyon bağımlı şekilde apoptozu tetiklediğini ortaya çıkardı (Şekil 4). 144,7 μ M, 200 μ M ve 312,7 μ M konsantrasyonlarında borik önemli ölçüde sitokrom c seviyelerinde artışa neden oldu (Şekil 4A; sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,0001$).

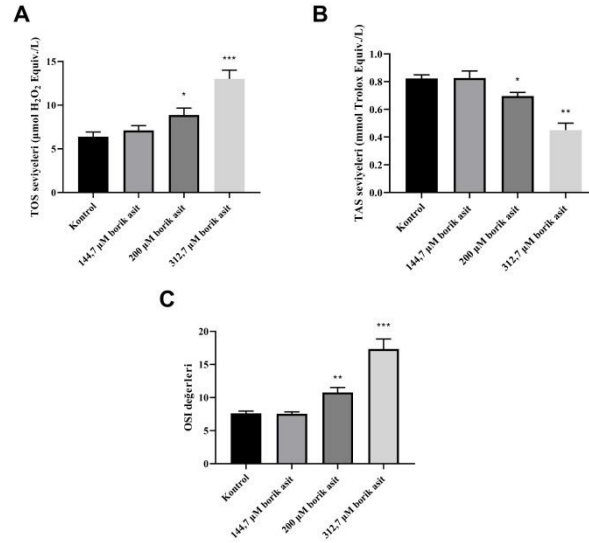


Şekil 4. Borik asidin U251 hücrelerindeki apoptoz üzerine etkisi. (A) Borik asit maruziyeti sonrası U251 hücrelerindeki sitokrom c seviyeleri, (B) Borik asit maruziyeti sonrası U251 hücrelerindeki kaspaz 3 seviyeleri, (C) Borik asit maruziyeti sonrası U251 hücrelerindeki kaspaz 12 seviyeleri, * $p<0,01$, ** $p<0,001$ ve *** $p<0,0001$.

Kaspaz 3 ve kaspaz 12 seviyeleri, 24 saat boyunca 144,7 μ M, 200 μ M ve 312,7 μ M borik asit ile tedavi edilen hücrelerde, tedavi edilmeyen U251 hücrelerine göre belirgin şekilde daha yüksekti (Şekil 4B ve 4C; sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,0001$). Bununla birlikte, sitokrom c'ye benzer şekilde, Uygulanan borik asit konsantrasyonları U251 hücrelerinde kaspaz 3 ve kaspaz 12 düzeylerinde artışa neden oldu.

3.5. Borik Asit U251 Hücrelerin Oksidan Dengeyi Bozar

Borik asidin antikanser etkilerine oksidatif stres modülasyonunun potansiyel katılımını araştırmak için TOS ve TAS seviyeleri spektrofotometrik olarak değerlendirildi. U251 hücrelerine 144,7 μ M, 200 μ M ve 312,7 μ M konsantrasyonlarda borik asit uygulandığında TOS seviyeleri artarken (Şekil 5A; sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,0001$), TAS seviyeleri önemli ölçüde azaldı (Şekil 5B; sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,0001$). Buna göre U251 hücrelerinin OSI'si belirtilen konsantrasyonlarda önemli ölçüde yükseldi (Şekil 5C; sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,0001$).



Şekil 5. Borik asidin U251 hücrelerindeki oksidatif stres üzerine etkisi. (A) Borik asit maruziyeti sonrası U251 hücrelerindeki TOS seviyeleri, (B) Borik asit maruziyeti sonrası U251 hücrelerindeki TAS seviyeleri, (C) Borik asit maruziyeti sonrası U251 hücrelerindeki OSI seviyeleri, *p<0,01, **p<0,001 ve ***p<0,0001.

4. Tartışma ve Sonuç

Bir tür beyin tümörü olan GBM'nin oldukça invaziv ve agresif olduğu biliniyor. Ek olarak, GBM'ye yönelik mevcut tedaviler sıklıkla tümörün nüksetmesini önlemede başarısız olmaktadır (16). Bugüne kadar birçok çalışma, çeşitli potansiyel terapötik ajanların GBM hücrelerindeki hücre döngüsü, ekstraselüler matriks ve apoptoz gibi sinyal yolları üzerindeki antikanser etkilerini araştırmıştır (17, 18). Ayrıca önceki çalışmamızda borik asidin, SEMA3F/NRP2 ve ferroptoz sinyal yolları yoluyla reaktif oksijen türleri (ROS) ve kaspaz aktivasyonuna neden olarak GBM hücrelerinde hücre canlılığını baskıladığını gösterdik (19). Bu çalışma borik asidin GBM hücrelerindeki ER stresini nasıl etkilediğini belirlemeyi amaçladık. Bor bazlı bileşikler, antikarsinojenik özelliklerinden dolayı kanser tedavileri üzerine yapılan araştırmalarda incelenmektedir. Birçok çalışma, yüksek bor içeren ortamların prostat, meme, rahim ağzı ve akciğer kanserleri gibi bazı kanserlerin riskini azaltabileceğini göstermiştir (20). Son birkaç yılda yapılan araştırmalar, bor bileşiklerinin antikanser ajan olarak özellikle ameliyat dışı kanserlerde ve yüksek maligniteli kanserlerde yaygın olarak kullanıldığını göstermiştir (21, 22). Bu çalışma, GBM hücrelerinde borik asidin ER

stresi üzerinden potansiyel anti-kanser özelliklerini vurgulayan ilk kanıtları sunmaktadır. Borik asidin GBM hücrelerinin büyümesini etkili bir şekilde baskıladığını ve kaspaz bağımlı mekanizmalar yoluyla apoptozu tetiklediğini, etkilerinin doza bağlı olduğunu ortaya koyuyoruz. Bulgularımıza dayanarak, bu anti-kanser etkilerinin muhtemelen kanser hücrelerinde oksidatif stresin indüklenmesine ve ER stresini indüklemesine atfedilebileceğini öneriyoruz.

Kanser tedavisinin temel amaçlarından biri hücrelerin hızlı ve kontrolsüz çoğalmasını engellemektir. Hücre çoğalmasıyla ilgili sinyallerin engellenmesinin yanı sıra, apoptozun indüklenmesi bu hedefe ulaşmada çok önemli bir rol oynar (23). Prostat kanserinde bor, hücre bölünmesinde yer alan siklin proteinlerinin ekspresyonunu azaltarak terapötik potansiyel göstermiştir(21). Önceki çalışmamızda bir bor bileşiği olan boraksın, GBM hücrelerinde düşük konsantrasyonlarda kaspaz 3'e bağlı apoptozu indüklediği gösterilmiştir (22). Ek olarak, yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğunda kalsiyum sinyalini bozma yeteneği sayesinde borik asidin prostat kanseri hücre büyümesini etkili bir şekilde inhibe ettiğini gösteren kanıtlar vardır (24). Scorei ve arkadaşlarının

bulgularına göre borik aside maruz kalma, meme kanseri hücre çoğalmasının baskılanmasına yol açtı. Ancak p53 ve bcl-2 protein seviyelerinde, sitozolik sitokrom c seviyelerinde veya kaspaz 3 aktivitesinde bir artışa yol açmadı (25). Kahraman ve Göker tarafından yapılan çalışmada ise borik asidin hepatoselüler karsinom hücrelerinde apoptoz ve otofajiyi artırdığı, hücre canlılığını inhibe ettiği ve migrasyonu azalttığı gözlenmiştir (26). Benzer şekilde, borik asidin yumurtalık kanseri hücrelerinde hücre çoğalmasını, istilasını, göçünü ve koloni oluşumunu engellerken aynı zamanda apoptozu teşvik ettiği ve oksidatif stresi indüklediği gösterilmiştir (27). Önceki araştırmalara paralel olarak, çalışmamız borik asidin U251 hücrelerindeki hücre sağ kalımında önemli bir azalmaya yol açtığını ve gözlenen bu etkinin, 312,7 µM'lık bir IC50 değeriyle uygulanan doza bağlı olduğunu gösterdi. Ek olarak bulgularımız borik asidin apoptotik yolu teşvik ederek U251 hücrelerinde sitokrom c, kaspaz 3 ve kaspaz 12 seviyelerini yükselttiğini gösterdi.

Çalışmalar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kanserli hastalarda oksidatif stresin arttığını göstermiştir (28). Ayrıca oksidatif stres, hücre proliferasyonu ile ilgili sinyal yollarını aktive ettiğinden malign transformasyon için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (29). ROS tümör büyümesini teşvik etse de aşırı yüksek ROS seviyeleri bu hücreler için sitotoksik hale gelir. Kanser hücreleri, antioksidan sistemle ilişkili enzimleri kodlayan genleri aktive ederek antioksidan kapasitelerini artırır, bu da onların apoptoz geçirmeden büyümelerini teşvik eden bir seviyede ROS'u korumalarını sağlar. Bu nedenle, ROS oluşumunu arttırmak ve antioksidan savunmayı azaltmak, yani oksidatif stresi indüklemek, kanser hücrelerinde apoptozu teşvik etmede faydalı bir yaklaşımı temsil etmektedir (30). Burada, borik asidin U251 hücrelerinde TOS yükselterek, aynı zamanda TAS azaltarak doza bağlı bir şekilde oksidatif stresi indüklediğini gösterdik. Bulgularımız, önceki çalışmamızdaki borik asidin antioksidan süperoksit dismutaz ve katalaz düzeylerini azaltarak oksidatif stresi indüklediğini gösteren sonuçları da desteklemektedir (31).

ER stres tepkisi, stresli hücrelerin kendini koruma mekanizmasıdır. ER stres uyarıldığında, tümör hücreleri, ER homeostazisini yeniden sağlayabilen ve hücre apoptozunu indükleyebilen kapsamlı bir sinyal sistemi olan katlanmamış protein yanıtının adaptif mekanizmasını aktive eder (32). Apoptoz, iç ve dış ortamın uyarılması altında programlanmış hücre ölümü sürecidir. Aynı zamanda anti-tümör ilaçların neden olduğu hücre ölümünün de önemli bir nedenidir (33). Apoptozun tümörlerin oluşumunda ve gelişiminde olumsuz düzenleyici rolü vardır. Tümörlerin oluşumu ve gelişimi ile ilişkili olduğu bilinen apoptoz genleri temel olarak Bcl-2 ailesi, kaspaz ailesi ve p53 genini içermektedir. Bcl-2'nin inhibisyonu, tümör hücrelerinin apoptozunu teşvik edebilirken, Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu bunu engelleyebilir (34). Dış uyarı çok güçlü olduğunda ER'nin, PERK, inositol gerektiren enzim 1 ve ATF6 yolaklarının aktivasyonu yoluyla hücre apoptozunu indüklediği gösterilmiştir (35). ATF6, ER stresine yanıt olarak Golgi gövdesine aktarılan bir transkripsiyon faktörüdür; burada bölge-1 proteazlar (S1P) ve S2P tarafından bölünür, hedef gen GRP78'i aktive eder ve daha sonra dolaylı olarak CHOP aracılığıyla hücre apoptozunu modüle eder (36). CHOP'un hücre döngüsünün durmasına neden olarak ve hücre ölümünü tetikleyerek hücre hasara yol açabilen önemli bir pro-apoptotik molekül olduğu iyi bilinmektedir. CHOP, hücre apoptozu sırasında PERK-ATF4-CHOP sinyal yolunda rol oynar (37). Penaranda-Fajardo ve meslektaşları, GBM örneklerindeki yüksek ATF4 seviyelerinin, daha önce tedavi görmemiş hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmışlardır (38). Bir başka çalışmada, GRP78'in aşırı ekspresyonu, agresif fenotiplerin malign gliomalarında görülmüştür; ER stresini ayrıca terapötik tedaviler sonrasında glioma hücrelerini apoptoza yatkın hale getirdiği de bildirilmiştir (39). Dahası, gefitinib maruziyetinin GBM hücrelerindeki apoptozu arttırmasına paralel olarak CHOP protein ekspresyonlarını ve ROS seviyelerini arttırarak ROS/ER stres ekseniiyle tutarlı sonuçlar ortaya konmuştur. Verilen sonuçlarla tutarlı şekilde bu çalışmamızda, borik asit maruziyetinin U251 hücrelerinde GRP78 ve ATF4 seviyelerini

düşürdüğü ve CHOP seviyelerini arttırdığını bulduk. Bunun yanı sıra, borik asit maruziyeti sonrasında artan ER stresine artan apoptoz ve oksidatif stresinde eşlik ettiğini belirledik.

Sonuç olarak, mevcut araştırmada, borik asidin muhtemelen ER stresi yoluyla oksidatif stresi ve apoptozu indükleyerek U251 GBM hücre proliferasyonunu inhibe etmek için hareket ettiğini rapor ediyoruz. Bulgularımız

borik asidin GBM hücreleri için terapötik bir ajan olarak potansiyelini desteklemektedir. Bu çalışmanın sınırlamalarından biri, verilerin daha ileri moleküler analizlerle desteklenememiş ve *in vivo* araştırmaların yapılamamış olmasıdır. Ek olarak, gelecekteki çalışmalarda borik asidin geleneksel kemoterapiye bir adjuvan olarak hizmet edip etmediğini araştırmak ilgi çekici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan JS. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol.* 2014;16(7):896-913.
2. Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, Mason WP, Weller M, Mirmanoff RO, Cairncross JG; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Changing paradigms--an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *Oncologist.* 2006;11(2):165-80.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol.* 2016;18(suppl5):1-75.
4. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 20;35(21):2402-2409.
5. Yang L, Shi P, Zhao G, Xu J, Peng W, Zhang J, Zhang G, Wang X, Dong Z, Chen F, Cui H. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):8.
6. Aoyama-Ishiwatari S, Hirabayashi Y. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Contact Sites-Emerging Intracellular Signaling Hubs. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:653828.
7. Gonzalez-Gronow M, Gopal U, Austin RC, Pizzo SV. Glucose-regulated protein (GRP78) is an important cell surface receptor for viral invasion, cancers, and neurological disorders. *IUBMB Life.* 2021;73(6):843-854.
8. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elfiky AA. GRP78: A cell's response to stress. *Life Sci.* 2019;226:156-163.
9. Oakes SA. Endoplasmic Reticulum Stress Signaling in Cancer Cells. *Am J Pathol.* 2020;190(5):934-946.
10. Zhang D, Wang F, Pang Y, Ke XX, Zhu S, Zhao E, Zhang K, Chen L, Cui H. Down-regulation of CHERP inhibits neuroblastoma cell proliferation and induces apoptosis through ER stress induction. *Oncotarget.* 2017;8(46):80956-80970.
11. Schöenthal AH. Endoplasmic reticulum stress: its role in disease and novel prospects for therapy. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:857516.
12. Dey S, Baird TD, Zhou D, Palam LR, Spandau DF, Wek RC. Both transcriptional regulation and translational control of ATF4 are central to the integrated stress response. *J Biol Chem.* 2010;285(43):33165-33174.
13. Rozpedek W, Pytel D, Mucha B, Leszczynska H, Diehl JA, Majsterek I. The Role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP Signaling Pathway in Tumor Progression During Endoplasmic Reticulum Stress. *Curr Mol Med.* 2016;16(6):533-44.
14. Kulkarni S, Bhandary D, Singh Y, Monga V, Thareja S. Boron in cancer therapeutics: An overview. *Pharmacol Ther.* 2023;251:108548.
15. Hacıoglu C, Tuncer C. Boric acid Increases Susceptibility to Chemotherapy by Targeting the Ferritinophagy Signaling Pathway in TMZ Resistant Glioblastoma Cells. *Biol Trace Elem Res.* 2023.
16. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee ShU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):3-9.
17. Chou YC, Chang MY, Wang MJ, Liu HC, Chang SJ, Harnod T, Hung CH, Lee HT, Shen CC, Chung JG. Phenethyl isothiocyanate alters the gene expression

- and the levels of protein associated with cell cycle regulation in human glioblastoma GBM 8401 cells. *Environ Toxicol.* 2017;32(1):176-187.
18. Chen YY, Chang YM, Wang KY, Chen PN, Hseu YC, Chen KM, Yeh KT, Chen CJ, Hsu LS. Naringenin inhibited migration and invasion of glioblastoma cells through multiple mechanisms. *Environ Toxicol.* 2019;34(3):233-239.
 19. Kar F, Hacıoğlu C, Kaçar S. The dual role of boron in vitro neurotoxication of glioblastoma cells via SEMA3F/NRP2 and ferroptosis signaling pathways. *Environ Toxicol.* 2023;38(1):70-77.
 20. Pizzorno L. Nothing Boring About Boron. *Integr Med (Encinitas).* 2015;14(4):35-48.
 21. Barranco WT, Eckhert CD. Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation. *Cancer Lett.* 2004;216(1):21-9.
 22. Hacıoğlu C, Kar F, Davran F, Tuncer C. Borax regulates iron chaperone- and autophagy-mediated ferroptosis pathway in glioblastoma cells. *Environ Toxicol.* 2023;38(7):1690-1701.
 23. Kasibhatla S, Tseng B. Why target apoptosis in cancer treatment? *Mol Cancer Ther.* 2003 Jun;2(6):573-80.
 24. Barranco WT, Kim DH, Stella SL Jr, Eckhert CD. Boric acid inhibits stored Ca^{2+} release in DU-145 prostate cancer cells. *Cell Biol Toxicol.* 2009;25(4):309-20.
 25. Scorei R, Ciubar R, Ciofrangeanu CM, Mitran V, Cimpean A, Iordachescu D. Comparative effects of boric acid and calcium fructoborate on breast cancer cells. *Biol Trace Elem Res.* 2008 ;122(3):197-205.
 26. Kahraman E, Göker E. Boric acid exert anti-cancer effect in poorly differentiated hepatocellular carcinoma cells via inhibition of AKT signaling pathway. *J Trace Elem Med Biol.* 2022;73:127043.
 27. Cabus U, Secme M, Kabukcu C, Cil N, Dodurga Y, Mete G, Fenkci IV. Boric acid as a promising agent in the treatment of ovarian cancer: Molecular mechanisms. *Gene.* 2021;796-797:145799.
 28. Heidari F, Rabizadeh S, Mansournia MA, Mirmiranpoor H, Salehi SS, Akhavan S, Esteghamati A, Nakhjavani M. Inflammatory, oxidative stress and anti-oxidative markers in patients with endometrial carcinoma and diabetes. *Cytokine.* 2019;120:186-190.
 29. Liu Q, Yu M, Zhang T. Construction of Oxidative Stress-Related Genes Risk Model Predicts the Prognosis of Uterine Corpus Endometrial Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2022;14(22):5572.
 30. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell.* 2020;38(2):167-197.
 31. Hacıoğlu C, Kar F, Kacar S, Sahinturk V, Kanbak G. High Concentrations of Boric Acid Trigger Concentration-Dependent Oxidative Stress, Apoptotic Pathways and Morphological Alterations in DU-145 Human Prostate Cancer Cell Line. *Biol Trace Elem Res.* 2020;193(2):400-409.
 32. Markouli M, Strepkos D, Papavassiliou AG, Piperi C. Targeting of endoplasmic reticulum (ER) stress in gliomas. *Pharmacol Res.* 2020;157:104823.
 33. Li Y, Ma H, Lu Y, Tan BJ, Xu L, Lawal TO, Mahady GB, Liu D. Menoprogen, a TCM Herbal Formula for Menopause, Increases Endogenous E2 in an Aged Rat Model of Menopause by Reducing Ovarian Granulosa Cell Apoptosis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2574637.
 34. Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A, Ohba Y, Sakuragi N. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. *Biomed Res Int.* 2014;2014:150845.
 35. Peñaranda Fajardo NM, Meijer C, Krut FA. The endoplasmic reticulum stress/unfolded protein response in gliomagenesis, tumor progression and as a therapeutic target in glioblastoma. *Biochem Pharmacol.* 2016;118:1-8.
 36. Song S, Tan J, Miao Y, Li M, Zhang Q. Crosstalk of autophagy and apoptosis: Involvement of the dual role of autophagy under ER stress. *J Cell Physiol.* 2017;232(11):2977-2984.
 37. Vellanki RN, Zhang L, Volchuk A. OASIS/CREB3L1 is induced by endoplasmic reticulum stress in human glioma cell lines and contributes to the unfolded protein response, extracellular matrix production and cell migration. *PLoS One.* 2013;8(1):e54060.
 38. Peñaranda-Fajardo NM, Meijer C, Liang Y, Dijkstra BM, Aguirre-Gamboa R, den Dunnen WFA, Krut FAE. ER stress and UPR activation in glioblastoma: identification of a noncanonical PERK mechanism regulating GBM stem cells through SOX2 modulation. *Cell Death Dis.* 2019;10(10):690.
 39. Zhang Y, Pusch S, Innes J, Sidlauskas K, Ellis M, Lau J, El-Hassan T, Aley N, Launchbury F, Richard-Loendt A, deBoer J, Chen S, Wang L, von Deimling A, Li N, Brandner S. Mutant IDH Sensitizes Gliomas to Endoplasmic Reticulum Stress and Triggers Apoptosis via miR-183-Mediated Inhibition of Semaphorin 3E. *Cancer Res.* 2019;79(19):4994-5007.

Etik bilgiler

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için *in vitro* hücre kültürü çalışması olduğu için etik kurul iznine ihtiyaç yoktur. Çalışmada kullanılan hücre hatları ilgili firmadan satın alınmıştır.

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

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı: Yapılan çalışmada, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: CH, Tasarım: CH, Veri Toplama: CH, Veri İşleme: CH, Analiz/Yorum: CH, Literatür taraması: CH, Yazma: CH, Nihai Sonuç: CH

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of Suppression Head Impulse Paradigm (SHIMP) and the Video Head Impulse Test (vHIT) in Patients with Meniere's disease with Proven Vestibular and Auditory Loss
Kanıtlanmış Vestibüler ve İşitme Kaybı olan Meniere Hastalarında Supresyon Baş Savurma Paradigması (SHIMP) ve Video Baş Savurma Testinin (vHIT)

¹Arzu Kırbaç, ²Serpil Alluşoğlu, ³Armağan İncesulu, ⁴Hülya Özen, ³Ercan Kaya, ³Mehmet Özgür Pınarbaşı

¹ Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Health Sciences, Department of Audiology, Eskişehir, Türkiye

² Bakırçay University, Faculty of Medicine, Faculty of Health Sciences, Department of Audiology,, İzmir, Türkiye

³ Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Eskişehir, Türkiye

⁴ Department of Medical Informatics, Gulhane Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye.

Abstract: This study aimed to examine the results of the video head impulse test (vHIT), and suppression head impulse paradigm (SHIMP) in adult diagnosed with definite Meniere's disease (MD). This study was conducted with 20 patients aged 18-45 years with canal paresis and sensorineural type hearing loss in symptomatic ears, who were diagnosed with unilateral definite MD. The subjects were assessed with conventional audiometry (0.125–8 kHz), the bithermal binaural air caloric test, vHIT, and SHIMP. The mean SHIMP vestibulo-ocular reflex (S-VOR) gain of the MD side was 0.69, and that of the healthy side was 0.77. The S-VOR gain values were statistically lower than the mean vHIT VOR gain (V-VOR) values on both sides ($p<0.001$). There was no significant difference between the MD and healthy sides in terms of the anti-compensatory saccades (ACSs) latency and amplitude and S-VOR gain ($p>0.05$). In the MD group, the vHIT results were abnormal in 35% (7/20 ears) of the ears, and the SHIMP results were abnormal in 50% (10/20 ears). On the healthy side, the vHIT results were abnormal in 10% (2/20 ears) of the ears, and the SHIMP results were abnormal in 35% (7/20 ears). In this study, the V-VOR and S-VOR gains, vHIT saccades, SHIMP saccade latency, and SHIMP saccade amplitude were not found to be beneficial parameters in differentiating affected and healthy ears in the patients with MD. In other words, contrary to expectations, vHIT and SHIMP tests were not sufficient to detect pathological involvement in Meniere's disease.

Keywords: Meniere's Disease, Auditory Loss, Vestibular Loss, Suppression Head Impulse Paradigm, Video Head Impulse Test.

Özet: Bu çalışmada, kesin Meniere hastalığı (MH) tanısı alan erişkinlerde video baş savurma testi (vHIT) ve supresyon baş savurma paradigması (SHIMP) sonuçlarının incelenmesi amaçlandı. Bu çalışma, tek taraflı kesin MH tanısı almış, semptomatik kulaklarında kanal parezi ve sensörinöral tip işitme kaybı olan 18-45 yaş arası 20 hasta ile yapıldı. Bireyler, geleneksel odyometri (0,125–8 kHz), bitermal binaural hava kalorik testi, vHIT ve SHIMP ile değerlendirildi. MH olan tarafın ortalama SHIMP vestibülo-oküler refleks (S-VOR) kazancı 0,69, sağlıklı tarafınki ise 0,77 idi. S-VOR kazanç değerleri her iki tarafta da ortalama vHIT VOR kazanç (V-VOR) değerlerinden istatistiksel olarak düşüktü ($p<0,001$). Anti-kompansatuar sakkad (AKS) latansı ve genliği ile S-VOR kazancı açısından MH olan ve sağlıklı taraf arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). MH olan kulakların; vHIT sonuçları %35'inde (7/20 kulak), SHIMP sonuçları ise %50'sinde (10/20 kulak) anormaldi. Sağlıklı tarafta ise kulakların %10'unda (2/20 kulak) vHIT sonuçları ve %35'inde (7/20 kulak) SHIMP sonuçları anormaldi. Bu çalışmada sonuç olarak V-VOR ve S-VOR kazançları, vHIT sakkadları, SHIMP sakkad latansı ve SHIMP sakkad amplitüdünün Meniere hastalarında etkilenen ve sağlıklı kulakları ayırt etmede faydalı parametreler olmadığı bulunmuştur. Yani beklenenin aksine, Meniere hastalığı'nda patolojik tutulumu tespit etmek için vHIT ve SHIMP testleri yeterli değildi.

Anahtar Kelimeler: Meniere Hastalığı, İşitsel Kayıp, Vestibüler Kayıp, Supresyon Baş Savurma Paradigması, Video Baş Savurma Testi.

ORCID ID of the authors: AK. [0000-0003-3215-156X](https://orcid.org/0000-0003-3215-156X), SA. [0000-0002-8684-8023](https://orcid.org/0000-0002-8684-8023), A.İ. [0000-0001-8467-5950](https://orcid.org/0000-0001-8467-5950), HÖ. [0000-0003-4144-3732](https://orcid.org/0000-0003-4144-3732), EK. [0000-0002-9961-0313](https://orcid.org/0000-0002-9961-0313), MÖP. [0000-0003-1486-9551](https://orcid.org/0000-0003-1486-9551)

Received 09.10.2023

Accepted 12.02.2024

Online published 15.02.2024

Correspondence: Arzu KIRBAÇ – Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Health Sciences, Department of Audiology, Eskişehir, Türkiye
e-mail : akirbac@ogu.edu.tr

1. Introduction

Meniere's disease (MD) is a chronic inner ear disease that frequently affects the semicircular canals (SSC) (1-3). Until recently, caloric test was the most frequently used method to detect involvement of SSCs in these patients. However, the caloric test evaluates the vestibulo-ocular reflex (VOR) showing SSC function in a low frequency range (0.002-0.004 Hz), which allows for the assessment of only the horizontal SSC (2). Also, the difficulties in the application of the caloric test are well known. Easy to use vestibular tests are needed to assess semicircular canal function in MD.

The video-head impulse test (vHIT) can be used to evaluate each SSC separately in MD (4,5). Unlike the caloric test, vHIT involves high-frequency stimulation (2.5-7 Hz), and therefore it can assess head movements similar to daily life. However, there are inconsistent results regarding the use of vHIT in MD (6-8). Recently, the suppression head impulse paradigm (SHIMP) test has been started to be used to reveal the affected peripheral vestibular system function (9-10). In this test, the same steps are followed as in vHIT. The most important difference between the two tests is that in vHIT, the individual is expected to focus on the target fixed on the wall throughout the test, while in the SHIMP test, the individual is expected to focus on and follow the red laser light (moving target) shifting on the wall depending on head movement. In the SHIMP protocol, due to horizontal VOR, individuals with intact vestibular function create a large anti-compensatory saccade (ACS) (SHIMP saccade) to capture the target at the end of head movement. ACSs are not observed in the SHIMP test in patients with the loss of vestibular function because the eyes move with the head. Therefore, the absence of ACSs in the SHIMP test is considered an indicator of vestibular disorders (11-12).

In clinical practice, vestibular tests are utilized for the diagnosis of MD, but which tests should be included in the oto-neurological test battery remains controversial. The SHIMP test is a fairly new evaluation method, and we did

not find any study in the literature evaluating patients with MD using this method. In addition, although there are studies on vHIT investigating vestibular involvement in MD, there are only limited studies conducted with individuals that have proven both auditory and vestibular loss (13). Therefore, this study aimed to examine the results of the vHIT and SHIMP tests in adult patients diagnosed with unilateral definite MD, who had proven loss of peripheral vestibular and auditory function on the affected side.

2. Materials and Methods

The study included 20 adult subjects aged 18-45 years with canal paresis and sensorineural type hearing loss in symptomatic ears (20 symptomatic, 20 asymptomatic/40 ears), who had been diagnosed with unilateral definite MD according to the diagnostic criteria of Barany Society at least one year earlier. The ears with MD (symptomatic ears) were considered as the study group and healthy ears (asymptomatic ears) as the control group. Patients receiving active medical treatment, those that had undergone ear surgery and/or intratympanic treatment, those with a history of eye surgery within the last six months, those with neurological, psychiatric, cardiological, systemic, or metabolic diseases (such as diabetes mellitus), those using ototoxic drugs (loop diuretics, etc.), and those with cervical problems (flattening in the neck and herniation), an air-bone gap in the audiogram—were excluded from the study. From October 2020 to April 2022, we prospectively examined patients with MD, who presented to the otolaryngology department of our tertiary hospital. Written informed consent was obtained from all the participants, and the study was approved by from the local ethics committee (approval number: 38).

Hearing loss was confirmed in all patients by conventional audiometry (the air conduction hearing thresholds at 0.25-8.0 kHz and bone conduction thresholds at 0.5-4.0 kHz were determined). The pure tone average (PTA) values of air conduction thresholds (0.5, 1 and

2 kHz) were calculated. Diagnosis of a peripheral vestibular deficit was confirmed in all patients by bithermal caloric testing with air irrigation at 25°C and 50°C and the slow phase velocity (SPV) of nystagmus was compared. When SPV was $\geq 25\%$ in one ear, unilateral weakness/canal paresis was considered (14).

vHIT was applied using computer software, with the patients wearing special test glasses equipped with a video camera and mounted mirror (ICS Impulse system; GN Otometrics, Taastrup, Denmark). This clear mirror reflects the image of the eye to the camera, and a small sensor in the glasses measures head movement. During the test, the subjects were asked to fix their attention on the target that was attached to the wall while sitting one meter away from it. The head was moved to the right and left at uncertain times by the clinician (head impulses), bilateral horizontal SSC stimulation was provided, and VOR responses were obtained. An average of 20 pushing movements was performed for each direction. The patients' VOR gains and saccades were recorded. If the peripheral vestibular system is intact and the VOR is functioning normally, almost no corrective saccade is observed in the eyes during vHIT, since the subject can maintain fixation on the target and wall during head movement (because eyes do not move away from the target). However, in subjects with vestibular dysfunction, VOR loses its coherence with head movement, and the eyes move with the head and deviate from the target. Therefore, to recapture the target, the eye must make a corrective saccade (compensatory saccade). If the VOR gain was not within 0.8-1.2 for the horizontal canals (15) or if there were covert and/or overt catch-up saccades, this was accepted as an abnormal vHIT response. In the following stage, the SHIMP test was applied to the individuals using the same device as in vHIT. The application procedures of SHIMP and vHIT are the same, but one important difference is that for the vHIT test, the subject is expected to focus on the target fixed on the wall throughout the test, while in the SHIMP test, the individual is asked to focus on and follow the red laser light displayed on the wall by moving their head.

As a result of the SHIMP test, the average of the VOR gain of both horizontal SCCs and the amplitude and latency values of the resulting ACS traces were calculated (12). The arithmetic mean values of saccade latency and amplitude were calculated as the sum of saccade latency and amplitude values divided by the number of trials. If the VOR gain was not within 0.8-1.2 for the horizontal canals or if there were not ACSs, this was accepted as an abnormal SHIMP response. The aforementioned parameters were compared between the MD and control ears.

Statistical Analysis

Data analysis was performed using SPSS v. 21.0. The descriptive statistics of quantitative variables were shown as mean $\pm$ standard deviation and median (Q1-Q3), while qualitative variables were presented as count and percentages. The normality of quantitative variables was evaluated with the Shapiro-Wilk test. The paired-samples t-test was used to compare the MD and control groups in terms of normally distributed variables. For non-normal distributed variables, the comparisons were performed with the Wilcoxon test. The Pearson and Spearman correlation analyses were used to assess the relationship between quantitative variables for the normal and non-normal distributed data, respectively. P values of less than 0.05 were considered significant.

3. Results

The study included 20 adults (40 ears) (mean age 41.7 ± 9.8 years). In the affected side, PTA were significantly higher ($p < 0.001$), and canal paresis was present (mean unilateral weakness: 54%) in all the ears in this group ($n = 20$). There was no hearing loss or canal paresis in the healthy ears. None of the affected ears showed an air-bone gap during the audiometric examination.

We measured horizontal vHIT and horizontal SHIMP in the patients diagnosed with MD. The mean vHIT VOR gain (V-VOR) of the MD side was 0.96, and that of the healthy side was 1.01. The mean SHIMP VOR gain (S-VOR) of the MD side was 0.69, and that of

the healthy side was 0.77. The S-VOR gain values were statistically lower than the V-VOR gain values on both sides ($p < 0.001$). There was no significant difference in the VOR gain between the two groups of ears according to both test methods ($p > 0.05$). Considering both VOR gain and saccades, in the MD group, the vHIT results were abnormal in 35% (7/20 ears) of the ears, and the SHIMP results were abnormal in 50% (10/20 ears). In the healthy control group, the vHIT results were abnormal in 10% (2/20

ears) of the ears, and the SHIMP results were abnormal in 35% (7/20 ears). There was no significant difference between the MD and control groups of ears in relation the ACS latency and amplitude values ($p > 0.05$). The statistical analyses of the PTA, V-VOR, S-VOR, and SHIMP saccade latency and amplitude values of the affected and healthy sides are given in Table 1, and the box plots of V-VOR and S-VOR are presented in Figure 1.

Table 1. Comparison of affected and healthy ears according to quantitative variables

	Affected side (20 ears)		healthy side (20 ears)		p
PTA (dB HL)	40.35±14.36	39(30-49)	9.45±4.61	10(5-14.5)	<0.001 ^a
V-VOR	0.96±0.18	0.98(0.9-1.07)	1.01±0.11	1.03(0.92-1.08)	0.334 ^b
S-VOR	0.69±0.24	0.78(0.5-0.89)	0.77±0.21	0.83(0.59-0.97)	0.103 ^a
SHIMP saccade latency (ms)	186.49±52.66	179.6(154.55-210.15)	183.36±49.99	166.15(149.5-214.65)	0.502 ^b
SHIMP saccade amplitude (°/s)	259.67±48.63	254.56(219.1-292)	271.22±54.94	275.3(235.5-308.4)	0.108 ^b

^apaired-samples t-test; ^bWilcoxon test; PTA, pure tone average; VOR, vestibulo-ocular reflex; V-VOR, video-head impulse VOR gain; S-VOR, suppression head impulse paradigm VOR gain

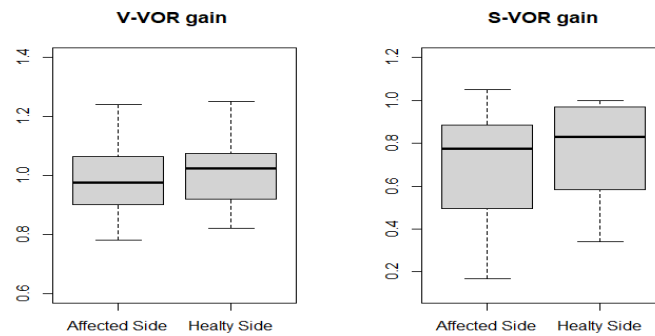


Figure 1. Box plots of the vestibulo-ocular reflex gain of the affected and healthy ears according to the video-head impulse test (V-VOR) and the suppression head Impulse paradigm test (S-VOR)

A significant and moderate positive correlation was found between unilateral weakness (UW) rate of the affected side and PTA of the same side ($r = 0.471$, $P = 0.036$).

There was no correlation between UW and the remaining variables. The findings of the relationship between the UW rate of the affected side and the PTA, V-VOR, S-VOR,

SHIMP saccade latency, and SHIMP saccade amplitude values are shown in Table 2, and the box plots of the comparison of the SHIMP

saccade latency and amplitude values are given in Figure. 2.

Table 2. Correlation coefficients and p values between the unilateral weakness rate on the affected side and the investigated variables

		PTA	V-VOR	S-VOR	SHIMP saccade latency	SHIMP saccade amplitude
Unilateral weakness (%)	r	0.471^a	0.365 ^b	0.225 ^a	0.133 ^b	0.329 ^a
	p	0.036	0.114	0.339	0.575	0.156

^aPearson's test; ^bSpearman's test; PTA, pure tone average; VOR, vestibulo-ocular reflex; V-VOR, video-head impulse VOR gain; S-VOR, suppression head impulse paradigm VOR gain

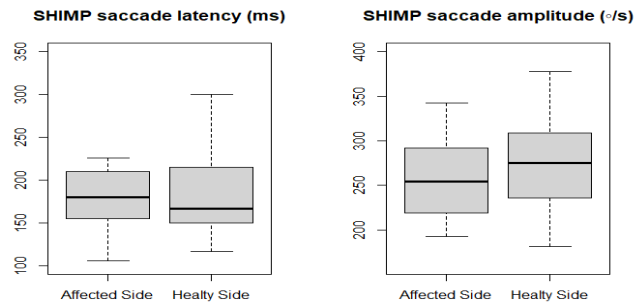


Figure 2. Box plots of the comparison of the affected and healthy sides in terms of the suppression head impulse paradigm (SHIMP) saccade latency and saccade amplitude values

The mean disease duration of the patients with MD was 36.7 months (range, 6–96 months). There was no significant relationship between disease duration and the results of the SHIMP

test. The analysis results of the relationship between disease duration and S-VOR and SHIMP saccade latency and amplitude are given in Table 3.

Table 3. Correlation coefficients and p values showing the relationship between disease duration and SHIMP test results in the affected ears

		S-VOR	SHIMP saccade latency	SHIMP saccade amplitude
Disease duration (month)	r	0.043 ^a	-0.177 ^b	-0.102 ^a
	p	0.858	0.455	0.668

^aPearson's test; ^bSpearman's test; VOR, vestibulo-ocular reflex; SHIMP, suppression head impulse paradigm; S-VOR, SHIMP VOR gain

Table 4 presents the findings of the relationship between PTA and V-VOR, S-VOR, SHIMP saccade latency, and SHIMP

saccade amplitude in the affected side. No significant relationship was found between PTA and these variables.

Table 4. Correlation coefficients and p values showing the relationship between the degree of hearing loss and vHIT and SHIMP test results in the affected ears

		V-VOR	S-VOR	SHIMP saccade latency	SHIMP saccade amplitude
PTA	r	0.045 ^b	-0.268 ^a	0.147 ^b	0.104 ^a
	p	0.849	0.252	0.536	0.664

^aPearson's test; ^bSpearman's test; PTA, pure tone average; VOR, vestibulo-ocular reflex; V-VOR, video-head impulse VOR gain; S-VOR, suppression head impulse paradigm VOR gain

4. Discussion

In current study, the VOR gain and saccades obtained using the vHIT and SHIMP tests were evaluated in the patients diagnosed with MD, who had proven vestibular and auditory loss. In the MD ears, there was a significant and moderate positive correlation between the UW ratio and PTA ($r = 0.471$, $P = 0.036$). As hearing loss increased on the affected side, vestibular loss also increased. Considering only the VOR gain, in the MD group, pathological results were obtained for V-VOR (2/20) in two ears and S-VOR in 10 (10/20) ears. On the healthy side, V-VOR was within the normal range in all 20 ears and S-VOR was within the normal range in 13 (13/20). According to the VOR gain, the sensitivity of both tests and the specificity of SHIMP were very low. In other words, the VOR gain of each test alone was not sufficient in distinguishing the affected ears from the healthy ears among the individuals with MD; therefore, the VOR gain was considered to be a non-practical parameter. Although the mean VOR gains of the individuals were lower on the MD side, this difference was not significant. MacDougall et al. (11) also reported significantly lower S-VOR values than V-VOR values in individuals with bilateral vestibulopathy and healthy control groups. It has been suggested that the VOR gain obtained with SHIMP being significantly lower than the V-VOR gain can be explained by different VOR inhibition strategies. However, it is also stated that such strategies have not been conclusively proven (16). Consistent with the literature, we determined that the S-VOR gain values of the patients with MD were statistically lower than their V-VOR gain values when the same side was evaluated ($p < 0.001$).

In our study, ACSs were obtained using the SHIMP test in both the affected and healthy ears. There was no significant difference between the ears in the latency and amplitude values of ACSs ($p > 0, 05$). There was no significant relationship between disease duration and the SHIMP test parameters. On the other hand, using the vHIT test, pathological saccades were found in seven ears on the MD side and two ears on the healthy side. In the affected ears, no significant relationship was observed between the amount of hearing loss (PTA) and the V-VOR, S-VOR, and SHIMP saccade latency and amplitude values. There was also no significant relationship between the amount of vestibular loss (UW) and the aforementioned parameters on the affected side. In brief, our results showed that although vestibular (using the gold standard caloric test) and auditory loss was proven on the affected side, only 35% of the definitive MD ears had abnormal vHIT results, and 50% had abnormal SHIMP results. On the other hand, 10% of healthy ears had abnormal vHIT and 35% had abnormal SHIMP test results. Similar to our study, Bladow et al. obtained abnormal head impulse test findings in only 40% of patients with abnormal findings in the caloric test ⁸.

There are also other studies that reported normal vHIT results in patients with a definite MD diagnosis (7,17). According to our study, even in the presence of auditory and vestibular loss, vHIT does not seem to be sufficient in the diagnosis of patients with MD.

To the best of our knowledge, there is no study in the literature that directly evaluated patients with MD using the SHIMP test,

which has recently been shown to reveal weaknesses in peripheral vestibular system function. Although there is a study conducted with a heterogeneous patient group including MD cases, the results reported were not specific for MD (18). Since SHIMP is a new test, there are also only few studies in the literature evaluating patient groups other than MD. Since the literature does not contain the SHIMP test results of patients with MD, we were not able to compare our study results. However, the S-VOR gain and ACS findings of our study showed that the SHIMP test was not clinically useful in the MD patient group, similar to vHIT. In a study evaluating patients with unilateral acute vestibular neuritis, Park et al. (19) reported 95% sensitivity and 91% specificity for V-VOR and S-VOR, respectively. The reason for the higher sensitivity and specificity of the SHIMP test in these patients can be related to the different pathophysiologies of vestibular neuritis and MD. We applied the SHIMP test in the inactive/chronic period of MD. However, it is not possible to perform these tests in the acute

periods of the disease (due to the reduced quality of life and patients' often presenting to the emergency department rather than otolaryngology clinics). Our study is the first to include cases with proven vestibular-auditory loss in a homogeneous group of inactive MD cases. In this study, the V-VOR and S-VOR gains, vHIT saccade, SHIMP saccade latency, and SHIMP saccade amplitude were not found to be beneficial parameters in differentiating between the affected and healthy ears in the patients with MD. In other words, vHIT and SHIMP were not sufficient in the diagnosis of MD. The caloric test is still the most reliable method to prove semicircular canal involvement in Menier's disease.

The main limitation of our study is that tests are performed during the chronic phase of MD (due to difficulties in evaluation in the acute phase). In future studies, different results can be obtained if evaluations are made in the acute phase of the disease in a larger patient population.

REFERENCES

1. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease, *J Vestib Res.* 2015;25(1):1-7.
2. Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, et al. Meniere's disease, *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:1-18
3. Zhang W, Hui L, Zhang B, et al. The correlation between endolymphatic hydrops and clinical features of Meniere disease, *Laryngoscope.* 2021;131(1):E144-E150
4. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, et al. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy, *Neurology.* 2009;73(14):1134-1141
5. Mangabeira Albernaz PL, Zuma E, Maia FC. The video head impulse test, *Acta Otolaryngol.* 2014;134(12):1245-1250.
6. Hannigan IP, Welgampola MS, Watson SRD. Dissociation of caloric and head impulse tests: a marker of Meniere's disease, *J Neurol.* 2021;268(2):431-439.
7. McGarvie LA, Curthoys IS, MacDougall HG, Halmagyi GM. What does the head impulse test versus caloric dissociation reveal about vestibular dysfunction in Ménière's disease? *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1343:58-62.
8. Blöndow A, Heinze M, Bloching MB, et al. Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine, *Acta Otolaryngol.* 2014;134(12):1239-1244.
9. Casani AP, Canelli R, Lazzerini F, et al., Prognosis after acute unilateral vestibulopathy: Usefulness of the suppression head impulse paradigm (SHIMP), *J Vestib Res.* 2021;31(6):531-540.
10. Manzari L, De Angelis S, Princi AA, et al. The Clinical Use of the Suppression Head Impulse Paradigm in Patients with Vestibulopathy: A Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2022;10(7):1182.
11. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, et al. A new saccadic indicator of peripheral vestibular function based on the video head impulse test. *Neurology.* 2016;87(4):410-418.
12. Shen Q, Magnani C, Sterkers O, et al., Saccadic velocity in the new suppression head impulse test: a new indicator of horizontal vestibular canal paresis and of

- vestibular compensation, *Frontiers in Neurology* . 2016;7:160.
13. McCaslin DL, Rivas A, Jacobson GP, et al. The dissociation of video head impulse test (vHIT) and bithermal caloric test results provide topological localization of vestibular system impairment in patients with "definite" Ménière's disease. *Am J Audiol*. 2015;24(1):1-10.
 14. Jongkees LB, Maas JB, Philipszoon AJ. Clinical nystagmography, A detailed study of electro-nystagmography in 341 patients with vertigo. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)*. 1962;24:65-93.
 15. Halmagyi GM and Curthoys IS, A clinical sign of canal paresis, *Archives of neurology* 45 (1988), 737-739.
 16. Rey-Martinez J, Thomas-Arrizabalaga I, Espinosa-Sanchez JM, et al. Vestibulo-ocular reflex gain values in the suppression head impulse test of healthy subjects. *Laryngoscope*. 2018;128(10):2383-2389
 17. Rubin F, Simon F, Verillaud B, et al. Comparison of video head impulse test and caloric reflex test in advanced unilateral definite Ménière's disease, *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(3):167-169.
 18. Kirazli G, Hepkarsi S, Kirazli T. Evaluation of high frequency horizontal VOR parameters in patients with chronic bilateral and unilateral peripheral vestibulopathy: a preliminary study. *Acta Otolaryngol*. 2020;140(12):1007-1012.
 19. Park JS, Lee JY, Nam W, et al. Comparing the Suppression Head Impulse Paradigm and the Head Impulse Paradigm in Vestibular Neuritis. *Otol Neurotol*. 2020;41(1):e76-e82.

Ethic

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 38, Date: 29.09.2020).

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

Authorship Contributions: Medical Practices: AK, Aİ, EK, Concept: AK, Aİ, SA, Design: AK, Aİ, SA, EK, Data Collection or Processing: AK, HÖ, SA Analysis or Interpretation: AK, HÖ, SA. Literature Search: EK, MÖP, Writing: AK, SA.

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

Peer-review: Internally peer-reviewed.

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

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

Research Article / Araştırma Makalesi

Early Onset Parkinson's Disease and It's Genetic Consequences
Erken Başlangıçlı Parkinson Hastalığı ve Genetik Sonuçları

Hatice Ömercikoğlu Özden, Dilek Günel

Marmara University Faculty Of Medicine, Neurology Department İstanbul, Türkiye

Abstract: Genetic and environmental factors play an important role in the development and progression of Parkinson's Disease(PD). In this study, it was aimed to evaluate the genetic test results and clinical findings of early-onset Parkinson's Disease (EOPD) followed up in the movement disorders outpatient clinic of our hospital by comparing them with the literature. Patients who were followed up with the diagnosis of EOPD in the Movement Disorders Outpatient Clinic of Neurology Department, Marmara University Faculty of Medicine and whose genetic tests were performed; demographic characteristics, clinical findings and genetic test results were analyzed retrospectively. Forty-three EOPD patients (13 females, 30 males) who were genetically tested were enrolled in the study. The mean age was 52.3 (range; 31-64 years), and the mean age of disease onset was 42.8 (range; 25-49 years). Seven different mutations for PARK-2 and PINK-1 were detected in 93% of the patients for whom genetic testing was requested. Genetic mutation was not detected in 7% of the patients. While 57.5% of the patients with a positive genetic test had prodromal symptoms such as hyposmia, constipation and Rapid Eye Movement(REM) Sleep Behaviour Disorder (RBD), none of the patients with a negative genetic test had prodromal symptoms. It has been shown that some of the benign allelic mutations detected in EOPD patients may be genetic risk factors for EOPD. In our study, we wanted to draw attention to the need for multicenter studies with larger numbers of patients and healthy controls to determine the relationship between benign allelic mutations and EOPD.
Keywords: Parkinson's Disease, PARK-2, PINK-1

Özet: Genetik ve çevresel faktörler PH gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Bu çalışmada hastanemiz hareket bozuklukları polikliniğinde takipli EBPH'nın genetik test sonuçları ve klinik bulgularının literatür ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Üniversite hastanesi hareket bozuklukları polikliniğinde erken başlangıçlı Parkinson Hastalığı tanısı ile takip edilen ve genetik tetkikleri yapılmış olan hastaların; demografik özellikleri, klinik bulguları ve genetik test sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hareket bozuklukları polikliniğinden takipli, genetik testi yapılmış 43 EBPH'sı çalışmaya alındı. Hastaların 13'ü kadın, 30'u erkekti. Yaş ortalaması 52, hastalık başlangıç yaşı ortalaması 42,8 (25-49) bulundu. Genetik test istenen hastaların %93 'ünde PARK-2 ve PINK-1 için 7 ayrı mutasyon saptandı. Hastaların % 7'sinde genetik mutasyon tespit edilmedi. Tremor başlangıç %65, akinetik-rijit başlangıç %35 hastada görüldü. Hiposmi, kabızlık, RUDB gibi prodromal semptomlar genetik testi pozitif saptanan hastaların %57,5'inde görülürken, genetik testi negatif gelen hastaların hiçbirinde mevcut değildi. EBPH'ında tespit edilen benign alel mutasyonların bazılarının EBPH için genetik risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda benign alel mutasyonların hastalık ile ilişkisini tespit etmek için daha çok sayıda hastanın ve sağlıklı kontrolün katıldığı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğuna dikkat çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, PARK-2, PINK-1

ORCID ID of the authors: HÖÖ. [0000-0002-8492-7991](https://orcid.org/0000-0002-8492-7991), DG. [0000-0002-8533-2922](https://orcid.org/0000-0002-8533-2922)

Received 12.09.2023

Accepted 13.02.2024

Online published 21.02.2024

Correspondence: Hatice ÖMERCİKOĞLU ÖZDEN – Marmara University Faculty Of Medicine

Neurology Department İstanbul, Türkiye e-mail : hozden@marmara.edu.tr

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease in which motor symptoms such as bradykinesia, rigidity, tremor, and postural instability develop gradually, along with nonmotor symptoms consisting of cognitive changes, hallucinations, depression, sleep disorders, behavioral changes, constipation and sensory abnormalities(1). Early-onset Parkinson's Disease (EOPD) can be defined as PD with onset of symptoms before the age of 40 or diagnosed before the age of 40. In some studies, the age of onset has been reported as before the age of 50 and constitutes 4% of Parkinson's patients(1-4). PD prevalence is reported to be 1.5-2% in the population aged 60 and over. Although the etiology is not fully known, genetic and environmental factors play an important role in the development and progression of PD (5, 6). It has been shown in previous studies that mutations in some genes (SNCA, UCHL1, GIGYF2, GBA, LRRK2, PRKN, PINK1, ATP13A2, PLA2G6 and FBXO7) may be the cause of PD (7). It is known that PRKN and PINK1 genes, which are involved in the metabolic pathway, are associated with EOPD. PRKN gene mutation, which is the most common cause of autosomal recessive PH; It constitutes 49% of familial EOPD and 20% of sporadic EOPD (8). Clinically, patients with PRKN mutations respond well to anticholinergics and levodopa, but can cause dyskinesia and, rarely, psychosis, even at low doses of levodopa. Patients with these mutations show slow disease progression, but atypical fluctuations and dyskinesias may occur early (9).

Genetic and environmental factors play an important role in the development and progression of PD (6). It is known that PRKN and PINK1 genes, which are involved in the metabolic pathway, are associated with EOPD. The aim of the study was to evaluate the genetic test results and clinical findings of EOPD patients who were followed up in the outpatient movement disorders clinic of xxx University Hospital by comparing them with the literature.

2. Materials and Method

This study is a retrospective observational study to designed to investigate the of the genetic test results and clinical findings of EOPD patients. The study protocol received ethical approval from the Marmara University Ethics Committee (Protocol Code: 03.03.2023.351) and the research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants.

2.1. Patient Selection

Inclusion criteria to participate in the study; participants in the patient group meet the Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease(10), be over 18 years old, PD symptoms began before the age of 50, medical genetic test has been performed. Exclusion criteria is the EOPD patients without genetic testing.

2.2. Clinical Assessment and Molecular Analysis

Demographic characteristics, clinical findings, and genetic test results of patients who were followed up at the Movement Disorders Clinic of Marmara University Hospital and met the inclusion criteria for the study were retrospectively analyzed. Peripheral blood samples were analyzed in the Neurogenetics Laboratory of the Department of Medical Biology using PCR and DNA sequencing methods. Exon 2-12 region of the coding sequence was examined.

2.3. Statistics

All statistical analyses in this study were implemented using SPSS Statistics version 26. Descriptive statistic methods applied in the data analysis.

3. Results

3.1. Demographic Features

Forty-three EOPD patients (13 females, 30 males) who were genetically tested were enrolled in the study. The mean age was 52.3

(range; 31-64 years), and the mean age of disease onset was 42.8 (range; 25-49 years).

3.2. Molecular Analysis

Seven different mutations for PARK-2 and PINK-1 were detected in 93% of the genetically tested patients. Genetic mutation was not detected in 7 % of the patients. The most common mutation (85%) was rs4709583 homozygous/heterozygous PARK-2 mutation. Other mutations detected respectively; rs1043424 (PINK-1), rs1801582 (PARK-2), rs56092260 (PARK-2), rs1801334 (PARK-2), p.C441C (PARK-2) rs55830907 (PARK-2). All of the detected mutations are registered as benign in the ClinVar database. Mutation detected patients; 62.5% had a single mutation, 32.2% had 2 mutations, and 5% had 3 mutations together (Table-1). While 20% of patients with genetic mutations had a family history, none of the patients without mutations had a family history. Among patients with a positive genetic mutation, 12.5% had a history

of consanguineous marriage, while none of the patients with a negative genetic mutation had a history of consanguineous marriage.

3.3. Clinical Features

Twenty-seven (62,7 %) patients had tremor onset PD, 16 (37,2%) patients had akinetic-rigid onset PD. The genetic positivity rate was 92.5% in patients with tremor dominant onset, and 93.7% in those with akinetic-rigid onset. While 57.5% of the patients with a positive genetic test had prodromal symptoms such as hyposmia, constipation and RBD, none of the patients with a negative genetic test had prodromal symptoms. It was observed that 40% of EOPD patients with a positive genetic test developed dyskinesia within the first 5 years. The incidence of dyskinesia was 33.3% in EOPD patients with a negative genetic test. The incidence of impulse control disorders was 35% in EOPD patients with a positive genetic test, while it was 0% in those with a negative test.

Table 1. Concomitant Genetic Mutations

Single mutation (25 patients)		Two mutations (13 patients)		Three mutations (2 patients)	
rs4709583 (PARK-2)	22	rs4709583 (PARK-2) rs1801582(PARK-2)	10	rs4709583 (PARK-2) rs1801582(PARK-2) rs55830907(PARK-2)	2
rs1043424 (PINK-1)	3	rs4709583 (PARK-2) rs56092260(PARK-2)	1		
		rs4709583 (PARK-2) rs1801334 (PARK-2)	1		
		rs4709583 (PARK-2) p.C441C (PARK-2)	1		

4. Discussion

Seven distinct mutations were detected for PARK-2 and PINK-1 mutations in our study. PARK-2 and PINK-1 mutations detected in EOPD patients; It is registered as benign allele with rs numbers specified in NCBI and ClinVar databases. Although the detected mutations are defined as benign in databases, there are studies that show they could be risk factors for EOPD. In our study; the most common mutation (85%) was rs4709583

homozygous/heterozygous PARK-2 mutation. This rs4709583(PARK-2) mutation frequency was found to be statistically significant for EOPD patients compared to healthy controls (11). Similarly, in the study of Zau et al. with 312 PD (99 EOPD-213 late-onset PD) and 236 healthy controls, it was stated that PARK2 variant IVS3 20T>C (c.413-20T>C, rs4709583) mutation may be a genetic risk factor for EOPD (12). In the study of Nguyen et al., genetic analysis was performed in 112 EOPD patients and 112 healthy controls There

was no statistically significant difference between EOPD patients and healthy controls in the frequency of rs1801582 (PARK-2) and rs1043424 (PINK-1) mutations that we detected in our patients.. While the study by Lucking et al. found a statistically significant difference in rs1801334 (PARK-2) mutation frequency between PD and healthy controls, another study reported no such difference (13, 14).

In PD patients treated with levodopa, levodopa-induced dyskinesia develops within 5-10 years. There are studies demonstrated that levodopa-induced dyskinesia occurs earlier in EOPD patients with genetic mutations.(15, 16). Similarly to the literature, our study found that 40% of EOPD patients with a positive genetic mutation developed dyskinesia within the first 5 years. In the study by Flores et al., when evaluated by the severity of levodopa-induced dyskinesia (LID), the frequency of rs1801582(PARK-2) mutation, which was detected in 28% of EOPD patients in our study, was twice as high in patients with no or mild LID (20%) as in those with severe LID (10%)(15). EOPD patients with genetic mutations also is a risk

factor for impulse control disorder (17, 18). Our study found that the rate of impulse control disorder was 35% in EOPD patients with a positive genetic test, compared to 0% in those with a negative genetic test. This finding is similar to other studies. Previous studies have shown that PRKN and PINK1 gene mutations are risk factors for EOPD(2, 19-21). Genetic testing in EOPD patients may be important for the predictability and management of LID and impulse control disorder, even if benign allelic mutations are detected in these genes.

5. Conclusion

This study is important in that it shows that some of the benign allelic mutations detected in EOPD patients may be genetic risk factors for EOPD, and that their detection may improve the predictability of complications such as LID and impulse control disorder. In our study, we wanted to draw attention to the need for multicenter studies with larger numbers of EOPD patients and healthy controls to determine the relationship between benign allelic mutations and EOPD.

REFERENCES

1. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1987;2(2):73-91.
2. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2006;5(4):355-63.
3. Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology.* 1991;41(2 (Pt 1)):168-73.
4. Giovannini P, Piccolo I, Genitrini S, Soliveri P, Girotti F, Geminiani G, et al. Early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1991;6(1):36-42.
5. Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018;4:21.
6. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):1-12.
7. Selvaraj S, Piramanayagam S. Impact of gene mutation in the development of Parkinson's disease. *Genes Dis.* 2019;6(2):120-8.
8. Deng H, Le WD, Hunter CB, Ondo WG, Guo Y, Xie WJ, et al. Heterogeneous phenotype in a family with compound heterozygous parkin gene mutations. *Arch Neurol.* 2006;63(2):273-7.
9. Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ, et al. Parkinson disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain.* 2003;126(Pt 6):1279-92.
10. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601.
11. Ton ND, Thuan ND, Thuong MTH, Ngoc TTB, Nhung VP, Hoa NTT, et al. Rare and novel variants of PRKN and PINK1 genes in Vietnamese patients with early-onset Parkinson's disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(10):e1463.
12. Zou HQ, Chen B, Ma QL, Li X, Yang JF, Feng XL, et al. [New polymorphism (IVS3-20 T-->C) of the parkin gene associated with the early-onset Parkinson's disease in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2004;21(3):219-23.

13. Lucking CB, Chesneau V, Lohmann E, Verpillat P, Dulac C, Bonnet AM, et al. Coding polymorphisms in the parkin gene and susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2003;60(9):1253-6.
14. Fiala O, Zahorakova D, Pospisilova L, Kuceroval J, Matejckova M, Martasek P, et al. Parkin (PARK 2) mutations are rare in Czech patients with early-onset Parkinson's disease. *PLoS One*. 2014;9(9):e107585.
15. Martin-Flores N, Fernandez-Santiago R, Antonelli F, Cerquera C, Moreno V, Marti MJ, et al. MTOR Pathway-Based Discovery of Genetic Susceptibility to L-DOPA-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease Patients. *Mol Neurobiol*. 2019;56(3):2092-100.
16. Bove F, Calabresi P. Plasticity, genetics, and epigenetics in l-dopa-induced dyskinesias. *Handb Clin Neurol*. 2022;184:167-84.
17. Kraemmer J, Smith K, Weintraub D, Guillemot V, Nalls MA, Cormier-Dequaire F, et al. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1106-11.
18. Morgante F, Fasano A, Ginevrino M, Petrucci S, Ricciardi L, Bove F, et al. Impulsive-compulsive behaviors in parkin-associated Parkinson disease. *Neurology*. 2016;87(14):1436-41.
19. Riboldi GM, Frattini E, Monfrini E, Frucht SJ, Di Fonzo A. A Practical Approach to Early-Onset Parkinsonism. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(1):1-26.
20. Marder KS, Tang MX, Mejia-Santana H, Rosado L, Louis ED, Comella CL, et al. Predictors of parkin mutations in early-onset Parkinson disease: the consortium on risk for early-onset Parkinson disease study. *Arch Neurol*. 2010;67(6):731-8.
21. Aasly JO. Long-Term Outcomes of Genetic Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2020;13(2):81-96.

Ethic

Ethics Committee Approval: The study was approved by Ethics Committee of Marmara University Faculty of Medicine (Protocol Code: 03.03.2023.351)

Informed Consent: The authors declare that consent was get from the patients.

Authorship Contributions: Medical Practices: HÖÖ, DG . Concept: HÖÖ, DG. Design: HÖÖ, DG. Data Collection or Processing: HÖÖ, DG. Analysis or Interpretation: HÖÖ, DG. Literature Search: HÖÖ, DG. Writing: HÖÖ,DG.

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

Peer-review: Internally peer-reviewed.

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

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

Research Article / Araştırma Makalesi

Trombotik Trombositopenik Purpura Tanılı Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical, Laboratory and Treatment Results of Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

¹Selin Meşeli, ²Hava Üsküdar Teke, ²Neslihan Andıç, ²Eren Gündüz

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

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

Özet: Trombotik trombositopenik purpura (TTP) klinik olarak ADAMTS-13 proteazının eksik aktivitesinden kaynaklanır. TTP'nin klasik pentadı mikroanjyopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni, nörolojik bulgular, ateş ve böbrek yetmezliğidir. Tedavide plazma değişimi (PD), kortikosteroidler, rituksimab kullanılmakta ve son yıllarda kaplasizumab tedavi kombinasyonunda yer almaktadır. Çalışmamızın amacı yılda milyonda 3,7 ile 11 arasında yeni vakanın görüldüğü TTP hastalığına ait gerçek yaşam verilerine ulaşarak sonuçları tespit ederek literatürdeki az sayıdaki gerçek yaşam verilerine ait çalışmalar ile karşılaştırarak literatüre katkı sağlamaktır. Çalışmamızda hastanemizin İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD'da 1.Ocak.2008-1.Ocak.2023 tarihleri arasında 18 yaş ve üzerinde iken immün (i) TTP tanısı konulan 31 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. 31 hastanın 7'si erkek (%22,6) idi. Ortalama yaş 45,13 ±19,07 (16-83) yıl idi. Hastaların tamamında MAHA ve trombositopeni tespit edildi. Tedavide tüm hastalara PD uygulandı. Hastaneye başvurdan sonra PD'ye başlama süresi 24 (12-24) saat idi. Hastaların 16'sında (%57,1) 1.basamak tedaviye direnç görülmezken 12'sinde (%42,9) direnç mevcuttu. Direnç durumunda hastaların 10'una (%83,3) 4 doz 375 mg/m²/hafta rituksimab tedavisi verildi. Refrakter 12 hasta (%42,9) ile non-refrakter 16 hasta (%57,7) arasında yapılan değerlendirme sonucunda tanı anındaki total bilirubin (p=0.019) ve direkt bilirubin (p=0.031) değerleri arasında anlamlı fark saptandı. Mortal 7 hasta (%22,6) ile mortal seyretmeyen 24 hasta (%77,4) arasındaki değerlendirme sonucunda tanı anındaki yaş açısından anlamlı fark saptandı (p=0.034). Sonuç olarak TTP'nin kadınlarda erkeklere göre daha sık izlendiği MAHA ile trombositopeninin tanıdan olmazsa olmaz bulgular olduğu; tanı için verilerin kapsamlı analizinin gerektiği saptandı. Plazma ADİSİntegrin ve Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS-13) aktivite testi tanının doğrulanmasında yardımcı olup TTP tedavisinin köşe taşı PD oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Trombotik trombositopenik purpura, terapötik plazma değişimi, hemoliz

Abstract: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is clinically caused by severely deficient activity of the ADAMTS-13 protease. The classical pentad of TTP, microangiopathic hemolytic anemia (MAHA), is thrombocytopenia, neurologic findings, fever, and renal failure. Plasma exchange (PEX), corticosteroids, rituximab are used in the treatment and in recent years, caplasizumab has been included in the treatment combination. The aim of our study is to contribute to the literature by reaching the real-life data of TTP disease, which has between 3.7 and 11 new cases per million, and by determining the results and comparing them with the studies of real-life data in the literature. In our study, clinical and laboratory findings and treatment results of 31 patients who were diagnosed with immune (i) TTP when they were 18 years of age or older between 1.Jan.2008 and 1.Jan.2023 in hospital. Department of Internal Medicine, Department of Hematology were evaluated retrospectively. Of 31 patients, 7 (22.6%) were male. The mean age of the patients at the time of diagnosis was 45.13 ±19.07 (16-83) years. MAHA and thrombocytopenia were detected in all patients. In the treatment, PEX was applied to all patients. The time to start PEX after admission to the hospital was 24 (12-24) hours. While 16 (57.1%) of the patients did not show resistance, 12 (42.9%) patients had resistance. In case of resistance, 4 doses of 375 mg/m²/week rituximab treatment were given to 10 (83.3%) of the patients. As a result of the evaluation made between 12 refractory patients (42.9%) and 16 non-refractory patients (57.7%), a significant difference was found between total bilirubin (p=0.019) and direct bilirubin (p=0.031) values at the time of diagnosis. As a result of the evaluation between 7 mortal patients (22.6%) and 24 non-mortal patients (77.4%), a difference was found in terms of age at the time of diagnosis (p=0.034). In conclusion, TTP is seen more frequently in women than in men, and MAHA thrombocytopenia is an indispensable finding in the diagnosis, and comprehensive analysis of the data is required for diagnosis. The plasma ADİSİntegrin and Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS-13) activity test is helpful in confirming the diagnosis. PEX is the basis of TTP treatment.

Keywords: Thrombotic thrombocytopenic purpura, therapeutic plasma exchange, hemolysis

ORCID ID of the authors: S.M. [0000-0001-7126-2436](https://orcid.org/0000-0001-7126-2436), HUT. [0000-0002-4434-4580](https://orcid.org/0000-0002-4434-4580), NA. [0000-0003-0510-4733](https://orcid.org/0000-0003-0510-4733), EG. [0000-0001-7455-2949](https://orcid.org/0000-0001-7455-2949)

Received 20.08.2023

Accepted 15.02.2024

Online published 22.02.2024

Correspondence: Selin MEŞELİ – Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

e-mail : selinmeseli@hotmail.com

1. Giriş

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) trombotik mikroanjiyopati (TMA) grubunda sınıflanan, nadir görülen (yaklaşık milyonda 2-6), hemen tanınıp tedavi edilmezse mortalitesi çok yüksek olan bir klinik tablodur (1). İlk kez 1925'te Eli Moscovitz tarafından "terminal arteriollerin ve kılcal damarların hiyalin trombozlu akut ateşli pleiokromik anemisi" olarak tanımlanmıştır (2).

TTP'nin klasik pentadı mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) trombositopeni, değişken derecede nörolojik bozukluklar, ateş ve böbrek yetmezliğidir. Hastaların %35'inden fazlasında başlangıçta nörolojik semptomlar bulunmamaktadır; ateş ve böbrek fonksiyon bozukluğu vakaların sadece küçük bir kısmında mevcuttur. Bu sebeple tanı MAHA varlığı (periferik kan yaymasında şistositler ile) ve trombositopeni varlığı ile konulabilir (3). Tanıda MAHA ve trombositopeni birlikteliği en önemli kriterlerdir; bu iki bulgunun olduğu her hasta aksi ispat edilene kadar TTP olarak kabul edilmelidir (1). MAHA, intravasküler olarak eritrositlerin parçalanmasından kaynaklanan periferik kan yaymasında şistosit (fragmente eritrosit) olarak isimlendirilen hücreler ve immün olmayan hemoliz (yani Coombs-negatif hemoliz) ile karakterize bir tanımlamadır (4). TTP'de periferik kan yayması tetkikinde eritrositlerin ortalama % 8'inde (%1-18 arası) eritrosit fragmentasyonuna rastlanır; %1'in üzeri tanıyı düşündürmelidir. Hemolizin laboratuvar bulguları serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve indirekt bilirubin yüksekliği, yüksek retikülosit sayısı ve düşük haptoglobindir (1).

Von Willebrand Faktör (vWF) ve fonksiyonlarını düzenleyen ADİSİntegrin ve Metalloproteaz with a Thrombo Spondin tip 1 motif üye-13 (ADAMTS-13), TTP patogenezinin anahtar molekülleridir. TTP, klinik olarak ADAMTS-13 proteazının ciddi derecede eksik aktivitesinden (aktivite seviyesi < % 10) kaynaklanır (5). ADAMTS-13 eksikliğinin iki ana nedeni; proteini kodlayan gendeki mutasyonlar (konjenital TTP) ve edinsel olarak enzimatik aktiviteyi bloke eden anti-ADAMTS-13 otoantikörlerinin gelişmesi (immün TTP)

olarak özetlenebilir. Şiddetli ADAMTS-13 eksikliğinin başlıca nedeni bir otoantikordur ve esas değişiklikler primer olarak damar endotelinde bulunmaktadır (6,7).

İmmün TTP (iTTP) tedavisinde amaç, kanda eksik olan ADAMTS-13 enzimini yerine koymak, eğer etyolojik neden ADAMTS-13 aktivitesini bloke eden antikörler ise bu antikörleri uzaklaştırmak veya etkisiz hale getirmek, bu süreçte hastanın organ bozukluklarına bağlı ortaya çıkan belirti ve bulgularını tedavi etmektir. Tedavide plazma değişimi, kortikosteroidler, rituksimab kullanılmakta ve son yıllarda kaplasizumab tedavi kombinasyonunda yer almaktadır (1). TTP, relapslarla karakterizedir. Relaps oranı ilk 1-2 yılda daha yüksek olmakla birlikte tüm olgularda %40 oranında görülmektedir. Relapsta prognoz ve şiddet ilk ataktan farklı olabilir. Relaps ve/veya dirençli olgularda 3 günlük pulse steroid, diğer immüsupresiflerin (siklofosamid, vinkristin, siklosporin vb.) tedaviye eklenmesi, splenektomi veya rituksimab tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Uygun tedaviler ile %90'a varan sağkalım oranları mevcuttur (2,5).

Çalışmamızın amacı yılda milyonda 3,7 ile 11 arasında yeni vakanın görüldüğü TTP hastalığına ait gerçek yaşam verilerine ulaşarak sonuçları tespit ederek literatürdeki az sayıdaki gerçek yaşam verilerine ait çalışmalar ile karşılaştırarak literatüre katkı sağlamaktır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD 'da 1.Ocak 2008-1.Ocak.2023 tarihleri arasında 18 yaş ve üzerinde iken iTTP tanısı konulup dosya bilgilerine ulaşılan hastalar alınmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, özgeçmiş, başvuru şikayetleri, hastaneye başvuru süreleri, başvurudan sonra tedaviye başlangıç zamanları, tanı anındaki laboratuvar sonuçları, aldıkları tedaviler, relaps/direnç durumları, exitus olanların ölüm tarihi ve sebeplerine yönelik bilgileri hasta dosyaları ve hastane bilgi kayıt sisteminden

temin edildi. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'undan 09.03.2021-07 numaralı onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS for Windows 21.0, kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanıldı. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerin analizinde bağımsız örneklerde t testi (Independent samples t test), normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi (Repeated measures ANOVA) ve Friedman testi (çoklu karşılaştırmalarda ise DUNN testi) kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde ki-kare analizlerinden (Pearson, Yates', Fisher exact tests) yararlanıldı. Ortalama yaşam süresinin belirlenmesinde Kaplan Meier analizi yapıldı. Nicel veriler mean±SD, Median (Q1- Q3) olarak, nitel veriler sayı (%) olarak özetlendi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.Bulgular

iTTP ile kliniğimizde takip edilen 31 hastanın 7'si erkek (%22,6) idi. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 45,13 ±19,07 (16-83) yıl idi. Tüm hastaların 4'ünde (%12,9) diyabet mellitus (DM), 7'sinde (%22,6) hipertansiyon (HT), 2'sinde (%6,5) koroner arter hastalığı (KAH), 1'inde (%3,2) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) komorbidite olarak saptandı. Hastaların tanı anındaki hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların tümünün periferik yaymasında hemoliz bulguları mevcuttu. Hastaların tanı anındaki direkt coombs testleri incelendiğinde 28'nin (%90,3) test sonucu negatif, 3'nün (%9,7) pozitif olduğu görüldü. Tanı anında 23 hastanın haptoglobulin sonucuna ulaşılmış olup 13'nün (%56,5) sonucunun düşük, 10'nun (%43,5) normal olduğu görüldü. 11 hastanın tanı anındaki tümör belirteçlerine ulaşılmış olup 11'nin (%100) normal aralıkta olduğu görüldü. Viral belirteçler incelendiğinde hastaların HbsAg, HIV ½ antikor p-24 ve anti-HCV sonuçlarının negatif olduğu görüldü.

Tablo 1. Hastaların Tanı Anındaki Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Bulguları

Parametre	n	Ort±SS(min-max)/medyan(Q1-Q3)
Hemoglobin (Hgb) gr/dl	31	8,19±1,60 (5,1-10,7)
Hematokrit (Htc) %	31	23,94±4,45 (15,2-31,1)
Eritrosit sayısı (RBC)X 10 ⁶ / mm ³	31	2,72±0,66 (1,3-3,86)
Ortalama eritrosit hacmi(MCV)(fl)	31	86,5 (83,3-92,6)
Lökosit /mm ³	31	9300 (6800-11560)
Absolü nötrofil sayısı /mm ³	31	6050 (4000-8420)
Absolü lenfosit sayısı /mm ³	31	1650(1320-2000)
Trombosit sayısı /mm ³	31	13000 (7000-17000)
Ortalama trombosit hacmi (MPV)(fl)	17	9,02±1,70 (6,1-11,9)
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)	27	64,25±37,96 (6-140)
Protrombin zamanı (PT) (sn)	31	12,52±0,95 (11-15)
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) (sn)	31	27,7 (24,8-31,4)
INR(Uluslararası Düzeltme Oranı)	31	1,07±0,07 (0,93-1,30)
Fibrinojen (mg/dl)	30	353 (264,2-416,75)
D-dimer (mg/L)	29	2,45 (0,67-10,95)
B12 vitamini (pg/ml)	24	297,5 (199-428,5)
Folat (ng/ml)	24	9,43 (7,34-20)
Ferritin (ng/ml)	23	541 (224-1225)
Retikülosit (%)	25	3,87±1,64 (1,02-7,4)
Kan üre azotu (BUN) (mg/dl)	31	28,8 (16-44,9)
Kreatinin (Cr) (mg/dl)	31	0,96 (0,8-1,16)
Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)	31	1146 (797-1918)
Total bilirubin (mg/dl)	31	2,53 (1,71-3,96)
Direkt bilirubin (mg/dl)	31	0,7 (0,5-1,2)
Albumin (g/dl)	31	4,03±0,77 (2,39-5,6)
Kalsiyum(mg/dl)	31	8,6 (8,3-9,19)
Aspartataminotransferaz(AST) (U/L)	31	44 (24-61)

Alanin aminotransferaz (ALT) (U/L)	31	23 (16-32)
Alkalen fosfotaz (ALP) (U/L)	29	71 (57,5-98,5)
Tiroid stimulan hormon(TSH)(uIU/ml)	19	2,53 (1,75-3,59)
Serbest T4 (ng/dl)	17	1,24±0,21 (0,79-1,61)
Serbest T3 (ng/dl)	13	2,51±0,55(1,61-3,59)
C-reaktif protein (CRP) (mg/L)	28	11,2 (1,85-51,6)

***Normal dağılımlı değerler Ort±SS(minmax), Normal dağılım göstermeyen değerler medyan(Q1-Q3)*

Hastaların tanı anındaki görüntülemeleri incelenmiş olup, 23 hastanın serebral BT görüntülenmesine ulaşıldı. 21'inde (%91,3) patoloji görülmüdü. 2'sinde (%8,7) patoloji görüldü. 1 hastada sağ paryetal bölgede hipodens dansite değişikliği 1 hastada frontal kemikte kalsifikasyon ve meningiomatozis mevcuttu. 7 hastanın boyun BT'sine ulaşıldı. 7'sinin de (%100) boyun BT görüntülenmesinde patoloji tespit edilmedi. 13 hastanın toraks BT'sine ulaşıldı. 6'sında (%46,2) patoloji tespit edilmezken, 7'sinde (%53,8) patoloji görüldü. 3 hastada plevral effüzyon, 2 hastada mediastinal lenfadenopati (LAP), 1 hastada plevral tabanlı nodüler lezyon, 1 hastada her iki akciğerde nonspesifik nodüler lezyonlar mevcuttu. 17 hastanın abdominopelvik BT'sine ulaşıldı. 13'ünde (%76,5) patoloji tespit edilmedi.

4'ünde (%23,5) patoloji görüldü. 1 hastada retrokrural alan ve sağ inguinal bölgede atipik lenf nodu, 1 hastada bilateral sürrenal adenom, 1 hastada iliak LAP, 1 hastada adneksiyal kitle-kist mevcuttu.

17 hastanın kemik iliği biyopsi yapılmıştı. Bunların 12'sinde (%70,6) patoloji tespit edilmedi. 5'inde (%29,4) patoloji görüldü. 1'inde granülositer seri hücrelerinde artış, 2'sinde myelodisplastik değişiklikler, 1'inde grade 2 retikülin fibrozis, 1 hastada eritroid seride hiperplazi kromatinde gevşeme ve nüvede düzensizlik mevcuttu.

2015 yılından itibaren rutin ADAMTS-13 bakılabildiği için 15 hastanın sonucuna ulaşılabildi. Bu hastalara ait veriler tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların Tanı Anındaki ADAMTS13 Sonuçlarının Özellikleri

	N	Medyan(Q1-Q3)
ADAMTS-13 antijeni IU/mL	15	0,05(0,02-0,09)
ADAMTS-13 aktivitesi %*	15	0,2 (0,2-0,52)
ADAMTS-13 antikor U/mL	15	73 (29,48-90)

**ADAMTS-13 aktivite seviyesi < % 10 anlamlıdır.*

31 hastanın tanı anındaki plasmic skorlamasına ait veriler tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Tanı Anındaki Plasmic Skorlaması

Puan	N	%
3	2	6,5
4	4	12,9
5	5	16,1
6	18	58,1
7	2	6,5

31 hastanın semptomların başlangıcından ne kadar süre sonra hastaneye başvurduğu incelenmiş olup medyanı 72 (24-168) saat

olduğu saptandı. Hastaların tanı anındaki TTP pentadı bulguları değerlendirildi. TTP pentadına ait veriler tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Tanı Anındaki TTP Pentad Bulguları

	N	%
MAHA	31	100
Trombositopeni	31	100
Ateş	10	32,3
Nörolojik bulgu	27	87,1
Böbrek yetmezliği	11	35,5

31 hastanın etyolojik incelemesinde 21'i (%67,7) primer iTTP, 10'u (%32,3) sekonder iTTP idi. Sekonder iTTP vakalarının 3'ünün (%30) sistemik lupus eritematozus (SLE), 2'sinin (%20) gebelik, 4'ünün (%40) malignite, 1'i (%10) skleroderma nedeni olduğu tespit edildi. Malignite vakalarının 3'ünün (%75) myelodisplastik sendrom (MDS), 1'inin (%25) kaposi sarkomu olduğu tespit edildi.

Hastaneye başvurudan sonra PD'ye başlama süresi medyanı 24 (12-24) saat idi. PD için kullanılan venöz katater bölgesi 15'inde (%48,4) juguler, 16'sında (%51,6) femoral bölge olarak saptandı. PD sırasında 31 hastanın 14'ünde (%45,2) taze donmuş plazma (TDP), 17'sinde (%54,8) TDP+albümin kullanıldı. PD sırasında kullanılan TDP miktarı ortalaması 3500 (2000,4000) ml olarak tespit edildi. Ortalama PD seans sayısı 22,35±12,73 (1-65) idi. PD sırasında hastaların 27'sinde (%87,1) komplikasyon görülmedi. 4'ünde (%12,9) komplikasyon görüldü. Komplikasyon görülen hastaların 3'ünde (%75) alerjik cilt reaksiyonu, 1'inde (%25) hipotansiyon gelişti. PD'ye yanıt süresi medyanı 9 (5-27) gün olarak saptandı.

31 hastanın 2'sinde (%6,5) tedavide steroid kullanılmazken, 29'unda (%93,5) steroid kullanıldı. Steroid başlanan hastaların 20'sine (%69) 1 mg /kg /gün, 6'sına (%20,7) 100 mg/gün, 1'ine (%3,4) 250 mg/gün, 2'sine (%6,9) 1 gram/gün dozunda steroid tedavisi başlandı. Hastaların 16'sında (%51,6) direnç görülmezken 12'sinde (%42,9) direnç mevcuttu. Direnç durumunda hastaların 8'ine (%66,7) 4 doz 375 mg/m² rituksimab tedavisi, 1'ine (%8,3) 4 doz 375 mg/m² rituksimab+ 1 gram/gün steroid, 1'ine (%8,3) 4 doz 375 mg/m² rituksimab+ 1 gram/gün steroid+2 mg vinkristin, 1'ine (%8,3) 20 gram/gün intravenömmünoglobulin (IVIG), 1'ine

(%8,3) 80 gr/gün IVIG tedavisi verildi. Dirençli hastaların 12'sinde (%100) direnç tedavisine yanıt alındı. Hastaların 18'inde (%64,3) relaps görülmedi. 10'unda (%35,7) relaps görüldü. Relaps görülen hastaların 1'inde (%10) 1 ay sonra, 2'sinde (%20) 2 ay sonra, 1'inde (%10) 3 ay sonra, 2'sinde (%20) 7 ay sonra, 1'inde (%10) 15 ay sonra, 1'inde (%10) 17 ay sonra, 1'inde (%10) 30 ay sonra, 1'inde (%10) ise 48 ay sonra relaps görüldü. Relaps hastalarının 8'ine (%80) tedavide PD+steroid, 1'ine (%10) rituksimab+steroid, 1'ine (%10) rituksimab+PD+steroid tedavisi verildi. Relaps tedavisine hastaların 9'unda (%90) yanıt alınırken 1'inde (%10) yanıt alınmadı.

Hastaların 7'sinde (%22,6) tromboz tespit edildi. 1'inde (%14,2) pulmoner tromboemboli, 1'inde (%14,2) derin ven trombozu (DVT), 1'inde (%14,2) transvers sinüs trombozu, 4'ünde (%57,4) intrakranial tromboz mevcuttu. Hastaların 10'unda (%32,3) antiagregan tedavi verilmediği, 21'inde (%67,7) antiagregan tedavi verildiği görüldü. Antiagregan verilen hastaların 21'inde (%100) asetilsalisilikasit 1x100 mg/gün tedavisi verildiği tespit edildi. 24 hastada (%77,4) antikoagülan kullanımı görülmez iken 7'sinde (%22,6) antikoagülan tedavi verildi. Antikoagülan verilen hastaların 5'inde (%71,6) 1x0,6 ml düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), 1'inde (%14,2) 2x0,6 ml DMAH, 1'inde (%14,2) varfarin, tedavisi verildi. Hastaların 11'ine (%35,4) trombosit transfüzyonu verildiği, 20'sine (%64,6) trombosit transfüzyonu verilmediği görüldü. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların 6'sına (%54,6) başvurdıkları dış merkezde trombositopeni saptanması ve TTP dışında farklı ön tanımlar nedeni, 3'üne (%27,2) kanama, 2'sine (%18,2) girişimsel işlem nedeni transfüzyon yapıldığı görüldü. Hastaların 24'üne (%77,4) eritrosit

süspansiyonu replasmanının yapıldığı 7'sine (%22,6) yapılmadığı görüldü. Hastaların 28'ine (%90,3) TDP transfüzyonu yapılmadığı 3'üne (%9,6) TDP transfüzyonu yapıldığı tespit edildi. Hastanede yatış süresi ortalaması $29,42 \pm 17,3$ (1-79) gün idi. Hastaların 10'unun (%32,3) yoğun bakım yatışı mevcuttu. Hastaların 7'sinde (%22,6) mortalite görüldü. Mortalite nedeni saptanan 5 hastadan 1 hastada (%20) pnömoni, 3'ünde (%60) solunumu sıkıntısı, 1'inde (%20) sepsis tespit edildi. Genel sağ kalım süresi araştırılan zaman aralığında $135,6 \pm 14$ (108-163) ay idi. Hastaların 11'i (%36,7) hastaneye erken başvuru, 19'u (%63,3) ise geç başvuru olarak değerlendirildi.

Refrakter 12 hasta (%42,9) ile non-refrakter 16 hasta (%57,7) arasında yapılan değerlendirme sonucunda yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, nörolojik tutulum, renal tutulum, ateş, tanı anındaki hemoglobin, platelet, kreatinin, LDH, d-dimer ve tanı anındaki ADAMTS-13 düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$). Yine aynı iki grup

arasındaki değerlendirme sonucunda tanı anındaki total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).

Mortal 7 hasta (%22,6) ile mortal seyretmeyen 24 hasta (%77,4) arasındaki değerlendirme sonucunda cinsiyet, tanı anındaki hemoglobin, lökosit, platelet, BUN, kreatinin, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, d-dimer değerleri ile nörolojik bulgu, renal yetmezlik, ateş, klasik pentad varlığı ve tromboz varlığı açısından fark saptanmadı ($p > 0,05$). Yine aynı iki grup arasındaki değerlendirme sonucunda tanı anındaki yaş açısından fark saptandı ($p < 0,05$). Tablo 5'te mortal olan grup ile olmayan grup arasındaki ölçülebilir değerlerin sayısal verileri mevcuttur.

Çalışmamızda relaps izlenen 10 hasta ile mortalite arasında ilişki değerlendirildiğinde fark saptanmadı ($p > 0,05$). 12 dirençli seyir gösteren hasta ile mortalite arasındaki değerlendirme sonucunda anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 5. Mortal Seyreden ve Yaşayan Grup Arasındaki Ölçülebilir Değişkenlerin Değerlendirilmesi

Ölçülebilir Değişkenler	Yaşayan grup (n:24)	Mortal grup (n:7)	P değeri
Yaş (yıl)	$41,25 \pm 18,6$	$58,43 \pm 14,75$	0,034
Hemoglobin (Hgb) gr/dl	$8,01 \pm 1,6$ (5,10-10,7)	$8,81 \pm 1,30$ (7,3-10,1)	0,25
Lökosit /mm ³	8620 (6350-11040)	10540 (9300-17600)	0,13
Trombosit /mm ³	13000(7000-16500)	17000(10000-30000)	0,16
Kan üre azotu (BUN) (mg/dl)	26,2 (15,2-38,2)	36 (34,3-60,7)	0,10
Kreatinin (Cr) (mg/dl)	0,92 (0,79-1,1)	1,09 (0,8-2,2)	0,25
Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)	1177 (80,2-1960)	1146 (685-1918)	0,94
Total bilirubin (mg/dl)	2,52 (1,55-4,45)	2,67 (1,71-3,96)	0,81
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,68 (0,50-0,94)	1,2 (0,5-1,44)	0,32
Aspartataminotransferaz(AST)(U/L)	42 (29,75-61)	55 (19-87)	0,83
Alanin aminotransferaz (ALT) (U/L)	21,5 (16,25-33,25)	23 (9-32)	0,88
Alkalen fosfotaz (ALP) (U/L)	74,5 (55,25-94,25)	70 (57-140)	0,72
D-dimer (mg/L)	1,88 (0,63-3,48)	11,27 (0,98-17,6)	0,09

****Normal dağılımlı değerler Ort $\pm$ SS(min-max), Normal dağılım göstermeyen değerler medyan(Q1-Q3)**

4.Tartışma

TTP, TMA grubunda sınıflanan, nadir görülen (yaklaşık milyonda 2-6), hemen tanınıp tedavi edilmezse mortalitesi çok yüksek olan bir klinik tablodur (1). Literatür verileri incelendiğinde TTP kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmekte (K:E =3:2) olup en sık başlangıç yaşı 3. veya 4. dekattadır (8). iTTP tanısı için medyan yaş geniş bir aralıkta

olup medyan yaş 30-49'dur (9-11). Çalışmamızdaki demografik özellikler literatür ile benzer olup 31 hastanın 7'si erkek (%22,6) 24'ü kadın (%77,4) idi ve tanı anındaki ortalama yaş $45,13 \pm 19,07$ (16-83) yıl idi.

TTP tipik olarak trombositopeni, MAHA, nörolojik tutulum, böbrek fonksiyon

bozukluğu ve ateşten oluşan bir klinik pentad ile karakterizedir (12). Klasik pentad hastalığın tipik sunumu olmasına rağmen ne sensitif ne de spesifiktir. Hastaların çoğu beş klinik özelliğin tümü olmadan başvurmaktadır (10). TTP'nin klinik bulguları literatür verileri ışığında incelendiğinde TTP tanısı konulan hastaların %100'de trombositopeni ve MAHA, %39-80'ninde nörolojik bulgular, %10-72'sinde ateş, %10-75'inde böbrek tutulumu, %7'sinde ise klasik pentad varlığı olduğu görülmektedir (13). Çalışmamızda hastalarımızın tamamında MAHA ve trombositopeni mevcuttu. Ateş %32,3, nörolojik bulgular %87,1, böbrek tutulumu %35,5, klasik pentad %2,6 oranında görüldü. Çalışmamızda elde edilen TTP klinik bulguların sonuçlarının literatür verileri ile korele olduğu görüldü. Ayrıca tanı anında klasik pentad varlığının nadir olduğunu çalışmamız da doğrulamış olup MAHA ve trombositopeni varlığında TTP'nin ön tanılarımız arasına muhakkak alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

TTP'de şiddetli trombositopeni yaygındır. Ortalama trombosit sayısı 10000-17000/mm³tür (13). TTP'li 78 hastadan oluşan Oklahoma serisinde başvuru anında ortalama trombosit sayısının 10.000/mm³ olduğu görülmüştür (14). Çalışmamızda başvuru anındaki trombosit medyan değeri 13000 (7000-17000)/mm³ bulundu. Çalışmamızda başvuru anında bulunan trombosit değerleri literatür ile benzerlik göstermekte olup trombosit sayısı >10000/mm³ olduğu durumlarda da TTP olabileceği akılda tutulmalıdır.

TTP'de tanı anında hemoglobin değeri değişken olabilir ancak genellikle 8 gr/dl'nin altındadır. MAHA'nın diğer laboratuvar parametreleri olan LDH yüksekliği, indirekt bilirubin yüksekliği, haptogloblin düşüklüğü ve retikülosit yüksekliği eşlik etmektedir. Bazı ilişkili otoimmün durumlar (SLE gibi) dışında eritrosit coombs testi negatiftir. Standart pıhtılaşma parametreleri genellikle normaldir (15). Çalışmamızda tanı anında hemoglobin ortalaması 8,19±1,60 (5,1-10,7)gr/dl olarak bulunmuş olup, literatür ile benzer düzeyde sonuç elde edildi. Estrada ve ark. tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre tanı anındaki

LDH medyan değeri 1319 (299-5678) U/L, retikülosit medyan değeri %12,4 (3,6-28,4), total bilirubin 3,18 (1,2-9,8) mg/dL, indirekt bilirubin 2,3 (1-8,6) mg/dL olarak bulunmuş olup (16), çalışmamızda LDH medyan değeri 1146 (797-1918) U/L, total bilirubin medyanı 2,53 (1,71-3,96) mg/dl, direkt bilirubin medyanı 0,7 (0,5-1,2) mg/dl, retikülosit ortalaması % 3,87±1,64 (1,02-7,4) idi ve literatüre ile benzer şekilde hemolizin biyokimyasal parametrelerini yansıtmaktaydı.

Plazma ADAMTS-13 aktivitesinin ölçümü, TTP'nin diğer trombotik mikroanjiyopatilerden ayırt edilmesi için kullanılan en önemli testtir. Ancak bu testler %100 hassas ve spesifik değildir. ADAMT-13 test sonuçları yonteme bağlıdır. Bu nedenle normal ya da orta derecede azalmış plazma ADAMTS-13 aktivitesi TTP'yi tamamen dışlamaz (17). Çeneli ve ark. tarafından yapılan 19 vakadan oluşan retrospektif çalışmada ADAMTS-13 aktivitesi medyanı % 1,09 (0-8), ADAMTS-13 inhibitör medyanı 45,9 (4,4-90) U/mL olarak bulunmuştur (18). Çalıştığımız merkezde ADAMTS-13 2015'ten sonra bakılabildiği için, çalışmamızda yer alan hastalardan 15 hastanın sonucuna ulaşıldı. Tetkik edilen tüm hastaların ADAMTS-13 aktivitesi <%5 idi ve antikor testleri pozitif bulundu. ADAMTS-13 aktivitesi medyan değeri %0,2 (0,2-0,5), ADAMTS-13 antikor medyan değeri 73 (29,48-90) U/mL idi. Böylelikle tetkik edilebilen hastalarımızın TTP tanısı doğrulanmış olup ve tümünün iTTP olduğu görülmüştür. 2015 yılından sonra uzmanlaşmış laboratuvarlarda ADAMTS-13 aktivite ve inhibitör testlerinin çalışılması tanı sürecinde hekimlere yardımcı olan bir tetkik olup, hastaların gereksiz veya etkisiz tedavilere maruz kalmasının da önüne geçmiştir.

TTP, doğuştan veya edinilmiş olabilir. Edinilmiş formun %50'si idiyopatik olmakla birlikte otoimmün hastalıklar, gebelik, kemik iliği transplantasyonu, malignite, ilaçlar (siklosporin-A, antineoplastik ajanlar, tiklopidin), pankreatit, HIV ve diğer enfeksiyon hastalıklarına ikincil TTP olarak da prezente olabilir (19). Korkmaz ve ark.'nın yaptığı 163 vakadan oluşan retrospektif çalışmada hastaların 140'ının (%85,9) primer iTTP, 23'ünün (%14,1) sekonder iTTP olduğu

saptanmıştır. Çalışmada malignitesi olan hastalarda PD yanıtı kötü bulunmuş ve mortalite oranı %71,4 olarak tespit edilmiştir (20). Çalışmamıza sadece iTTP'li hastalar alınmış olup hastalarımızın 21'i (%67,7) primer iTTP, 10'u (%32,3) sekonder iTTP idi. Sekonder iTTP vakalarının 3'ü (%30) SLE, 2'si (%20) gebelik, 4'ü (%40) malignite, 1'i (%10) skleroderma nedeni idi. TTP nadir görülen bir hastalık olup sekonder iTTP vakaları tüm vakaların azınlık kısmını oluşturmaktadır. Bu nedenle literatürde sekonder iTTP yönetimi, prognozu hakkında az sayıda bilgi bulunmaktadır. TTP aydınlatılması ve üzerine çalışılması gereken bir konu olarak önemini korumaktadır. Çalışmamızda da sekonder iTTP verisinin azlığı nedeniyle bu değerlendirmeler yapılamamıştır.

TTP tedavisinin başarısında tanıyı hızla koymak ve tedaviye en kısa sürede başlamak en önemli unsurdur. Bu anlamda çalışmamızda ve yapılan diğer araştırmalarda semptomlar ortaya çıktıktan sonra hastaneye ilk başvuruya kadar geçen süre incelenmiştir. Estrada ve ark. tarafından yapılan 30 vakadan oluşan çalışmada semptomların başlangıcından hastaneye yatışa kadar geçen süre 1,5 gün olarak saptanmıştır. Hastaların %50'si semptomların ortaya çıkmasından sonraki ilk 48 saat içerisinde hastaneye başvururken, diğer %50'si 48 saatten sonra başvurmuş ve geç başvuru olarak değerlendirilmiştir (16). Çalışmamızda hastaların semptomlarının başlangıcından sonra hastaneye başvurma süresi medyan 72 (24-168) saat olarak saptandı. Hastaların 11'i (%36,7) hastaneye erken başvuru (semptom başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde), 19'u (%63,3) geç başvuru olarak değerlendirildi. Erken başvurusu olan hastalarda daha ciddi semptomlar (konfüzyon, bilinç bulanıklığı, fokal nörolojik defisit gibi) görülmüştür. Başvuru süresinde uzamaya katkıda bulunan sebepler arasında TTP başlangıç semptomları arasında non-spesifik (halsizlik, baş ağrısı gibi) bulgular olması veya farklı merkezlerde TTP'den şüphelenilmemesi sayılabilir.

PD, TTP tedavisinin temelidir. TTP'nin olası klinik tanısı ve/veya ileri derecede eksik ADAMTS-13 aktivitesine dayalı olarak

doğrulanmış bir tanısı olan tüm hastalar, trombosit sayıları düzeline veya alternatif bir tanı konulana kadar PD ile tedavi edilmektedir (21). Literatürde her PD için önerilen replasman dozu 1-1,5x plazma hacmidir (22). Sagheer ve ark. tarafından yapılan çalışmada semptomlar geliştikten sonra PD başlanana kadar geçen medyan süre 1 (12 saat-7 gün) gün iken, tanı konulur konulmaz tüm hastalara PD başlanmıştır. Değiştirilen ortalama plazma hacmi 1882 ± 451 (1000-3000) ml olarak tespit edilmiş olup gerçekleştirilen PD seans sayısı medyan 9 (1-34) olarak saptanmıştır. PD sırasında 25 hastanın sadece 1'inde kriyosüpernatant kullanılırken, 24 hastada TDP kullanılmıştır (11). Patient ve ark. tarafından yapılan 10 vakalık çalışmada tüm hastalarda PD uygulanmış, ortalama seans sayısı 21 olarak bulunmuştur. Hastaneye başvuru sonrasında PD'ye başlama arasındaki medyan süre 4 (0-8) gün saptanmıştır (23). Çalışmamızda hastaneye başvurudan sonra PD'ye başlama süresi medyan 24 (12-24) saat idi. Tanı konulan tüm hastalarımıza PD tedavisi uygulandı. PD sırasında 31 hastanın 14'ünde (%45,2) TDP, 17'sinde (%54,8) TDP+albümin kullanıldı. PD sırasında kullanılan TDP miktarı medyanı 3500 (2000-4000) ml olarak tespit edildi. Ortalama PD seans sayısı $22,35 \pm 12,73$ (1-65) idi. Çalışmamızda PD esnasında değiştirilen plazma hacmi literatür ile benzerlik göstermektedir. Uygulanan seans sayılarının incelenen çalışmalara göre fazla olduğu görüldü. Çalışmamızda literatüre kıyasla hastaneye başvuru sonrasında PD'ye başlama süresi daha kısaydı. Merkezimizde TTP hakkında klinik tecrübenin yeterliliğinin, aferez makinelerinin ve ekibinin donanımının bu duruma katkı sağladığı düşünülmüştür.

PD sırasında plazma infüzyonu ile ilişkili komplikasyonlar %12 sıklıkta bildirilmiştir. Ürtiker ve kaşıntı en sık görülen yan etkilerdir. Yüksek hacimli plazma değişimi metabolik alkaloz ve hipokalsemiye neden olabilir. Kullanılan santral kateterler ile ilişkili enfeksiyonlar en geniş seride %22, kateter ilişkili trombozlar ise %12 sıklıkta bildirilmiştir (1,23). Çalışmamızda PD sırasında hastaların 4'ünde (%12,9) komplikasyon görülmüş olup, komplikasyon görülen hastaların 3'ünde (%75) alerjik cilt reaksiyonu, 1'inde (%25) hipotansiyon

gelişmiştir. Hiçbir hastamızda komplikasyona bağlı ölüm gerçekleşmemiştir. Çalışmamızda literatüre benzer oranda komplikasyon geliştiği saptanmıştır.

PD tedavisi TTP'nin esas tedavisini oluşturmakla beraber glukokortikoidler de tedavide önemli bir yere sahiptir. Steroidlerin kullanımına dair yetersiz kanıt olmasına rağmen TTP tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Steroidlerin dozu veya verilmiş şekli konusunda da fikir birliği yoktur (24). Altuntaş ve ark. tarafından yapılan çalışmada TTP'de yüksek doz steroid kullanımının PD ile karşılaştırıldığında tedaviye ek katkısı olmadığı göstermiştir (25). Korkmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise tek başına PD tedavisi uygulanan hastalar ile, PD+steroid tedavisinin hastaların yanıtları arasında fark bulunmamıştır (20). Zhou ve ark. tarafından yapılan 60 vakalık çalışmada ise 47 hastada steroid tedavisi verilmiştir (10). Çalışmamızda 31 hastanın 2'sinde (%6,5) tedavide steroid kullanılmazken, 29'unda (%93,5) steroid kullanılmıştır. Literatür verilerine göre birinci basamak tedavide glukokortikoid kullanımı tartışmalıyken yapılan çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da birinci basamak tedavide steroid kullanımı oranının yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol grubu olmaması nedeniyle steroid kullanımının PD tedavisine katkısı veya üstünlüğü açısından yorum yapılamamıştır.

Geçmiş yıllarda Rituksimab, konvansiyonel TTP tedavisine yetersiz yanıt veren relaps/refrakter hastalarda kullanılıyorken, günümüzde TTP tanısı doğrulanmış tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak uygulanabilmektedir (26). Rituksimabın tanı anında tek başına veya PD ile kombinasyon halinde kullanımının araştırıldığı çalışmalar arasında, PD tedavisine üstünlüğünün gösterildiği çalışmalar mevcuttur (27). Çalışmamızda 31 hastanın 12'sinde (%42,9) direnç görülmüş olup 9 hastaya tek başına rituksimab, 1 hastaya ise vinkristin ile kombinasyon şeklinde rituksimab tedavisi verilmiştir. Tüm hastalarımızda tedaviye yanıt alınmış olup, 10 hastada (%35,7) relaps görülmüştür. Relaps hastalarının 2'sinde rituksimab tedavisi verilmiş olup, hiçbir hastamıza başlangıç tedavisinde rituksimab

verilmemiştir. Retrospektif bir çalışma yapmamız nedeniyle çalışmamızda da refrakter/nüks hastalar dışında başlangıç tedavisinde rituksimab kullanılmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalar doğrultusunda, ilerleyen dönemlerde rituksimabın TTP tedavisinde daha sık kullanılacağı öngörülmektedir.

TTP'de şiddetli trombositopeni görülmesine rağmen hastalarda klinik kanama nadirdir. Ciddi bir kanama olmadıkça ve kanamaya neden olabilecek bir girişimsel işlem yapılmadığı sürece trombosit transfüzyonu önerilmemektedir (28). 54 hastanın klinik seyrinin izlendiği prospektif bir çalışmada ise TTP'de trombosit transfüzyonunun herhangi bir zararı gösterilememiştir (29). Sagheer ve ark. tarafından yapılan çalışmada 11 (%44) hastaya trombosit transfüzyonu yapılmış olduğu ancak trombosit transfüzyonlarını tamamının çalışmanın yürütüldüğü hastaneye başvuru öncesinde değerlendirildikleri dış merkezlerde gerçekleştiği saptanmıştır (11). Çalışmamızda hastaların 11'ine (%35,4) trombosit transfüzyonu verildiği görüldü. Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların 6'sına (%54,6) dış merkezde farklı ön tanımlar düşünüldüğünden mevcut trombositopeni nedeniyle, 3'üne (%27,2) aktif kanama varlığı, 2'sine (%18,2) girişimsel işlem nedeniyle transfüzyon yapıldığı belirlendi. Çalışmamızda, literatür göz önünde bulundurulduğunda TTP tanısının netleştirilemediği dönemde yapılan trombosit transfüzyonu miktarının fazla olduğu göze çarpmaktadır. TTP'den erken dönemde şüphelenmek gereksiz transfüzyonların ve olası komplikasyonların önlenmesinde en önemli adımdır.

TTP tanısının konulması, TTP'nin nadir bir hastalık olması, klinik belirtilerdeki değişkenlik ve klinik tablonun diğer TMA'larla örtüşmesi göz önüne alındığında klinisyenler için büyük bir zorluktur. Tanı koymada klinisyenlerin işini kolaylaştırabilmek adına oluşturulan klinik tahmin skorlama sistemleri geliştirilmiştir (30). Skorlamalar arasında, günlük pratiğe en uygun olan ve daha sık kullanılan PLASMIC skordur (1). İncelenen çalışmalarda skorlama sistemlerine ait veri bulunamamış olup çalışmamızda hastalarımızın tanı anındaki

PLASMIC skoru kaydedilmiştir. Hasta grubumuzun büyük çoğunluğunun skorlama puanı yüksek idi ve bu da bize PLASMIC skorun tanıda klinisyenlere yol gösterici olduğunu desteklemiştir.

TTP'nin mortalitesi dünya çapında %4-%14,8 oranında bildirilmiştir (27). Korkmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada mortalite oranı %14,7 şeklinde bulunmuştur. (20). Çalışmamızda 7 hastada (%22,6) mortalite saptanmış olup, mortalite oranı dünya çapında bildirilen oranın üzerindeydi. Mortal hastaların 1'inde (%20) pnömoni, 3'ünde (%60) solunumu sıkıntısı, 1'inde (%20) sepsis nedeni mortalite olduğu tespit edildi. Genel sağ kalım süresi $135,6 \pm 14$ (108-163) ay idi. Zhou ve ark. tarafından yapılan 60 vakalık çalışmada mortal olan grup ile mortal olmayan grup arasında yapılan değerlendirme sonucunda ölen grup yaşayan gruba göre yaşlı idi ve istatistiksel olarak da anlamlı fark saptanmıştır. Bu değerlendirme sonucunda yüksek LDH ve ALP değerleri ile düşük platelet değerlerinin mortalite ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (10). Çalışmamızda ise mortal seyreden 7 hasta (%22,6) ile mortal seyretmeyen 24 hasta (%77,4) arasındaki karşılaştırma sonucunda cinsiyet, tanı anındaki hemoglobin, lökosit, platelet, BUN, kreatinin, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, d-dimer

değerleri ile nörolojik bulgu, renal yetmezlik, ateş, klasik pentad varlığı, tromboz varlığı açısından fark saptanmazken, tanı anındaki yaş açısından fark saptandı. Zhou ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde yaşlı olan grupta mortalite oranı yüksek idi. Diğer parametrelerde fark bulunamamasının nedenlerinden birinin; çalışmada yer alan hasta sayısının azlığı nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın sınırlılıklarından birincisi retrospektif bir çalışma olmasıdır. İkincisi literatür ile kıyaslandığında görece hasta sayısının daha az olmasıdır. Bir diğeri ise 2015 yılı öncesi döneme ait ADMTS-13 çalışmadığı için 2015 öncesi TTP tanısı konulan hastalara ait ADMTS-13 test sonuçlarının olmayışıdır.

Sonuç olarak; TTP hızla tanı konulup tedaviye başlanması gereken hematolojik acil bir tablodur. MAHA ve trombositopenisi olan hasta grubuna aksi ispat edilene kadar TTP olarak yaklaşılmalıdır. Çalışmamızda da görüldüğü üzere tanıda skorlama sistemleri bizlere yardımcı olmaktadır. TTP'den şüphelenilen hastalarda ADAMTS-13 analizi yapılması unutulmamalı ve en kısa sürede PD tedavisine başlanmalıdır. TTP etyolojisi ile prognozu arasındaki ilişkiye ait veriler kısıtlı olup bu amaçla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. THD, Trombotik Trombositopenik Purpura Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Ağustos 2021
2. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al: Comparison of plasma exchange with plasma Infusion In the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med 1991; 325:393 -397.
3. Mannucci PM, Peyvandi F. TTP and ADAMTS13: When Is Testing Appropriate? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:121-6.
4. Brain Mc, Dacie Jv, Hourihane Do. Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis. Br J Haematol. 1962 Oct;8:358-74.
5. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy N Engl J Med 2014; 371:654.
6. Nguyen TC, Liu A, Liu L, et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. Haematologica. 2007 Jan;92(1):121-4.
7. Feldman JD, Mardiney MR, Unanue ER, et al. The vascular pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura. An immunohistochemical and ultrastructural study. Lab Invest 1966;15:927-946.
8. Shamseddine A, Chehal A, Usta I, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: report of four cases and literature review. J Clin Apher 2004;19:5-10.
9. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. Pediatr Blood Cancer. 2013 Oct;60(10):1676-82.
10. Zhou X, Ye X, Ren Y, et al. Diagnosis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in southeast China: a single center experience of 60

- cases. *Frontiers of Medicine*. 2016;10(4):430-6.
11. Sagheer S, Moiz B, Usman M, et al. Retrospective Review of 25 Cases of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Pakistan: Retrospective Review of TTP. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2012;16(1):97-103.
 12. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Clinical experience in 108 patients*. *N Eng J Med* 1991; 325:398.
 13. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Clinical importance of ADAMTS13 activity during remission in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2016 Oct 27;128(17):2175-2178.
 14. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017 Apr 6;1(10):590-600.
 15. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002 Aug 22;347(8):589-600.
 16. Bugarin-Estrada E, Gómez-De León A, López-García YK, et al. Clinical presentation in thrombotic thrombocytopenic purpura: Real-world data from two Mexican institutions. *J Clin Apher*. 2018;33(6):645-53.
 17. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015 Jun 18;125(25):3860-7.
 18. Çeneli O, Yılmaz S, Karaselek MA, et al. Outcome of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Patients: A Single-Center Experience. *Turk J Haematol*. 2019 Aug 2;36(3):214-215.
 19. McCrae KR, Sadler JE, Cines D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology: basic principles and practice*: part: VIII, CH:132. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. p. 2287-304.
 20. Korkmaz S, Keklik M, Sivgin S, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: A retrospective multicenter study. *Transfusion and Apheresis Science*. 2013;48(3):353-8.
 21. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2486-2495.
 22. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med*. 2014 Feb 5;5:15-23.
 23. Patient M, Fuseau P, Deligny C. Thrombotic thrombocytopenia purpura in Martinique: Retrospective study between 2008 and 2015. *Rev Med Interne*. 2017 Aug;38(8):508-512.
 24. Yang CW, Chen YC, Dunn P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: initial treatment with plasma exchange plus steroids and immunosuppressive agents for relapsing cases. *Renal Fail* 2003;25:21-30.
 25. Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2007 Feb;36(1):57-67.
 26. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2496-2502.
 27. Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008; 142(5): 819-826.
 28. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, et al. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality.. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1470-6.
 29. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, et al. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2009 May;49(5):873-87.
 30. Bentley MJ, Lehman CM, Blaylock RC, et al. The utility of patient characteristics in predicting severe ADAMTS13 deficiency and response to plasma exchange. *Transfusion*. 2010 Aug;50(8):1654-64

Etik bilgiler

Etik Kurul Onayı: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 07, Tarih: 09.03.2021)

Onam:

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

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı: Yapılan çalışmada, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: HÜT, SM, Tasarım: HÜT, SM, NA, EG, Veri Toplama: HÜT, SM, Veri İşleme: HÜT, SM, Analiz/Yorum: HÜT, SM, NA, EG, Literatür taraması: HÜT, SM, NA, EG, Yazma: HÜT, SM, Nihai Sonuç: HÜT, SM, NA, EG,

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

COVID-19 Awareness, Overview of Vaccines and Method of Medical Education Among Medical Faculty Students

Tıp Fakültesi Öğrencilerinde COVID-19 Farkındalığı, Aşılar Genel Bakış ve Tıp Eğitimi Yöntemi

¹Mehmet Karataş, ¹Sevinç Hepkarşı, ²Çağlanur Öztürk

¹Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Adiyaman University, Adiyaman, Türkiye

²Karasu State Hospital Emergency Clinic, Sakarya, Türkiye

Abstract: Background: Medical faculty students symbolize a significant part of the health-care society and are remarkable members of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic to response. This study aimed to evaluate various factors associated with COVID-19 awareness, vaccine and medical education during pandemic among medical faculty students via surveys.

Study design: We conducted a prospective cross-sectional survey study about mask, distance and hygiene awareness, COVID-19 vaccination and method of medical education with medical faculty students (MFS). A total of 322 medical faculty students answered the questionnaire forms. Questionnaire collected socio-demographic characteristics, COVID-19 Awareness, general willingness, attitude towards vaccination and attitude towards educational models. Total awareness score (79.53±27.45) was determined as high level of awareness among the participants. 4th grade MFS were found to be more sensitive to mask, hygiene and total score awareness than in the 2nd grade (p= 0.03, p=0.006). There was no statistically significant differences between educational grades in general willingness, attitude towards vaccination. It was determined that the medical students in the last 3 years wanted face-to-face education statistically more than the MFS in the first 3 years (p=0.00). The vast majority of the participants had a high level of knowledge about the COVID-19. Majority of the study population willingness to be vaccinated whereas some population are hesitant about vaccination. This information may be used in future immunization strategies to increase the vaccination rates and which educational methods to choose among this group of future medical professionals.

Keywords: COVID-19; Medical Faculty Students; Vaccines; COVID-19 Vaccines

Özet: Tıp fakültesi öğrencileri (TFÖ), toplumunun önemli bir bölümünü sembolize etmektedir ve Koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisine müdahalenin dikkate değer üyeleridir. Bu çalışma, TFÖ arasında COVID-19 farkındalığı, aşı ve pandemi sırasında tıp eğitimi ile ilişkili çeşitli faktörleri anketler aracılığıyla değerlendirmeyi amaçlamaktadır. TFÖ ile maske, mesafe ve hijyen farkındalığı, COVID-19 aşılması ve tıp eğitimi yöntemi hakkında prospektif kesitsel bir anket çalışması yapıldı. Toplam 322 tıp fakültesi öğrencisi anket formlarını yanıtladı. Ankette sosyo-demografik özellikler, COVID-19 farkındalığı, genel isteklilik, aşılama yönelim tutum ve eğitim modellerine yönelik tutum toplandı. Toplam farkındalık puanı (79.53±27.45) katılımcılar arasında yüksek farkındalık düzeyi olarak belirlenmiştir. 4. sınıf TFÖ' lerin maske, hijyen ve toplam puan farkındalığı konusunda 2. sınıflara göre daha duyarlı olduğu bulunmuştur (p= 0.03, p=0.006). Genel isteklilik ve aşılama yönelim tutum açısından eğitim kademeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Son 3 yıldaki TFÖ ilk 3 yıldaki TFÖ'lerine göre yüz yüze eğitimi istatistiksel olarak daha fazla istedikleri belirlendi (p=0.00). Katılımcıların büyük çoğunluğu COVID-19 hakkında yüksek düzeyde bilgi sahibidir. Çalışma nüfusunun çoğunluğu aşı olmaya istekliken, bazı nüfus aşılama konusunda tereddütlüdür. Bu bilgiler, aşılama oranlarını artırmak için gelecekteki bağışıklama stratejilerinde ve gelecekteki bu sağlık profesyonelleri grubu arasında hangi eğitim yöntemlerinin seçileceği konusunda kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; Tıp Fakültesi Öğrencileri; Aşılar; COVID-19 Aşıları

ORCID ID of the authors: SH. [0000-0001-6608-4508](https://orcid.org/0000-0001-6608-4508), MK. [0000-0001-8974-3414](https://orcid.org/0000-0001-8974-3414), ÇÖ. [0000-0002-2631-2921](https://orcid.org/0000-0002-2631-2921)

Received 20.02.2023

Accepted 20.02.2024

Online published 28.02.2024

Correspondence: Sevinç HEPKARŞI – Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Adiyaman University, Adiyaman, Türkiye

e-mail : sevinchepkarsi@gmail.com

1. Introduction

New type of coronavirus (SARS-COV2) is a infectious virus that causes respiratory tract infection and can be transmitted from person to person. SARS-COV2 first reported in the Wuhan region of China in early December 2019. It caused a pandemic in a short time and lead to a remarkable danger to the whole world. As of July 14, 2022, more than 559.5 million cases of COVID-19 infection and 6.3 million deaths have been reported worldwide [1]. Despite more than 3 years, humankind still suffers from COVID-19. In spite of more than 3 years, humankind still suffers from COVID-19.

The COVID-19 pandemic has caused deteriorations in almost all areas of life all over the world. After the first case was seen in Turkey, the Ministry of Health published safety procedures and issued a call for the observance of such measures with wearing face mask, distance and hygiene rules in order to protect against and reduce the spread of the virus, which spreads rapidly through transmission from person to person [2,3]. Previous studies show that public awareness is important in preventing the spread of infectious diseases [4,5]. However, it was seen that these measures alone were not enough to get rid of the pandemic. Therefore, vaccines thought to reduce severe illness and death were developed shortly after the pandemic.

Education, especially medical education, is one of the areas negatively affected by the pandemic. Medical schools were put on hold during the pandemic and many students stayed at home. During this period, there was a shift from traditional forms of classroom teaching to other forms such as e-learning and distance learning. The vaccination status of medical faculty students (MFS), which is particularly important in medical education, was one of the issues. It is known that the most beneficial method for the whole world to get rid of the negative effects of the pandemic is vaccination against COVID-19. It is feasible with vaccination on the return of medical education and medical faculty students to normal life [6].

Medical doctors are the professional group that plays the biggest role in taking social precautions against infectious diseases, controlling the spread of epidemics and developing new treatments for epidemics. In this context, it is extremely important to evaluate the approaches of today's MFS to the pandemic, their awareness of the pandemic, and to investigate their perspectives on vaccines, which is the only current treatment of the epidemic in terms of ensuring the continuity of public health. We are also curious about the success rate of distance and hybrid education models, which were introduced as a necessity during the epidemic, and how this will affect human health in the future.

The aim of this study is to measure the mask, distance and hygiene awareness of MFS in Turkey during the COVID-19 pandemic, to show the factors influencing their trends towards the COVID-19 vaccine, attitudes, motives for choice and to present their perspective on medical education during the pandemic period.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design, Population and Sampling

We conducted a prospective cross-sectional survey study on mask, distance and hygiene awareness, COVID-19 vaccination and method of medical education among Medical Faculty students in December 2022. The study population consisted of the medical faculty. The sample size was calculated using the G Power 3.1.9.2 program. Based on the significance level ($\alpha=.05$), power ($1-\beta=.95$) and effect size (0.35), the minimum number of samples required for this study was 322. Our study was designed based on this sample size. Inclusion criteria for students included willingness to volunteer for the study.

2.2 . Questionnaire Description

The questionnaire form was developed after a review of the existing literature. The questionnaire consists of three main parts. The data for the study were collected with this specification form, the COVID-19 Awareness

Scale (COVAS), and the overview of vaccines and method of medical education in the pandemic [7]. The questionnaire was prepared in the local language, Turkish. The dependent variables of the study were attitudes and knowledge of medical students about COVID-19 awareness, vaccination and management of university education.

2.3. COVID-19 Awareness Scale

The scale developed by T Büyükbesse and T Dikbas, was used in our study to measure the awareness of MFS about mask, distance and hygiene rules in the COVID-19 outbreak [7]. (Supplementary Materials: COVID-19 Awareness Scale). The scale is a 5-point Likert type consisting of 3 sub-dimensions: mask (3 items), distance (6 items), hygiene (12 items). Answers given were scored as strongly disagree (1), partially disagree (2), undecided (3), partially agree (4) and strongly agree (5). Interpreting the scores, 21-37.8 was considered as very low awareness, 37.81-54.81 low awareness, 54.82-71.4 moderate awareness, 71.41-88.2 high level of awareness and 88.21-105 very high level of awareness. From the sub-dimensions; the highest score that can be obtained for the mask is 15, for the distance is 30 and for the hygiene is 60. The high score that can be obtained from the sub-dimensions of the scale indicates that the level of awareness for that sub-dimension is high. The result of the reliability analysis of the scale shows that the alpha coefficient is 0.99. In the sub-dimensions, alpha values were calculated as 0.96 for the mask, 0.99 for the distance, and 0.98 for the hygiene. The Cronbach alpha coefficient was found to be 0.953 in the study.

2.4. Overview of Vaccines and Method of Medical Education in the Pandemic

As a data collection tool, a questionnaire developed by the researchers as a result of literature review, evaluating information and thoughts about vaccine, reasons for vaccination or not, COVID-19 vaccine type, and evaluating university education management during the pandemic was used. The survey (Supplementary Materials: Questionnaire) contained 5 questions (Q); Single-choice questions were presented as A-B-C-D-E where students were asked to select

one option. All question items investigated 3 areas: general willingness and knowledge towards vaccination (Q1), general attitude towards COVID-19 vaccination (Q2-5) and university education management during the pandemic (Q6). First, a group of medical experts provided feedback on the items of the survey, where it was modified as per their comments. Next, the modified draft of the survey went through pilot testing on 40 participants to provide feedback about the clearness and comprehensibility of the items of the survey.

3. Data Collection

Data for the study was collected face to face between September 2022 and October 2022. The research was done in cross-sectional type. The data collection forms were first applied to MFS who agreed to participate in the study via face to face.

3.1. Data Analysis

Statistical analysis was done using computer software, v.22 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA), and descriptive statistics were used for analyzing demographic data. The Kolmogorov-Smirnov test was used for determining the distribution pattern of the data. Independent and paired sample t-tests were used for the analysis of parametric variables based on the distribution pattern of the data. In comparison of more than two independent groups, One-Way ANOVA and LSD test for post-Hoc test were used for normal distributed continuous data. Correlation analysis was performed via Pearson's or Spearman's correlation analysis based on the distribution pattern of the data. A p value lower than 0.05 was considered as statistically significant.

3.2. Ethical approval, informed consent and permissions

The study was approved by institutional review board (Approval identification: 22-3/1) and the World Medical Association Declaration of Helsinki guidance was followed. The questionnaire was terminated for the participants who did not declare consent to participate in the study. In addition, permission was obtained from the scientific

research platform of the Turkish Ministry of Health.

4. Results

Total of 322 MFS included study. The mean age of the students were 20.43 ± 2.47 years. 154 (47.8%) of the participants were female and 168 (52.2%) were male. The arithmetic mean and standard deviation (SD) awareness scale total and of all subdimensions awareness scale of participants who were applied the

COVID-19 awareness scale were calculated (Figure 1). Total score (79.53 ± 27.45) was determined as high level of awareness among the participants. Mean of total score, mask score, distance score and hygiene score were found 79.53 ± 27.45 , 9.95 ± 3.99 , 18.34 ± 8.58 and 41.25 ± 14.87 respectively. When the total score, mask score, distance score and hygiene score were compared between the genders, no statistically significant difference was found ($p > 0.05$).

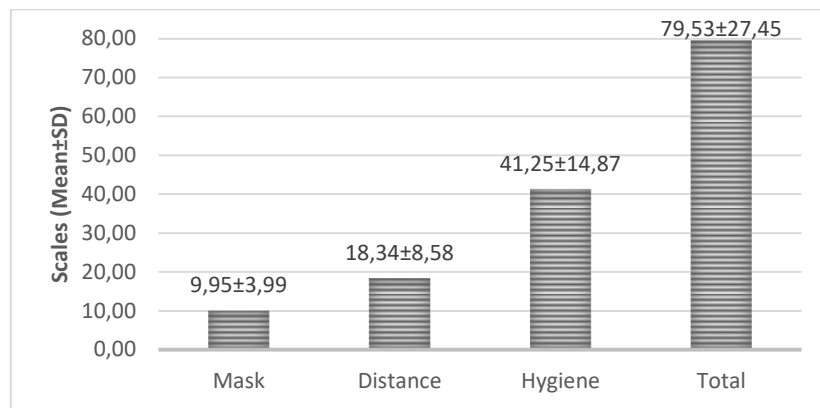


Figure 1. Mean scores of the scales

59 (18.32%) of the participants were 1st grade, 50 (15.52%) of the participants 2nd grade, 45 (13.97%) of the participants 3rd grade, 68 (21.11%) of the participants 4th grade, 60 (18.63%) of the participants 5th grade and 40 (12.42%) of the participants 6th grade. There was statistically significant differences between 2nd grade and 4th grade in the mask score, hygiene score and total score ($p = 0.03$, $p = 0.006$, $p = 0.01$ respectively).

There was no statistically significant differences between educational grades in the distance score. 4th grade MFS were found to be more sensitive to mask, hygiene and total score awareness than in the 2nd grade. Statistically, a very strong positive and significant relationship was found between all sub-dimensions and between all sub-dimensions and the total score ($p < 0.05$) (Table 1).

Table 1. The correlation between mean scores of the scales

COVID-19 Awareness Scale	Mask- Distance	Mask - Hygiene	Distance - Hygiene	Mask - Total	Distance - Total	Hygiene- Total
r	0.984	0.995	0.983	0.996	0.992	0.998
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
n	322	322	322	322	322	322

r = Pearson correlation coefficient
Correlation is significant at the 0.01 level

4.1. General willingness towards vaccination

Identifying the overall opinion of MFS about vaccination, it is seen that 44.72% of the participants think positively about the vaccines, 25.15% think that the developed vaccines are not tested enough, 11.8% think

that they can overcome the epidemic without vaccination, 9.62% find the developed vaccines dangerous and 8.69% do not believe in the protective effect of the vaccines. There was no statistically significant differences between educational grades and genders in this question (Q1) (Table 2).

Table 2. General willingness towards vaccination in Q1

Question Answer	Educational Level					
	1st Grade n=59	2nd Grade n=50	3rd Grade n=45	4th Grade n=68	5th Grade n=60	6th Grade n=40
Q1- Which of the following statements about vaccines is most appropriate for you?						
A. I trust the statements made about the vaccines being developed.	20	24	11	41	33	15
B. I think that the vaccines developed do not have a protective effect.	5	5	5	1	7	5
C. Developed vaccines are dangerous.	7	2	7	3	3	9
D. I think that the effectiveness of the developed vaccines has not been adequately tested.	22	15	12	22	7	3
E. I think that I can overcome the epidemic without vaccination.	5	4	10	1	10	8

Identifying overall opinion of participants attitude towards COVID-19 vaccine, it is seen that 71.73% of them wanted to be completely vaccinated, 16.78% had the first two overdoses of vaccines but do not want to be the third overdose, 5.9% of the participants are not vaccinated, , 4.41% had the first overdose of vaccine but they do not want the second overdose and 2.17% have hesitations

about the vaccine. There was no statistically significant differences between educational grades in this question (Q2).

Identifying overall opinion of participants the COVID-19 vaccine type, it is seen that 84.47% of the participants preferred Biontech vaccine (mRNA vaccine, Germany), 9%

Turkovac vaccine (Inactivated-dead vaccine, Turkey), 6.53% Sinovac vaccine (Inactivated-dead vaccine, People's Republic of China). There was no statistically significant differences between educational grades in this question (Q3).

Identifying overall opinion of participants reasons for choosing the COVID-19 vaccine type, 19.56% of the participants believe that there is sufficient study about the vaccine, 8.69% trust it because it is a domestic vaccine, 38.5% believe that the protection is high, 6.83% think that the side effects are minimal, 8.69% since only this vaccine will be accepted on the trips that people plan to go (Biontech), it was seen that 17.7% preferred it because it was more effective against new variants. There was no statistically significant differences between educational grades in this question (Q4).

Identifying the overall opinion of participants reasons for not choosing the COVID-19 vaccine type, 13.97% of the participants believe that there is not enough study about the vaccine, 8.38% do not trust because there is no domestic vaccine, 24.22% do not believe that the protection is high, 33.22% think that

the side effects are risky, 20.18 % of them were not preferred because they were not more effective against new variants. There was no statistically significant differences between educational grades in this question (Q5) (Table 3).

Table 3. General attitude towards COVID-19 vaccination in Q2-4

Question Answer	Educational Level					
	1st Grade n=59	2nd Grade n=50	3rd Grade n=45	4th Grade n=68	5th Grade n=60	6th Grade n=40
Q2- What is your attitude on the COVID-19 vaccine?						
A. I have not been vaccinated and I do not want to be.	2	3	6	1	3	4
B. I have doubts about the vaccine; i like to wait.	2	0	1	4	0	0
C. I had my first overdose, I don't want to be my second dose.	3	2	3	3	0	0
D. I had the first two overdoses; Now it's my turn for the 3rd dose of vaccination, but I don't want to be.	19	20	2	13	0	0
E. I have had all my vaccinations and I will take the others when necessary.	33	25	33	47	57	36
Q3-Which vaccine would you like/prefer?						
A. Turkovac (Inactivated-dead vaccine, Turkey)	3	6	5	4	7	4
B. Biontech (mRNA vaccine, Germany)	50	41	38	59	50	34
C. Sinovac (Inactivated-dead vaccine, People's Republic of China)	6	3	2	5	3	2
Q4- The reason for choosing the vaccine you prefer / want to prefer?						
A. I believe that there are enough studies on the vaccine.	3	2	16	19	16	7
B. I trust it because it is a domestic vaccine (for Turkovac).	3	6	5	4	7	3
C. I think it has high protection.	33	29	12	20	14	17
D. I think the side effects are minimal.	6	3	2	5	3	3
E. Only this vaccine can be accepted on the trips I plan to go (for Biontech).	3	3	0	10	10	2
F. I think it is more effective against new variants.	11	7	10	10	10	8

Q5- Your reason for not choosing the vaccine that you do not prefer/do not want to prefer?

A. I do not believe that there are sufficient studies on the vaccine.	17	3	4	1	15	5
B. I do not trust them because they are produced in foreign countries.	3	6	5	4	5	4
C. There are people around me who have had COVID even though they have been vaccinated, I don't think they have any protection.	10	5	26	17	12	8
D. Frequent side effects such as anaphylaxis and MI worry me.	23	18	5	30	18	13
E. I think it is not effective against new variants.	6	18	5	16	10	10

Identifying the overall opinion of participants regarding medical education, 56.76% of the participants wanted face-to-face education, 11.8% wanted hybrid (face-to-face + distance education) education model, and 30.43%

wanted to continue distance education. It was determined that the medical students in the last 3 years wanted face-to-face education statistically more than the MFS in the first 3 years (Q6) ($p=0.00$) (Table 4).

Table 4. Attitude towards educational models in Q6

Question Answer	Educational Level					
	1st Grade n=59	2nd Grade n=50	3rd Grade n=45	4th Grade n=68	5th Grade n=60	6th Grade n=40
Q6- In your opinion, how should the education method of the university be during the pandemic?						
A. I want face-to-face education.	29	22	19	44	39	33
B. I want the implementation of the blended/hybrid (face-to-face + distance learning) education model.	11	2	4	10	10	1
C. I want to continue distance education	19	26	22	14	11	6

5. Discussion

This study investigated the factors influencing COVID-19 awareness, general willingness to vaccinate, general attitude towards COVID-19

vaccination and the medical education method of the MFS. The results show that medical students are aware of the precautions that can be taken to prevent the disease, and the idea that these precautions can reduce the spread of the disease is paramount. The high level of

awareness among medical students about protection against COVID-19 is important information in the management of COVID-19 transmission. As the impact of the COVID-19 pandemic, which WHO declared a pandemic on 11 March 2020 and in which healthcare workers are at the forefront, continues to affect our lives, vaccine studies to find solutions continue at full speed. Understanding community vaccine preferences is of great value to public health officials and policymakers in light of growing vaccine hesitancy and the accelerated

development path of the COVID-19 vaccine [8].

Studies in the published literature indicate that students' awareness of COVID-19 varies in non-medical faculties [9]. This difference may be related to the professional perspective of the medical students as future doctors of medicine. Medical faculty students are expected to play an important role in raising public awareness. We see that the grade of medical students is also an effective determinant of COVID-19 awareness. Our study showed that 6th year medical students had a higher level of awareness because these students receive intensive practical training. Awareness of the COVID-19 pandemic increases with the level of education [10].

A large proportion of participants were aware and had general knowledge about COVID-19. About 71% of participants were aware that COVID-19 is transmitted by close contact. This finding is lower than that reported in a study of Jordanian medical students (94.7%)

[11]. Knowledge of the risk of close contact should be improved, as this may lead medical students not to consider physical distancing, thus putting themselves/others at increased risk of infection. Nevertheless, the majority of students in our study (91.6%) were aware of hand hygiene and (87.5%) were aware of wearing a face mask to protect against COVID-19. This is higher than that reported for medical and allied health students in India (73.1%) [12]. These results highlight the positive attitude of the study participants towards COVID-19.

The results of our survey show that the majority of medical students believe that vaccines are a useful tool in the prevention of infectious diseases. The most important source of opinion on vaccination chosen in our study was "high protection and side effects". The majority of participants in our study (84.47%) chose "Biontech (mRNA vaccine, Germany)" as the type of vaccine. This finding may be due to factors such as the protection of live vaccines and trust in German technolo

The results of our survey show that the majority of medical students believe that vaccines are a useful tool in the prevention of infectious diseases. The most important source of opinion on vaccination chosen in our study was "high protection and side effects". The majority of participants in our study (84.47%) chose "Biontech (mRNA vaccine, Germany)" as the type of vaccine. This finding may be due to factors such as the protection of live vaccines and trust in German technology. The findings of this study showed that the attitudes of the participants towards the education model were unstable and their concerns continued at many points. However, students who are above the 4th grade are more willing to face education model than the others. This may be due to the fact that above 4 th grade are most of the education is practical and needs to be face to face.

In this study showed that medical faculty students with an awareness of COVID-19 pay attention to preventative measures such as mask wearing, distancing, isolation, cleaning, hygiene and also trust vaccine programs to stop the spread of the disease. Our study shows that as medical students' awareness of COVID-19 increases, their desire to be vaccinated increases. This result can be explained by the effectiveness of the activities carried out regarding the positive results of vaccination in COVID-19. However, a study involving healthcare professionals and students shows that individuals did not want to be vaccinated despite their high awareness [13]. These differences in the results may be related to the fact that studies were conducted in different geographic locations.

This study showed that medical students who were aware of COVID-19 were more likely to take preventive measures such as wearing masks, distancing, isolation, cleaning and hygiene, and were more likely to trust vaccination programmes to stop the spread of the disease. Our study shows that as medical students' awareness of COVID-19 increases, so does their willingness to be vaccinated. This can be explained by the effectiveness of the activities carried out in relation to the positive results of vaccination in COVID-19. However, a study of health professionals and

students shows that, despite their high level of awareness, individuals did not want to be vaccinated [13]. These differences in results may be related to the fact that the studies were conducted in different geographical locations.

The questionnaire was adapted from other studies. However, content validation was carried out to increase the reliability of the results. It was conducted among medical students, so the results cannot be extrapolated to health professionals or the general public.

6. Conclusion

The current global pandemic requires a high level of awareness of preventive measures.

The results of the study showed that the vast majority of participants had a high level of knowledge about COVID-19. Especially in a socially active and reliable population such as medical students, COVID-19 awareness, attitudes and behaviours towards vaccines are important.

It is important to ensure that students of medical faculties participate in congresses, symposia, meetings and trainings organised on this subject to increase their knowledge on vaccines, immunisation, vaccine instability and COVID-19 vaccine in order to train doctors who are sensitive to national health problems and have skills related to public health.

REFERENCES

1. Dong, E., Du, H., Gardner, L. An Interactive Web-Based Dashboard to Track COVID-19 in Real Time. *Lancet Infect. Dis.*, (2020). 20 (5), 533–534.
2. Eren, H. The Relationship Between COVID-19 Awareness and Vaccine Hesitancy among University Students. *J Basic Clin Health Sci*, (2022). 6, 550-559
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Yeni Koronavirüs Hastalığı Güncel Durum 2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/=search> Erişim 08.12.2021.
4. Mya, K.S., M, A.S., Hlaing, W.A., Hlaing, S.S., Aung, T., Lwin, S.M.M., U, E.S., Tun, T., Lwin, K.S., Win, H.H. Awareness, perceived risk and protective behaviours of Myanmar adults on COVID-19. *Int J Community Med Public Health* (2020) 7 (5), 1627-1636.
5. Fakhira, A.D., Pawitra, A.S., Diyanah, K.C., Wikurendra, E.A., Nagy, I., Abdeljawad, n.S.M. Awareness of Doing 3M (wearing mask, physical distancing, and washing hands) during Pandemic Era in Rural and Urban Families. *Jurnal Kesehatan Lingkungan* (2021). 13 (2), 94–101.
6. Bish, A., Michie, S. Demographic and attitudinal determinants of protective behaviours during a pandemic: a review. *Br J Health Psychol* (2010). 15(Pt4), 797-824.
7. Büyükbeşe, T., Dikbas, T. Covid-19 awareness scale (covas) development study. *ASBİ Abant Sosyal Bilimler Dergisi* (2021). 21(2), 21-40.
8. Borriello, A., Master, D., Pellegrini, A., Rose M.J. Preferences for a COVID-19 vaccine in Australia. *Vaccine* (2021). 39 (3) 473-479.
9. Galle, F., Veshi, A., Sabella, E.A., Çitozi, M., Molin, D.M., Ferracuti, S., Liguori, G., Orsi, G.B., Napoli, C. Awareness and Behaviors Regarding COVID-19 among Albanian Undergraduates. *Behav Sci* (2021). 11(4):45.
10. Elgzar, W.T., Al-Qahtani, A.M., Elfeki, N.K., Ibrahim, H.A. COVID-19 Outbreak: Effect of an Educational Intervention Based on Health Belief Model on Nursing Students' Awareness and Health Beliefs at Najran University, Kingdom of Saudi Arabia. *Afr J Reprod Health* (2020). 24(1): 78-86.
11. Mustafa, R.M., Alrabadi, N.N., Alshali, R.Z., Khader, Y.S., Ahmad, D.M. Knowledge, Attitude, Behavior, and Stress Related to COVID-19 among Undergraduate Health Care Students in Jordan. *Eur J Dent* (2020) 14(1) 50–55.
12. Gohel, K.H., Patel, P.B., Shah, P.M., Patel, J.R., Pandit, N., Raut, A. Knowledge and perceptions about COVID-19 among the medical and allied health science students in India: An online cross-sectional survey. *Clin Epidemiol Global Health* (2020) 9:104–109.
13. Hershan, A.A. Awareness of COVID-19, Protective Measures and Attitude Towards Vaccination among University of Jeddah Health Field Community: A Questionnaire-Based Study. *J Pure Appl Microbiol* (2021) 15(2) 604-613.

Ethic

Ethics Committee Approval: The study was approved by Adıyaman University Noninterventional Clinical Research (Decision no:2022/3-1, Date: 15.03.2022)

Informed Consent: Written informed consent was obtained from each participants.

Authorship Contributions: Concept- M.K. C.O.; Design- C.O.; Supervision- M.K.; Materials-C.O.; Data Collection or Processing-S.H., C.O.; Analysis or Interpretation- S.H.; Literature

Review- M.K., S.H.; Writing- S.H Critical
Review- M.K.

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

Peer-review: Internally peer-reviewed.

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

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

Research Article / Araştırma Makalesi

Cardiac Involvement in Patients with Behcet's Disease: A Retrospective, Single-Center Experience
Behçet Hastalarında Kardiyak Tutulum: Retrospektif Tek Merkez Deneyimi

¹Mustafa Dinler, ¹Nazife Şule Yaşar Bilge, ¹Reşit Yıldırım, ²Muzaffer Bilgin,
¹Timuçin Kaşifoğlu

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye
²Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye

Abstract: Behcet's disease (BD) is well-known with mucocutaneous involvement, whereas the heart may rarely be involved, predicting morbidity and mortality. In this study, we aimed to reveal the clinical characteristics of cardiac involvement in BD. We retrospectively screened 800 BD patients diagnosed between 2000 and 2021 for cardiac involvement. 14 patients who met these criteria were recruited in this study. Demographic information, clinical features, treatment modalities, and prognosis were evaluated. All patients were male and smokers. The mean age for cardiac involvement was estimated at 32.5 ± 7.8 years. Cardiac involvement developed in one-third of the patients before disease diagnosis. Patients were classified into three major groups: 8 of intracardiac thrombosis (ICT), 2 of coronary artery aneurysms, and 4 of myocardial infarction (MI). The majority of ICT was seen in the right ventricle (6 out of 8). In all MI cases, the left main coronary artery was totally occluded. Deep vein thrombosis was seen in 57% of patients. Apart from steroids, cyclophosphamide was the most common preferred agent, used in 9 patients. Azathioprine and interferon use were seen in 4 cases. Warfarin was used in 10 patients and 4 cases received an antithrombotic agent. Mortality was seen in 2 cases due to unknown causes. Cardiac involvement is rare, but a serious manifestation of BD. ICT was the most common type with mostly involved the right heart chambers. Male gender and smoking were found as the most important associated risk factors in this population.

Keywords: Vaccines Behcet's disease, cardiac involvement, intracardiac thrombosis, coronary artery aneurysm, myocardial infarction

Özet: Behçet hastalığının (BH) mukokutanöz tutulumu iyi bilinmektedir, ancak kardiyak tutulum nadirdir ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu çalışmada, BH'nin kardiyak tutulumunun klinik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık. 2000-2021 yılları arasında 800 BH tanılı hastayı kardiyak tutulum açısından retrospektif olarak taradık. Bu kriterleri karşılayan 14 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik bilgiler, klinik özellikler, tedavi yöntemleri ve prognoz değerlendirildi. Hastaların tamamı erkek ve sigara içiyordu. Kardiyak tutulum için ortalama yaş $32,5 \pm 7,8$ yıl olarak saptandı. Hastaların üçte birinde hastalık tanısı konmadan önce kardiyak tutulum gelişmişti. Hastalar üç ana gruba ayrıldı: 8'i intrakardiyak tromboz (İKT), 2'si koroner arter anevrizması ve 4'ü miyokard infarktüsü (Mİ). İKT'nin çoğunluğu sağ ventrikülde idi (6/8). Mİ olgularının tümünde sol ana koroner arter tamamen tıkanmıştı. Hastaların %57'sinde derin ven trombozu vardı. Steroidler en sık tercih edilen ajandı. 9 hastada Siklofosfamid 4 hastada azatioprin ve interferon kullanılmıştı. 10 hastaya varfarin ve 4'üne antitrombotik ilaç verildiği görüldü. Mortalite izlenen iki olguda ölüm nedeni bilinmiyordu. Kardiyak tutulum nadir olsa da BH'nin ciddi bir tutulum tipidir. Çoğunlukla sağ kalp boşluklarında İKT ile karşımıza çıktığı gözlemlendi. Erkek cinsiyet ve sigara kullanımı bu popülasyondaki en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, kardiyak tutulum, intrakardiyak tromboz, koroner arter anevrizması, miyokardiyal infarktüs.

ORCID ID of the authors: MD. [0000-0002-8133-8278](#), NŞY. [0000-0002-0783-1072](#), RY. [0000-0003-4040-0212](#), MB. [0000-0002-6072-6466](#), TK. [0000-0003-2544-8648](#)

Received 13.10.2023

Accepted 21.02.2024

Online published 2024

Correspondence: Mustafa DİNLER – Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye e-mail : drmdinler@gmail.com

1. Introduction

Behcet's disease (BD) is a type of systemic vasculitis manifested by mucocutaneous, eye, neurologic, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal involvement [1]. It is prevalent along the 'silk road' and Turkey is one of the places where it is seen most frequently. Cardiovascular involvement is a relatively rare type of presentation for BD, so there is limited data about the clinical spectrum and treatment modalities. While cardiovascular involvement in BD was reported in a range between 7 to 46 %, a cardiac disease without any vascular involvement is relatively uncommon with an estimated prevalence of 1 to 6% in the literature [2-4]. Although rare, cardiac involvement is associated with an increased risk of mortality. As BD can affect any type of vessel as well as the cardiac layers. So, the spectrum can be variable; intracardiac thrombosis (ICT), pericarditis, myocarditis, endocarditis, coronary arteritis, and valvular heart disease [3]. As the mortality and morbidity rates are high in this specific population, even though no agreement on treatment has been available, many experts recommend initiating cyclophosphamide (CYC) in conjunction with high-dose steroids. The role of anticoagulation is still debatable and may complicate high mortality in the presence of a pulmonary artery aneurysm (PAA) [5]. Early detection and appropriate management is may improve the prognosis.

Considering the importance of the life-threatening complications of cardiac involvement in BD, herein we present our experience with the cardiac manifestations of BD in a single center in Turkey. This article was previously presented as a meeting abstract at the 2022 EULAR Conference on May 2022

2. Materials and Metods

2.1. Patient selection

Records of the 800 patients diagnosed with BD based on the International Study Group (ISG) and the International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) criteria were retrospectively evaluated [6,7]. BD patients

with cardiac involvement are defined as having pericarditis, myocarditis, ICT, myocardial infarction (MI), and coronary artery aneurysm (CAA) [4].

Cardiac involvement diagnosis was based on clinical examination and imaging techniques including transthoracic echocardiography, transesophageal echocardiography, computed tomography angiography, electrocardiography, and coronary angiography. Screening for cardiac involvement was performed in symptomatic patients only. Finally, 14 patients who have diagnosed with BD related cardiac involvement and 14 age and sex matched BD patients with mucocutaneous involvement were included in the study as control group. Demographic information (age, gender, smoking history), clinical manifestations of BD, treatment modalities, and long-term outcome measures were obtained from hospital records. The study was approved by the Local Ethics Committee on 09/11/2021 with decision number 08.

2.2. Statistical analysis

Continuous data are given as mean $\pm$ standard deviation, median (Q1-Q3). Categorical data are given as percentage (%). Shapiro Wilk's test was used to investigate the appropriateness of the data to normal distribution. The Mann-Whitney U test was used for the two groups to non-normal distribution. Pearson's chi-square and Fisher Exact chi-square analysis were used in the analysis of the cross tables. IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was used in the implementation of the analyzes. A p value of <0.05 was considered as a criterion for statistical significance.

3. Results

Fourteen BD patients with cardiovascular involvement were included in the study. All patients were male and smokers (Table 1). All patients had a history of oral ulcer (%100), 9 had a genital ulcer (%64), 8 had

osteofolliculitis (%57), 6 had erythema nodosum (%43), 3 had uveitis (%21,4). Pathergy test was positive in 8 patients (%57,1). The mean age at the time of the cardiac event was 32,5 ± 7,8 years. The cardiac event was detected before BD diagnosis in 3 patients, simultaneously with BD in 3 patients, and after BD diagnosis in 8 patients. In those, the mean estimated duration was 4,6 years between cardiac involvement and BD diagnosis. MI developed in 3 patients who developed cardiac involvement before the diagnosis of BD and were referred to the rheumatology department from the cardiology department due to the presence of mucocutaneous findings. The cardiac event was thought to be related to BD since there were mucocutaneous findings before MI and there was no cardiac risk factor other than smoking. ICT, right CAA, and MI were seen in 8 (57%), 2 (14%), and 4 (29%) of patients, respectively. ICT was located in the right heart chambers in all patients (6 in the ventricle and 2 in the atrium). All patients with MI had total occlusion in the left main coronary artery. Deep vein thrombosis (DVT) was seen in 57.1% (n: 8) of all cases; 3 simultaneously, 2 before, and 3 after cardiac involvement. Of the 8 patients with DVT, 3 had ICT concurrently.

Among the ICT population, a combination of cyclophosphamide (CYC) and corticosteroids was preferred in 7 cases, whereas corticosteroid monotherapy was used in one patient who had been followed by another

clinic. Three patients with MI received azathioprine (AZA) and corticosteroid, while one case was followed only by an anti-thrombotic agent without immunosuppressive treatment after coronary stent placement. All CAA patients were treated with CYC and steroids. AZA was administered as maintenance in all patients receiving CYC. Seven patients with ICT, 2 with MI, and 1 with CAA received warfarin. MI developed in one patient while receiving AZA treatment. Furthermore, ICT developed in two patients receiving colchicine for mucocutaneous lesions. Pulmonary involvement developed in 4 patients (3 with pulmonary thrombosis, 1 with PAA), all in those with ICT. Complete disappearance of thrombus on echocardiography was observed in duration between 3 to 26 months (mean 9,8 months) in all patients with ICT after treatment. 9 patients are still on follow-up, 3 were lost in follow up and 2 died due to other reasons (Table 2). Clinical features of BD patients with cardiac involvement were compared with 14 age and sex-matched BD patients with mucocutaneous involvement. BD patients with and without cardiac involvement did not show differences in terms of genital ulcer, osteofolliculitis, erythema nodosum, HLA B5 positivity and duration of disease. Pathergy test was performed in 8 of the BD patients with cardiac involvement and all were positive, whereas it was performed in 10 of the BD patients with mucocutaneous involvement and 4 were positive (p:0.013).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of 14 BD patients with cardiac involvement

Demographic features	n (%)
Age, years (mean ± SD)	32.5 ± 7.8
Diagnosis age, years (mean ± SD)	30 ± 7
Gender, male	14 (100)
Smoking history	14 (100)
Clinical features	n (%)
Oral ulcer	14 (100)
Genital ulcer	9 (64.2)
Osteofolliculitis	8 (57.1)
Erythema nodosum	6 (43)
Uveitis	3 (21.4)
Pathergy positivity	8 (57.1)
Vascular involvement	11 (78.5)
- DVT	8 (57.1)

- Pulmonary involvement	4 (28.5)
- Pulmonary artery aneurysm	1 (7.1)
CNS involvement	2 (14.3)
GIS involvement	3 (21.4)

DVT: deep vein thrombosis, CNS: central nervous system, GIS: gastrointestinal system, N: number, SD: standart deviation, BD: Behcet's disease

Table 2. Types of cardiac involvement, treatment choices, and prognosis

Type of cardiac involvement	n (%)
Intracardiac thrombosis	8 (57.1)
RV	6
RA	2
Coronary artery aneurysm	2 (14.3)
Myocardial infarction	4 (28.6)
Treatment	n (%)
Steroid	14 (100)
Cyclophosphamide	9 (64.2)
Azathioprine	3 (21.-4)
Anticoagulation	10 (71.4)
Antithrombotic	4 (28.6)
Prognosis	n (%)
On follow-up	9 (64.2)
Lost follow up	3 (21.4)
Mortality	2 (14.3)

RV: right ventricle, RA: right atrium,

Table 3. Comparison of clinical characteristics of BD patients with and without cardiac (mucocutaneous) involvement

	BD patients with isolated mucocutaneous involvement n (%)	BD patients with cardiac involvement n (%)	P value
Genital ulcer,	11 (78.6)	9 (64.3)	0.678**
Osteofolliculitis	13 (92.9)	8 (57.1)	0.077**
Erythema nodosum	10 (71.4)	6 (42.9)	0.127*
Pathergy positivity	4 (40.0)	8 (100.0)	0.013**
HLA-B51 positivity	4 (50.0)	1 (100.0)	1.000**
Age (mean ± SD)	42.14 ± 13.13	47.14 ± 10.44	0.401***
Disease duration, years (mean ± SD)	13.21 ± 9.48	16.29 ± 6.99	0.178***

N: number, SD: standart deviation, BD: Behcet's disease

*Pearson Chi-Square Test

**Fisher Exact Test

*** Mann Whitney U Test

4. Discussion

In the current study, there were 14 BD patients with cardiac involvement out of 800 BD patients (1,75%). All patients were male and smokers. ICT was the most common cardiac manifestation. Despite its reported low prevalence rates (1-6%) in the literature, cardiac involvement might be observed as high as 16,5% according to post-mortem studies in BD patients [2-4,8]. In the current study, the frequency of cardiac involvement was 1,75%, consistent with previously published data.

It is well known that major organ involvement such as eye, pulmonary, and central nervous system predominantly affects the male population in BD [9]. Similarly, all patients with cardiac involvement in the study group were male. Several literature data have shown that cardiac involvement is associated with DVT, PAA, and thrombosis of superior and/or inferior caval veins [3,4,9]. Accordingly, vascular involvement was present in 78,5% of our cases, with DVT being the most common (57,1%). Three of the patients had DVT concurrently with ICT. Even though

thromboembolism is not an expected complication in BD, similar data was observed in BD patients with pulmonary involvement [10]. Of course, this mustn't make us think about embolism but have to be vigilant about another thrombosis meanwhile. So, BD patients with DVT must be evaluated for thrombosis located on another side.

BD may involve the heart with variable spectrums. Our study findings have shown that cardiac involvement can be classified into 3 major groups: ICT, MI, and CAA. According to the literature, pericarditis is the most common type of cardiac involvement in BD [3,4,11]. None of the patients had pericarditis among the study population. This finding might be explained by several reasons: not performing routine echocardiography in asymptomatic patients, the possible effect of colchicine in masking pericarditis symptoms, and the asymptomatic course in some patients. Besides, endocardial involvement, aortic and mitral valve insufficiencies are other reported types of cardiac manifestations [3,12]. No endocardial involvement was seen in our study population. In our country, rheumatic valve disease is still the leading cause of cardiac valve disease in adult population, especially the elderly. Of note, we excluded the cardiac valve pathologies because it would be difficult and very speculative to attribute them to BD.

ICT in BD is a rare but serious involvement. In large series, its prevalence has been estimated to be approximately 1% among all BD patients [3,4,13]. Also, it may sometimes be the presenting or preceding manifestation of the disease [13]. In our study, the prevalence was found similar to the literature and ICT was the presenting feature in 3 patients. Almost always ICT originated in the right ventricle whereas left-sided involvement might rarely occur [3,13,14]. Similar to the literature, all ICT cases were seen in the right heart chambers in the study population. From this point of view, a thrombus formation (sometimes it is misdiagnosed as a mass) in the right ventricle (Figure 1, 2) when presenting in a young male should raise suspicion of BD diagnosis. Due to the increased co-existence between ICT and pulmonary arterial involvement in many

observational studies, it has been hypothesized that thrombus formation in the right heart chambers may be the main source of in-situ thrombosis of the pulmonary artery [9,15]. However, it was unable to prove this in the post-mortem series [8]. Pulmonary arterial involvement was seen in 4 out of 8 ICT patients in the study. Thus, in case of a thrombus formation in the right heart chambers of a young male, an extensive radiologic examination should be performed whether pulmonary involvement is accompanying.

Coronary artery involvement in BD may present with clinical manifestations of silent ischemia, stable angina pectoris, or myocardial infarction [16-18], typically in the form of stenosis, occlusion, or aneurysm formation [19]. The prevalence of coronary artery disease (CAD) in BD has been previously reported between 1 to 4% in the literature [3,11,19]. We have found the cumulative frequency of MI and CAA as 0,75%, with all CAA cases involving the right system. The slightly low rate of CAD may be the result of the relatively small number of the study group.

Due to its rarity and lack of prospective evidence, treatment is generally based on experts' recommendations from a series of vascular involvement. Management consists of steroids in conjunction with CYC, AZA, and infliximab. All patients with CAA received CYC, followed by AZA maintenance in terms of a life-threatening complication. Anticoagulation is still an area of debate in BD. Although anticoagulation therapy alone has not been shown to prevent the development of venous thrombosis [20], Geri et al, revealed the benefit of anticoagulation in patients with ICT [3]. Furthermore, in a retrospective study, adding immunosuppression decreased the relapse of thrombosis fourfold in these patients [21]. In light of this information, a combination of immunosuppression with anticoagulation in the case of BD patients with cardiac thrombosis is generally recommended due to relatively increased complete remission rates that have been shown in previous observational studies. In our study population, 13 out of 14 cases successfully received either

anticoagulation or antithrombotic (10 and 4), without any complications and the mortality rate in our group was lower than in the literature. This may be explained by the treatment approach including combination regimens.

Clinical characteristics of BD patients with cardiac involvement were compared with patients with mucocutaneous involvement. There was no difference in terms of genital ulcer, osteofolliculitis, erythema nodosum development, HLA B5 positivity, age, and duration of disease. But the pathergy test was positive in all applicants. Based on the literature, this may be explained in two ways; 1. Assar et al reported that pathergy was positive mostly in males, whereas all our patients were male, 2. Pathergy positivity is more common in BD patients with vascular involvement [22,23].

Our study has some limitations. Retrospective design causing loss of data during follow-up and the small number of patients recruited in this study are major limitations. The potential impact of risk factors for cardiovascular disease other than smoking could not be

assessed. As above-mentioned, extensive radiologic examination performed especially in the presence of clinical symptoms might have underestimated the detection of pericarditis and other types of cardiac involvement.

5. Conclusion

Cardiac involvement is an exceptionally rare clinical condition in BD patients. Young age at onset, male gender, smoking, and DVT history seem to be important risk factors. Clinicians must be aware of thrombosis located elsewhere in BD patients with DVT. Of note, pulmonary vasculature should be also evaluated for concurrent involvement, particularly in the presence of ICT. Although no screening protocols are currently available, patients with high-risk factors should be carefully investigated to provide a better outcome over the long term. As Behcet's-related cardiac disease is treatable, close cardiac monitoring of Behcet's patients has extreme importance. Studies about routine monitoring for cardiac involvement including all BD patients may give more data about this rare situation.

REFERENCES

1. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nature Reviews Rheumatology* 2018; 14:107–119.
2. Demirelli S, Degirmenci H, Inci S, Arisoy A. Cardiac manifestations in Behcet's disease. *Intractable & Rare Diseases Research* 2015; 4:70–75.
3. Geri G, Wechsler B, Thi Huong D L, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine* 2012; 91:25–34.
4. Kechida M, Salah S, Kahloun R, Klii R, Hammami S, Khochtali I. Cardiac and vascular complications of Behçet disease in the Tunisian context: clinical characteristics and predictive factors. *Advances in Rheumatology* (London, England) 2018; 58: 32.
5. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77:808–818.
6. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* (London, England) 1990; 335:1078–1080.
7. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2014; 28: 338–347.
8. Lakhanpal S, Tani K, Lie J. T, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Human Pathology* 1985;16: 790–795.
9. Mogulkoc N, Burgess M. I, Bishop P. W. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review. *Chest* 2000; 118: 479–487.
10. Yıldırım R, Oğuzman S, Dinler M, Bilge NŞY, Kaşifoğlu T. Scoping beyond pulmonary artery involvement; pulmonary involvement in Behcet's disease; a retrospective analysis of 28 patients. *Clin Rheumatol* 2023; 42:849-853
11. Bletry O, Mohattane A, Wechsler B, et al. Atteinte cardiaque de la maladie de Behçet.

- Douze observations [Cardiac involvement in Behçet's disease. 12 cases]. Presse Medicale (Paris, France : 1983), 1988;17: 2388–2391.
12. Gürgün C, Ercan E, Ceyhan C, et al. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. Japanese Heart Journal 2002; 43: 389–398.
 13. Emmungil H, Yaşar Bilge NŞ, Küçükşahin O, et al. A rare but serious manifestation of Behçet's disease: intracardiac thrombus in 22 patients. Clinical and Experimental Rheumatology 2014;32: S87–S92.
 14. Aksu T, Tufekcioglu O. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: four new cases and a comprehensive literature review. Rheumatology International 2015; 35: 1269–1279.
 15. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. Medicine 2012; 91:35–48.
 16. Erbilin E, Albayrak S, Gulcan E, et al. Acute coronary stenosis in a young man with Behçet's syndrome. Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre 2008; 17: 157–160.
 17. Calgüneri M, Aydemir K, Oztürk M A, Haznedaroğlu IC, Kiraz S, Ertenli I. Myocardial infarction and deep venous thrombosis in a young patient with Behçet disease. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2006; 12: 105–109.
 18. Güllü I H, Benekli M, Müderrisoğlu H, et al. Silent myocardial ischemia in Behçet's disease. The Journal of Rheumatology 1996;23: 323–327.
 19. Chen H, Zhang Y, Li C, et al. Coronary involvement in patients with Behçet's disease. Clinical Rheumatology 2019; 38:2835–2841.
 20. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. Clinical Rheumatology 2008;27: 201–205.
 21. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. Arthritis and Rheumatism 2012; 64:2753–2760.
 22. Assar S, Sadeghi B, Davatchi F, et al. The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behçet's disease. Reumatologia. 2017;55:79-83.
 23. Gheita TA, El-Latif EA, El-Gazzar II, et al. Egyptian College of Rheumatology-Behçet's Disease Study Group (ECR-BDSG). Behçet's disease in Egypt: a multicenter nationwide study on 1526 adult patients and

review of the literature. Clin Rheumatol. 2019 ;38:2565-2575.

Ethic

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskisehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research (Decision no:8, Date: 09.11.2021)

Informed Consent: Written informed consent was obtained from each participants.

Authorship Contributions: Concept ; M.D., R.Y., T.K., Design; M.D., N.Ş.Y.B., T.K., Supervision ; M.D., N.Ş.Y.B., T.K. , Materials; M.D., N.Ş.Y.B., T.K. , Data Collection or Processing Analysis or Interpretation; M.D., R.Y., N.Ş.Y.B., Literature Review; M.D., R.Y., N.Ş.Y.B., Writing; M.D., R.Y., N.Ş.Y.B., S.H Critical Review; M.D., R.Y., T.K.

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

Peer-review: Internally peer-reviewed.

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

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

Research Article / Araştırma Makalesi

Pulmonary Metastasectomy; Analyse and Clinical Overview of 20 Patients
Pulmoner Metastazektomi; 20 Hastanın Analizi ve Klinik Değerlendirmesi

Egemen Döner

Department of Thoracic Surgery, Faculty of Medicine, Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye

Abstract: It has been revealed that metastasectomy surgery performed on patients whose primary tumor is under control and who have only lung metastases can show better survival after complete surgical resection compared to cases with multiple organ metastases. In our study, we retrospectively shared our experience with metastasectomies and their impact on survival. In our clinic, 20 patients (12 men, 8 women; average age 49 years) who were operated on due to metastasis detected in the lung between 2010 and 2020 were retrospectively examined. Patients were determined according to age, gender, primary tumor pathology, disease-free time, radiologically and surgically. It was evaluated according to the number of metastatic lesions detected, the type of operation and the follow-up period. Respiratory function tests were performed on all patients. Patients with isolated pulmonary lesions whose primary tumors were under control underwent resection if their cardiopulmonary status was suitable for resection. Three of the twenty patients underwent video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), and the other 17 patients underwent open thoracotomy, for a total of 28 metastasectomy operations. While the number of nodules detected before the operation was 39, a total of 51 nodules were excised during the operation. No major complications were observed. While 9 of our patients died due to widespread metastases within the 5-year postoperative period, 11 patients are being followed up disease-free without pulmonary metastases. It is known that metastasectomy positively affects survival in cases with isolated pulmonary metastases whose primary tumor is under control. The possibility of missing radiological findings when evaluating the number of nodules still makes the importance of open surgical treatment and digital palpation current in metastasectomy.

Keywords: Pulmonary, Metastasectomy, Thoracotomy

Özet: Primer tümörü kontrol altında olan ve sadece akciğer metastazı bulunan hastalarda yapılan metastazektomi ameliyatının birden fazla organ metastazı olan olgularla karşılaştırıldığında komplet cerrahi rezeksiyon sonrasında daha iyi sağkalım gösterebildikleri ortaya konulmuştur. Çalışmamızda, retrospektif olarak metastazektomileri ve sağkalıma etkisi ile ilgili deneyimimizi paylaştık. Kliniğimizde, 2010 ile 2020 yılları arasında akciğerde saptanan metastaz nedeni ile opere edilmiş 20 hasta (12 erkek, 8 kadın ;ortalama yaş 49) ,retrospektif olarak incelendi.Hastalar yaş, cinsiyet, primer tümör patolojisi,hastaliksız geçen süre,radyolojik ve cerrahi olarak tespit edilen metastatik lezyon sayısı, operasyon şekli ve takip süreci ile değerlendirildi.. Tüm hastalara solunum fonksiyon testleri incelemesi yapıldı. Primer tümörleri kontrol altında olan izole pulmoner lezyonları mevcut hastaların kardiyopulmoner durumu yapılacak rezeksiyona uygun ise rezeksiyon uygulandı. Yirmi hastanın 3 ' üne video yardımcı torakoskopik cerrahi(VATS) ile, diğer 17 hastaya açık torakotomi ile toplamda 28 metastazektomi operasyonu uygulandı. Operasyon öncesi saptanan nodül sayısı 39 iken, operasyonla toplamda 51 adet nodül eksize edildi. Majör komplikasyon görülmedi. 9 hastamız postoperatif 5 yıllık süreçleri içinde yaygın metastazlar ile kaybedilirken, 11 hasta pulmoner metastaz olmaksızın hastaliksız takip edilmektedirler. Primer tümörü kontrol altında olan izole pulmoner metastazlı olgularda metastazektominin sağkalımı olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Nodüllerin sayı olarak değerlendirilmesinde radyolojik bulgu olarak atlanma olasılığı, yapılacak metastazektomide açık cerrahi tedavi ve digital palpasyonun önemini halen güncel kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner, Metastazektomi, Torakotomi

ORCID ID of the authors: ED. [0000-0003-4217-3543](https://orcid.org/0000-0003-4217-3543)

Received 22.02.2024

Accepted 28.02.2024

Online published 01.03.2024

Correspondence: Egemen DÖNER – Department of Thoracic Surgery, Faculty of Medicine, Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye
e-mail : egemenscuba@gmail.com

1. Introduction

Tumor cells originating from body tissue of malignant character can be able to make metastasis despite treatment. In autopsy studies, one-third of deaths were observed due to cancer. One of them was shown to have lung metastasis and in some of them, only lung metastases were detected (1). Distant organ metastases detected in the lung are less than 5% of lung cancers. Isolated lung metastases, as opposed to systemic metastases does not mean that the primary disease is always systemic and out of control. Patients with isolated lung metastases organ respond significantly better to local and systemic treatment when compared cases with metastases to more than one. Five-year follow-up after pulmonary metastasectomy in patients, survival rate is between 20-40% (2,3). However, studies have reported that metastasectomy has a positive effect on survival and various prognostic factors have been examined. In this study, when the primary tumor is under control, the positive effect on survival of pulmonary metastasectomy is achieved in our clinical experience.

2. Materials and Methods

A total of 20 patients were diagnosed in our clinic between 2010 and 2020 retrospectively. Patients' age, gender, primary malignancy, disease-free period, number of lung metastasis detected in preoperative thorax CT, if re-metastasectomy was performed, when and whether patients received chemotherapy (CT) before and after the operation is investigated. If the primary malignancies of all patients have been surgically resected before, in addition to whether the tumor is under control or not; necessary scans were performed to show that there was no metastasis in other organs. The number of detectable metastases was recorded. Pulmonary function test and echocardiography are performed on all patients to determine whether their cardiopulmonary reserves are sufficient, and relevant tests are performed on those with additional diseases. Related departments were consulted. Metastatic lesions that have been surgically excised and their number and location were also noted. Video-assisted

thoracoscopic surgery for lesions (VATS) was performed by thoracotomy except 3 patients. Detected metastases are removed by cautery and/or was resected appropriately with the help of linear stapler, with at least 1 cm of safe benign margin at the time of resection. Parenchymal damage in patients causes air leaks were repaired with 3/0 Vicryl sutures in order to prevent it. In conjunction with Medical Oncology in the postoperative period Median follow-up period of patients were followed up. And new metastases and survival was recorded.

3. Results

12 of 20 patients who underwent a total of 28 operations were male (60%), 8 female (40%), median age was found to be 49 (23-67 years).

Primary pathologies; colon carcinoma in 9 cases (45%), germ cell tumor in 4 cases (20%), larynx ca in 2 cases (10%), sarcoma in 5 patients (25%) are detected. The cases were examined 3 weeks after primary malignancy resection for periods ranging from 1 month to 120 months (median 50 months). were taken into operation for detected metastases. Single surgical intervention was performed in 12 (60%) of the cases, and two-stage surgical intervention was performed in 8 (40 %) of the cases. Seventeen of the patients (85%) were performed posterolateral thoracotomy. Three of the patients (15%) were performed Video Assisted Thoracic Surgery (VATS) due to the detected single nodule peripherally. The exact number of metastases reported by CT before the operation was 39, a total of 51 nodules were excised with the operations.

Distribution of metastases are found as: 20% upper left, 30% leftlower, 10% right upper lobe, 10% right middle lobe, 30% right lower lobe. Number of resected metastases 1-5 (median: 3) in all cases. All primary malignancies had previous surgery. Metastasectomy was performed with intact surgical margins in all cases. One patient underwent left lower lobectomy with Ewing sarcom because of inferior pulmonary vein and superior segmental pulmonary artery involvement. One patient with colon carcinoma metastases was performed right

lower segmentectomy due to the nodule was not palpable in the lung parenchyma; therefore to perform complete excision of the metastases, we performed right lower segmentectomy to the detected hypermetabolic ground glass area. Pneumonectomy was not performed. Prolonged air leakage is developed in 2 cases (10%) . Median length of stay of patients is 6

days and no mortality detected in postoperative period. 9 of our patients died due to widespread metastases within the 5-year postoperative period, 11 patients are being followed up disease-free without pulmonary metastases.

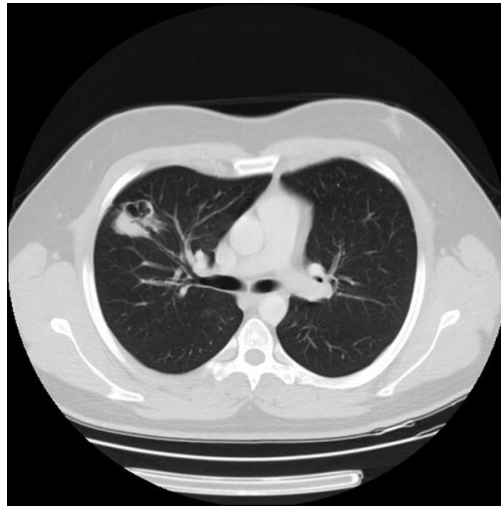


Figure 1. Computed tomography image of germ cell tumor metastasis



Figure 2. Computed tomography image of sarcoma metastasis



Figure 3. Computed tomography image of colon carcinoma metastasis



Figure 4. Computed tomography image of larynx carcinoma metastasis

4. Discussion

Malignant tumors arising in any system tend to spread according to the degree of differentiation. Primary foci can be removed locally by surgery or radiotherapy. Can be controlled, but systemic metastasis may occur. In this case, treatment is much more difficult. Systemic metastases are usually treated with chemotherapy or, in some cases, radiotherapy (RT). Lung is the most common metastasis of many malignant tumors. Especially urogenital malignancies, colorectal carcinomas and Sarcomas most commonly metastasize to the lung(4,5). The most important factor

determining survival after metastasectomy criteria, as well as the histology of the primary tumor, localization and number of metastases, disease-free duration, whether complete resection can be performed or not, tumor doubling time, patient's immune status, age, gender and other treatments received. These factors, complete resection, disease-free long period of time and the number of metastases are single or low blood pressure has a positive effect on prognosis reported. Mortality of the surgical intervention performed is below 2% and can be applied safely and potential cure

with surgical treatment in selected patient groups. To achieve the best survival rates the primary focus should be kept under control in the selection of patients(6). The patient's postoperative pulmonary reserve should be sufficient and complete. All metastatic lesions presented on CT examination can be detected to is very important for planning the surgery type.. But with CT detection of lesions, their location or size can be found different during the surgery.. Most researcher in lung metastasectomy surgery, comprehensive manual examination of the lung intraoperatively detects sometimes more lesions than that detected radiologically in the preoperative period. They reported as they resected a higher number of metastatic lesions reports (7, 8). Mineo et al. (9) reported 22% more than what was detected in the preoperative CT examination. In our study, preoperative evaluation of 20 patients with pulmonary metastases were reported as 39 (76%) metastatic lesions on CT examination but 51 metastatic lesions were excised. It indicates that some lesions may be missed during the scanning examination. Approaching patients with thoracotomy has been recommended by many authors in order to palpate the number and the border of the lesions. We approached 17 cases except 3 cases through thoracotomy. VATS was used in 3 patients with a peripheral lesion of 1 cm in diameter and limited pulmonary functions.

Applying surgical treatment and post-treatment in order to obtain the best survival rates, some criteria should be taken into account in the selection of patients.

It is reported (10,11,12) and according to these criteria;

- Primary focus is under control
- Absence of extrathoracic tumor spread
- The patient's postoperative pulmonary reserve is sufficient
- All metastatic foci are resectable
- The appropriate pulmonary reserve for the postoperative period must be known in advance.

- Other indications and purpose for partial or complete resection;
- Diagnostic requirement
- Removal of all residual nodules after chemotherapy
- Providing the necessary tissue for tumor markers or immunohistochemical study
- Tumor burden was not reduced

Different types of resection for metastasectomy is recommended and used. Metastatic nodule wedge resection with surrounding healthy tissue removal with cautery, laser or stapler is most preferred. The metastatic mass is completely and from the lung parenchyma in the least possible amount should be removed by taking into account the appropriate surgical margins.

Preventive resection should be attempted as much as possible, the most frequently used method in our series is lineer stapler wedge resection with intact margins of the lesion. To make the complete resection of the lesions, we performed lobectomy in 1 case and segmentectomy in 1 case in our series.

5. Conclusion

As a result primary tumor under control of elsewhere no metastases detected, and respiratory functions are adequate, the chance of metastasectomy considering positive effect on survival should be given. Although Thorax CT is a sensitive method for detecting sensitivity is limited and we should keep in mind that a large number of metastases can be detected. Surgery should be well planned and the possibility of missing radiological findings when evaluating the number of nodules still makes the importance of open surgical treatment and digital palpation current in metastasectomy.

We evaluated in our clinic and performed pulmonary metastasectomy included in the study patient with appropriate surgical indications due to the small number of patients and the primary heterogeneous structure of pathologies. Although it gives a

positive signal in showing the results, to make an objective assessment in all aspects large

metastasectomy series with large numbers of cases will be appropriate for the evaluation.

REFERENCES

1. Shields TW. Pathology of carcinoma of the lung. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, editors. General thoracic surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 1235-68.
2. Ripley RT, Downey RJ. Pulmonary Metastasectomy. J Surg Oncol 2014; 109: 42-6.
3. Fiorentino F, Treasure T. Pulmonary metastasectomy: Are observational studies sufficient evidence for effectiveness? Ann Thorac Surg 2013; 96: 1129-31.
4. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 37-49.
5. Putnam JB, Roth JA. Secondary Tumors in The Lung. In: Shields TW (ed). General Thoracic Surgery 4th ed. Philadelphia: Williams&Wilkins, 1994; 1334-52.
6. Yüksel M, Kalaycı G. Metastatik akciğer tümörleri. In: Yüksel M, Kalaycı G (ed). Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Bilmedya Grup, 2001; 307-28.
7. Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 1111-4.
8. Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? Ann Thorac Surg 2004; 78: 1910-8.
9. Mineo TC, Ambrogi V, Paci M, et al. Transxiphoid bilateral palpation in video-assisted thoracoscopic lung metastasectomy. Arch Surg 2001; 136: 783-8
10. Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, Eyskens E, Vermorken JB, Van Marck E, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. Acta Chir Belg 2001; 101:267-72.
11. Putnam JB. Pulmonary metastases. In: Franco KL, Putnam JB, editors. Advanced therapy in thoracic surgery. Ontario: BC Decker; 1998. p. 117-26.
12. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, et al. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis:

indications and outcomes. Int J Clin Oncol 2005;10:81-85.

Ethic

Ethics Committee Approval: Informed consent was obtained each patient.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from each participants.

Authorship Contributions: Concept- ED; Design- ED.; Supervision- ED.; Materials-ED, Data Collection or Processing-S.H., ED.; Analysis or Interpretation- ED.; Literature Review- ED.; Writing- ED Critical Review- ED.

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

Peer-review: Internally peer-reviewed.

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

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

Research Article / Araştırma Makalesi

İntensif Tedaviye Uygun Olmayan Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Hipometilleyici Ajan Venetoklaks Kombinasyonu Sonuçlarının Değerlendirilmesi
Evaluation Of Hypomethylating Agent Venetoclax Combination In Patients With Acute Myeloid Leukaemia Ineligible For Intensive Treatment

Tuçcan Alp Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

Özet: Ortanca tanı yaşı 68 olan akut myeloid lösemide (AML) intensif tedavi adayı olamayan ileri yaş grubunda sağkalım süresi belirgin olarak düşüktür. Günümüzde bu hasta grubu için standart tedavi haline gelen hipometilleyici ajan-venetoklaks (HMA-V) kombinasyonu sağkalım süresi ve yaşam kalitesi artmıştır. Biz de merkezimizde intensif tedaviye uygun olmayan AML hasta grubunda HMA-V kombinasyon tedavisi sonuçlarını incelemeyi amaçladık. Çalışmaya dahil edilen 37 hastanın ortanca yaşı 70.2 yıl ve %51.4' ü kadın idi. Hastaların %73'ü de novo lösemi olup 4 hasta nüks, 1 hasta azasitidin sonrası refrakter hastalıktı. Remisyon sağlanan 2 hastaya intensif tedavi intoleransı/yan etkisi nedeniyle HMA-V kombinasyonu verildi. Azasitidin kullanım oranı %78.6 idi. Ortanca kurs sayısı 3 idi. 1. veya 2. kurs sonunda kemik iliği değerlendirmesinde remisyon oranı %51.4 olarak bulundu. Ortalama izlem süresi 11.9 ay olup hastaların %56.75'i hayatını kaybetti. Sağkalım analizlerinde ortalama ve ortanca yaşam süreleri 18 ve 13 ay olarak saptandı. Ortalama yaşam süreleri remisyon sağlananlarda, sağlanamayanlarda ve değerlendirilemeyenlerde sırasıyla 27.1, 4.1 ay ve 7.5 ay idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p <0.001). Azasitidin ile ortalama ve ortanca yaşam süreleri 22.03 ve 23 ay iken, desitabin ile bu süreler sırasıyla 3.87 ve 3 ay idi ve belirgin istatistiksel farklılık mevcuttu (p <0.001). Cox regresyon multivariate analizinde mortalite üzerinde etkili tek faktör 1./2. siklus sonu değerlendirilmesinde remisyon olmamak olarak bulundu (p 0.004). Sonuç olarak, merkezimizin sağkalım ve remisyon oranları gerçek yaşam çalışmalarıyla benzer olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, Azasitidin, Desitabin, Venetoklaks

Abstract: In acute myeloid leukaemia (AML), which the median age at diagnosis is 68 years, survival is significantly lower in the elderly group who are ineligible for intensive treatment. Survival and quality of life have been improved with the combination of the hypomethylating agent venetoclax (HMA-V), which has become the standard of care for this group of patients. We aimed to evaluate the results of HMA-V combination therapy in the group of AML patients who are ineligible for intensive treatment at our centre. The median age of the 37 patients included in the study was 70.2 years, and 51.4% were women. 73% of the patients were de novo leukemia while 4 patients were relapse and 1 was refractory disease. The HMA-V combination was given 2 patients who were in remission due to intolerance/side effects of intensive treatment. Azacitidine usage rate was 78.6%. The median number of course was 3. The remission rate was found to be 51.4% in bone marrow evaluation at the end of the 1st/2nd course. The mean follow-up was 11.9 months and 56.75% of patients died. Mean survival was 27.1, 4.1 and 7.5 months for those who achieved remission, those who did not achieve remission and those who could not be assessed, respectively, with a significant difference between groups (p <0.001). While mean and median survival with azacitidine were 22.03 and 23 months, with decitabine 3.87 and 3 months respectively, there was a significant statistical difference (p<0.001). In multivariate Cox regression analysis, the only factor influencing mortality was not being in remission at the end of 1st/2nd cycle assessment. In conclusion, the survival and remission rates seen in our center are found to be similar to real-world studies.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, Azacitidine, Decitabine, Venetoclax

ORCID ID of the authors: TAK. [0000-0002-1361-6213](https://orcid.org/0000-0002-1361-6213), AMD. [0000-0002-2073-5405](https://orcid.org/0000-0002-2073-5405)

Received 13.02.2024

Accepted 28.02.2024

Online published 06.03. 2024

Correspondence: Tuğcan ALP KIRKIZLAR – Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye, e-mail: tugcanalp82@hotmail.com

1. Giriş

Akut myeloid lösemi (AML) kromozomal translokasyonlar ve genetik mutasyonlar yoluyla klonal özellik kazanan myeloid progenitör hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve farklılaşması ile meydana gelen kötü prognozlu çok heterojen bir hastalıktır. Bu klonal myeloid blast hücreleri kemik iliği başta olmak üzere periferik kan ve diğer dokularda infiltrasyon yapmaktadır. AML'lerin yaklaşık %30'u sekonder olarak myelodisplastik sendrom gibi bir hematolojik hastalığa veya kemoterapi / radyoterapi gibi tedaviye bağlı olarak gelişebilir. Bu durumda sekonder AML olarak tanımlanır ve özellikle daha kötü prognoza sahiptir. AML her yaşta görülebilmekle birlikte yaşla sıklığı artmakta olup ortalama tanı yaşı 68'dir (1-3). Hastalığın görülme yaşının prognoz ile ilişkisi olmakla birlikte 65 yaş ve üstü tanı alan hasta grubunda 5-yıllık toplam sağkalım %10'un altındadır (4). Performans durumu uygun, genç hasta grubunda genellikle tedavi standart olarak intensif indüksiyon kemoterapisi olarak antrasiklin ve sitarabin kombinasyonu (3+7 protokolü), yüksek/orta doz sitarabin ile pekiştirme ve allojeneik hematopoetik kök hücre naklinden oluşmaktadır. Ancak ortalama tanı yaşı 68 olan bu hastalıkta yaş, mevcut komorbiditeler ve performans durumu standart tedavi açısından engeller oluşturmaktadır (5). Intensif kemoterapiye uygun olmayan bu hasta grubunda azasitidin ve desitabin gibi hipometilleyici ajanların (HMA) kullanıma girmesi ile toplam sağkalımda 7-10 ay düzeyinde sınırlı faydalarına rağmen en iyi tedavi seçeneği olarak değerlendirildiler (6). Ancak hedefe yönelik geliştirilen selektif B-hücre lenfoma-2 (BCL-2) inhibitörü olan venetoklaksın AML'de kullanımı ile sonuçların hem remisyon hem de toplam sağkalım yönünden olumlu olması üzerine HMA veya düşük doz sitarabin ile kombine olarak hızlandırılmış Food and Drug Association (FDA) onamını 2018 yılında almıştır. VIALE-A çalışmasıyla birlikte de venetoklaksın azasitidin ile kombinasyonu ile bileşik tam yanıt oranlarının %60'ın üzerine çıkması ve ortalama sağkalımın 14.7 ay olarak saptanması üzerine FDA'den tam onay alınmıştır (7). Bu gelişmelerle birlikte günümüzde AML'de intensif kemoterapi adayı olmayan ileri yaş,

komorbidite yükü olan ve performans durumu düşük olan hasta grubunda HMA venetoklaks kombinasyonu standart tedavi yaklaşımı olarak yerini almıştır (4).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda hipometilleyici ajan venetoklaks kombinasyonunda venetoklaksın onay aldığı çalışmanın altında kalan ortalama 12.3 ay ile 8.1 ay arasında değişen sağkalım sonuçları bildirilmiştir (8, 9). Biz de çalışmamızla merkezimizde uygulanan intensif tedavi adayı olmayan AML hasta grubumuzda hipometilleyici ajan venetoklaks kombinasyon tedavisinin gerçek yaşam sonuçlarını sunmayı amaçladık.

2. Gereç ve Yöntem

Ocak 2019 ve Eylül 2023 tarihleri arasında akut myeloid lösemi tanısıyla intensif kemoterapiye uygun olarak değerlendirilmeyerek en az bir kurs hipometilleyici ajan-venetoklaks kombinasyon tedavisi alan erişkin 37 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Trakya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TUTF-GOBAEK 2023/395) tarafından etik kurul onamı alınan bu retrospektif çalışmada hastaların verileri medikal dosyaları ve elektronik dosyalarından toplandı. Hastaların demografik, özgeçmiş, tanı, kemik iliği değerlendirme, genetik analiz, hastalık değerlendirme sonuçları ve izlem süreçleri ile ilgili veriler elde edildi. Charlson komorbidite indeksi (CCI) hesaplandı (10). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflandırmasına göre AML tanısı belirlenerek genetik olarak eksikliklerden ötürü anamnez ve kemik iliği bulguları ön planda tutularak de novo veya sekonder lösemi olarak da myelodisplastik sendrom ilişkili AML ve myeloproliferatif hastalık blastik dönüşüm dağılımları belirlendi (11). Genetik analizler konvansiyonel sitogenetik analiz, floresan in situ hibridizasyon (FISH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleriyle tanı anında mümkün olan hastalara yapıldı. Floresan in-situ hibridizasyon (FISH) analizinde; interfaz çekirdeği eldesi ile birlikte PML/RARA t (15;17) (q22;q21), AML1/ETO t (8;21)(q22;q22.3), CBFB (CBFB)/MYH11,

inv(16)(p13.11q22.1), 7q22.1/7q31, 5p15.31/EGR1(5q31.1), 20q12/MYBL2(20q13.12), MLL(11q23), P53(17p13.1)/CEP17 kromozom bölgeleri çalışıldı. Real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile bcr 1/2/3 t (15;17), RUNX1-RUNX1T1 t (8;21), CBFb-MYH11A (inv 16), NPM1 mutA çalışıldı. Yeni nesil dizileme yöntemi (NGS) ile yapılan moleküler genetik incelemeler kemik iliği aspirasyonundan QIAct myeloid panel kullanılarak CSF3R, MPL, SF3B1, IDH-1, KIT, TET2, NPM1, EZH2, JAK2, CBL, KRAS, SH2B3, TP53, SRSF2, SETBP1, CALR, CEBPA, ASXL1, U2AF1, ZRSR2 genleri incelendi. Hastaların 1. veya 2. kurs sonunda kemik iliği incelemeleri ile tedavi cevabı belirlendi. Tedavi cevabı değerlendirmesinde kemik iliği aspirasyon morfolojik değerlendirmesinde <%5 blast ve Auer rod yokluğu durumunda 'remisyon' olarak kabul edildi. Remisyon grubuna hemogram yanıtına göre tam ve tam olmayan hematolojik düzeltilmeler dahil edildi (6). Kemik iliği değerlendirmesi öncesi hayatını kaybeden veya 1./2. kurs sonu kemik iliği değerlendirmesi olmayan olgular 'değerlendirme yapılamadı' olarak tanımlandı. Diğer durumlar 'remisyon sağlanamadı' olarak kabul edilerek tedavi başarısızlığı olarak değerlendirildiler. Venetoklaks kombinasyonu için HMA, hekiminin seçimine göre azasitidin 75mg/m², 7 gün veya desitabin 20mg/m², 5 gün olarak uygulanmıştı. Hastaların yaşam süreleri HMA-venetoklaks tedavisi aldığı süreç başlangıç kabul edilerek ölüme kadarki veya çalışma sonu (Eylül 2023) sürecine göre hesaplandı. Hastalara rutin olarak antibakteriyel/viral/fungal profilaksi uygulanmadı.

Tüm istatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama, ortanca değerler ile kategorik değişkenler ise % olarak ifade edildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier ile yapıldı. Sağkalım yönünden gruplar Kaplan Meier log-rank analizi ile karşılaştırıldı. Mortalite üzerine etkili faktörler Cox regresyon univariate ve multivariate analizi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Akut myeloid lösemi tanısıyla en az bir kurs HMA venetoklaks kombinasyon tedavisi verilen erişkin 37 ardışık hasta analiz edildi. Hastaların %51.4' ü kadın, ortalama yaş ise 70.2 yıl ve ortanca CCI 5 idi. Akut myeloid lösemi dağılımı açısından hastaların %73'ü de novo kabul edilirken, %13.5' i myelodisplastik sendrom ilişkili AML, %10.8' i myeloproliferatif hastalıktan AML dönüşüm ve %2.7' i (1 hasta) izole ekstramedüller hastalık olarak değerlendirildi. 2 hasta nüks, 2 hasta allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası nüks sonrası 1 hasta ise 4 kurs azasitidin tedavisi sonrası refrakter hastalık nedeniyle HMA-venetoklaks kombinasyonu almıştır. Bu hastalar dışında iki hastada remisyonunda iken ilaç yan etkisi (izole ekstramedüller hastalık) ve intoleransı nedeniyle HMA-venetoklaks kombinasyonuna geçilmiştir. Medüller tutulumu olmadan izole olarak ekstramedüller hastalık ile tedavi verilen olguda yüksek doz sitarabin tedavisi ile akut serebellar nörotoksisite gelişmesi üzerine allojeneik hematopoetik kök hücre nakline köprü olarak HMA-venetoklaks kombinasyonu verilmiştir. HMA-venetoklaks kombinasyon tedavisi başlangıcındaki kemik iliği ortalama blast yüzdesi 35 hastada %60.6 olup bu ortalamaya remisyonunda iken tedavi intoleransı veya ilaç yan etkisi nedeniyle HMA-venetoklaks tedavisine geçilen iki hasta dahil edilmemiştir. Uygulanan kurs sayısı en az 1, en çok 24 olup ortanca değer 3'tür. Hastaların %78.6'sı venetoklaks azasitidin ile birlikte almıştır. Venetoklaks başlangıç dozu açısından hastaların %67.6'sına ramp-up yapılarak 400 mg/28 gün şeklinde uygun doz ve gün sayısında venetoklaks verilebilmiştir. Uygulanan kurslardaki doz ve/veya gün değişikliklerinin nedeninin dağılımına bakıldığında en sık (%53.8) febril nötropeninin neden olduğu görüldü. Sitopeniler ise ikinci en sık (%15.4) tek başına nedeni oluşturuyordu. Tedavi yanıt değerlendirmeleri açısından 1. veya 2. kurs sonunda kemik iliği değerlendirmesinde remisyon sağlanan hasta oranı %51.4 iken hastaların %27'sinde remisyon sağlanamamıştı. Ortalama izlem süresi 11.9 ay olarak tespit edildi ve bu süreçte hastaların

%56.75'i hayatını kaybetti. Hastaların dağılım özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

1./2. kursta remisyon sağlanan hastalardan ikisi allojeneik hematopoetik kök hücre nakline yönlendirilirken ikisinde tedavi devamı döneminde derin sitopenilerin devam etmesi ve yönetim güçlüğü nedeniyle 12. ve 24. kurslar sonrası tedavileri kesildi. Diğer remisyon sağlanan hastalardan ikisi ise tedavi yanıtını 4. ve 8. kurs sonraları kaybetti. Bu hastalardan biri kurtarma rejimine geçilemeden, diğeri ise kurtarma tedavisi esnasında hayatını kaybetti. Tedavi cevabı olmayan ve yaşamına devam eden 5 hastada tedavi değişikliğine gidildi.

Elde edilebilen genetik verilere göre; 30 hastadan yeterli metafaz sağlanabilen 22 hastanın sitogenetik analizleri 12 hastada normal olarak bulundu. 10 hastanın FISH-PCR sonucu elde edilebildi. Hastaların sitogenetik, moleküler genetik dağılımları Tablo 2'de özetlenmiştir. Bunun yanında 35 hastanın NGS incelemesi mevcut olup 3 hastada DNA izole edilemezken 5 hastada da patojenik varyasyon saptanmamıştır. Tier 1 ve 2 düzeyi değerlendirildiğinde; 4 hastada RUNX1, 4 hastada ASXL1, 3 hastada DNMT3A, 7 hastada FLT3, 2 hastada JAK2, 3 hastada P53, 3 hastada NPM1, 4 hastada IDH2, 3 hastada IDH1 mutasyonları saptandı.

Tablo 1. HMA venetoklaks tedavisi alan 37 akut myeloid lösemi tanılı hastanın özellikleri

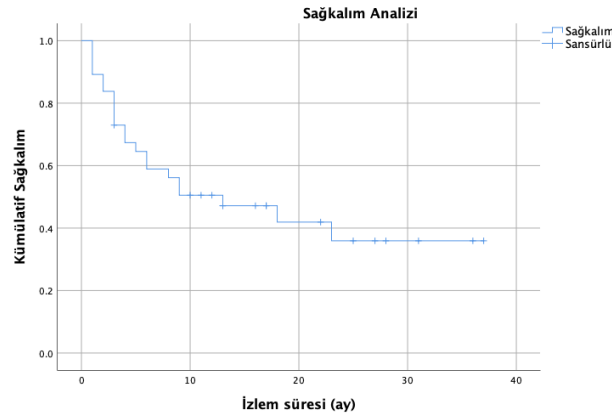
Cinsiyet (n: 37)	Kadın: %51.4 Erkek: %48.6
Yaş (n: 37)	Ortalama: 70.22 (SS: 8.49) Ortanca: 71 (min 42- max 86)
Tanı (n: 37)	De novo AML: % 73 MDS transforme AML: % 13.5 MPN transforme AML: % 10.8 Ekstramedüller tutulum (izole): % 2.7
CCI (n: 37)	Median: 5 (min 2- max 9)
Başlangıç blast (n: 35)	Ortalama: %60.6 (SS: 23.18) Ortanca: %65 (min 20- max 95)
Kombinasyonda HMA tercihi (n: 37)	Azasitidin: %78.4 Desitabin: %21.6
Kurs sayısı (n: 37)	Ortalama: 5.84 (SS: 6.09) Ortanca: 3 (min 1- max 24)
İzlem süresi (ay) (n: 37)	Ortalama: 11.97 (SS: 10.42) Ortanca: 9 (min 1- max 37)
Toplam mortalite oranı (n: 37)	%56.75
30. gün mortalite oranı (n: 37)	%10.8
60. gün mortalite oranı (n: 37)	%16.2
Venetoklaks doz/gün (1. kursta) uygulamaları (n: 37)	400mg/28 gün: %67.6 400mg/14 gün: %10.8 200mg/14 gün: %8.1 Diğer: %13.5
Venetoklaks doz/gün değişiklik nedeni (n: 26)	Sitopeni: %15.4 FEN: %53.8 Sitopeni+FEN: %19.2 FEN+ABY: %3.8 Uyumsuzluk: %7.7
Tedavi değerlendirmesi (n: 37)	1./2.kurs sonu remisyon: %51.4 1./2.kurs sonu remisyon değil: %27 Değerlendirme yapılamayan: %21.6

HMA: Hipometilleyici ajan, SS: Standart sapma, AML: Akut myeloid lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, MPN: myeloproliferatif neoplazi, CCI: Charlson komorbidite indeksi, FEN: Febril nötropeni, ABY: Akut böbrek yetmezliği

Tablo 2. Hastaların sitogenetik ve moleküler genetik analiz sonuçları

Kromozomal sitogenetik analiz (Herbiri farklı hastaya aittir)
41~44,---[13/16]/46,XX[3/16]
47,XY,+8
57,XY, +1, del(5q), +6p, +8, +9, -10, +12, +13, +14, +18, +20, +21,-22
46,XX, del(7)(q22)[7/15]/46,XX[8/15]
45,X,Y,der(9)del(9)(q34)dup(1)(q22qter)[8/15]/46,XY [7/15]
47,XY+M(4/15)/46,XY[11/15]
45,X,-Y[8/15]/46,XY[7/15]
47,XY,+21[8/15]/46,XY[7/15]
47,XX,+8[10/15]/46,XX[5/15]
47,XX-8
FISH-PCR
NPM1 mut A (5 hastada)
nuc ish (PML RARA CBFB MYH11 AML1 ETO 5p15.31 EGR1 20912.MYBL2 7q22.1.7q31 P53 CEP17)x2[100] (MLL)x3[70/100] (1 hastada)
nuc ish (PML RARA CBFB MYH11,AML1,ETO,20q12, MYBL2,5p15.31,EGR1, MLL,P53 CEP17x2)[100] nuc ish (7q22.1,7q31x1)[50/100] (1 hastada)
FLT3 D-835 mut (1 hastada)
Jak2 V617F mut (2 hastada)

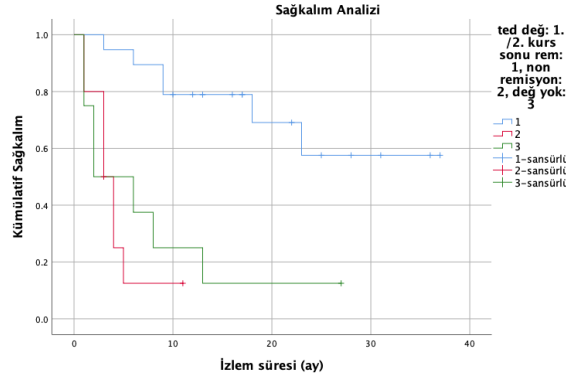
Sağkalım analizlerinde ortalama yaşam süresi 18 ay (SS 2.67, %95 Güven aralığı (GA)) ve ortanca yaşam süresi 13 ay (SS 5.9, %95 GA) olarak bulundu (Şekil 1).



Şekil 1. Kaplan Meier analizi ile tüm hastaların sağkalım eğrisi

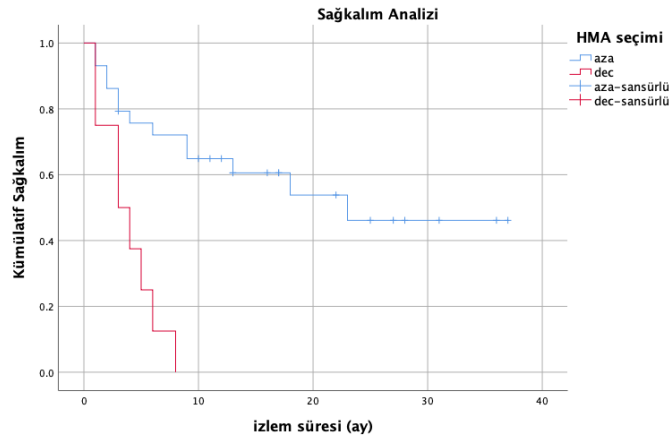
Tedavi cevabı açısından sağkalım analizleri değerlendirilmesinde remisyon olarak incelendiğinde 1./2. kurs sonu değerlendirilen hastaların ortalama yaşam

süresi 27.1 ay, tam yanıt sağlanamayan hastaların 4.1 ay ve değerlendirme yapılamayan hastaların ise 7.5 ay olarak hesaplandı. Kaplan-Meier log-rank analizlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p değeri <0.001) (Şekil 2).



Şekil 2. Kaplan Meier log rank analizi ile 1./2. kurs sonu remisyon durumuna göre grupların sağkalım eğrileri

Azasitidin veya desitabin ile kombinasyonun sağkalım farklılığı olup olmadığı analiz edildiğinde azasitidin ile ortalama ve ortanca yaşam süreleri 22.03 ay (SS 3.019) ve 23 ay iken, desitabin ile bu süreler sırasıyla 3.87 (SS 0.85) ve 3 ay idi. Gruplar karşılaştırıldığında p değeri <0.001 olup istatistiksel olarak belirgin anlamlı farklılık saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Hipometilleyici ajan seçimine göre Kaplan Meier log rank analizi ile sağkalım eğrileri

AML sınıflandırmasında de novo/sekonder oluşuna göre sağkalım analiz edildiğinde, de novo AML için ortalama ve ortanca sağkalım süreleri sırasıyla 19.18 ay (SS 3.09), 13 ay olup sekonder AML grubunda bu süreler 12 ay (SS 3.62) ve 6 ay idi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi (p değeri 0.438).

Sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; cox regresyon univariate analizinde CCI yüksekliği, 1./2. siklus sonu değerlendirmesinde remisyonunda olmamak, kombinasyonun desitabin ile yapılması mortaliteyi artırıcı bağımsız faktörler olarak tespit edildi (p değerleri sırasıyla 0.024, 0.001, ve 0.001). Bu değişkenler multivariate analize alındığında ise mortalite üzerinde etkili tek faktör 1./2. siklus sonu değerlendirmesinde

remisyonda olmamak olarak bulundu (p 0.004, HR: 6.784 (%95 GA 1.811-25.409).

4. Tartışma ve Sonuç

Venetoklaksın intensif tedaviye uygun olmayan hastalarda standart yaklaşım haline gelmesiyle gerçek yaşam verileri de literatüre katkı sağlamaya devam etmektedir. Çalışmalar değerlendirildiğinde özellikle sağkalım süresi ve yanıt oranları ile ilgili farklılıklar bulunmakla birlikte bu sonuç ön planda çalışmaya dahil edilen hastaların homojen olmamasına bağlanmaktadır (9).

Retrospektif çalışmamızda ortalama yaş 71 idi, yeni tanı intensif tedavi adayı olmayan AML hastalarında HMA-venetoklaks kombinasyonu kullanılan mevcut çalışmalarla karşılaştırıldığında, DiNardo ve arkadaşlarının Viale A çalışmasında ortalama yaş 76 olup, Di Nardo ve ark.'ın 145 hastayla yaptığı faz 1b çalışmada da ortalama yaş 75 olarak ifade edilmişti (7, 12). Daha küçük hasta gruplarıyla yapılmış diğer çalışmalarda da ortalama yaşın 65 ila 75 aralığında olduğu görüldü (8, 13-15). İtalyan kohort çalışması olan Avalon çalışmasında da yeni tanı hasta grubunda ortalama yaş 74 olarak bildirildi (9). Cinsiyet dağılımına bakıldığında Viale A ve diğer bazı çalışmalarda erkek cinsiyet ağırlıklı iken hasta grubumuzda bu oran Avalon çalışmasına (%53.6) benzer olarak %51.4 ile kadın cinsiyet yönündeydi (7-9, 14).

Tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında komplet/inkomplet remisyona oranları yeni tanı hasta gruplarında 286 hastanın dahil edildiği venetoklaksın azasitidin ile kombine edildiği Viale A çalışmasında %66.4 olarak bildirilmiştir (7). HMA ile kombinasyon kullanımının gerçek yaşam analizleri incelendiğinde yeni tanı hastalar için Pollyea ve ark. 'ın 115 hasta ile olan azasitidin ve desitabin kullanılan çalışmasında %70 üzerinde, De Bellis ve ark.'ın 56 hasta ile azasitidin ve desitabin ile kombinasyonunda %67.9 ve Winter ve ark.'ın 33 yeni tanı hasta ile azasitidin ile kombinasyonunda ise bu oran %63 olarak bulunmuştur (8, 15, 16). Mayo klinikte yapılan çoğunlukla desitabin (%65.9) ile kombinasyonu tercih edilmiş olan 44 yeni

tanı hastanın analizinde komplet ve inkomplet remisyona oranı %50 olarak bildirildi (14). Avalon çalışmasında ise 43 hastalık yeni tanı grubunda komplet/inkomplet remisyona oranı %48.8 iken refrakter/relaps vakalar da eklendiğinde bu oran %39 olarak tespit edildi (9). 32 yeni tanı, 5 nüks/refrakter hastanın değerlendirildiği çalışmamızda da komplet/inkomplet remisyona oranı %51.4 ile İtalyan kohort ve Mayo klinik verileriyle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda ortalama 11.9 aylık izlem süresince hastaların %56.7'si hayatını kaybetti. 2 farklı İtalyan çok merkezli yeni tanı hastaların alındığı çalışmalardan birinde ortalama yaklaşık 10 aylık izlem süresince ölüm oranı %58.9 iken diğerinde yaklaşık 2 kat daha uzun ortalama izlem süresince ölüm oranı %67.4 olarak belirtildi (8, 9). Ortanca izlem süresi 7 ay olan Morsia ve ark.'ın 44 hastalık analizinde toplam ölüm oranı yaklaşık %41 olup, 30. gün ve 60. gün ölüm oranları sırasıyla %4.6 ve %11.5 idi (14). Çalışmamızda toplam mortalite oranları İtalyan çok merkezli çalışmalarına benzer oranlarda olup Morsia ve ark.'ın analizine göre 30. gün ve 60. gün mortalite oranları %10.8 ve %16.2 ile daha yüksek seviyelerde idi.

Ortanca tüm yaşam süreleri değerlendirildiğinde; Viale A çalışmasında azasitidin-venetoklaks ile 14.7 ay iken yeni tanı vakaların dahil edildiği gerçek yaşam verilerinde de bu sürenin 11 ay ile 16.4 ay aralığında değiştiği görüldü. Di Nardo ve ark.'ın 145 hastalık faz 1b çalışmasında da 17.5 ay olarak saptandı (8, 12, 14). Ucciero ve ark.'ın 19 çalışmanın dahil edildiği metaanalizinde ortalama sağkalım süresi 9.37 ay tespit edildi ve Viale A çalışması ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük saptandı. Bu sonuç araştırmacılar tarafından gerçek yaşam verilerinde önemli prognostik olabilecek parametrelerin (ECOG performansı, bazal laboratuvar parametreleri gibi) değerlendirilememiş olmasından ve hasta heterojenitesinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda venetoklaks onamı alınan bu çalışmanın azasitidin ile dizayn edildiğini ancak gerçek yaşam verilerinde desitabin içeren çalışmaların da dahil edildiğini ifade ederek, desitabin

kullanılan çalışmalar dışlanarak analiz yapıldığında (6/19, 365 hasta/1196 hasta) ortalanca sağkalım süresinin 11.5 ay olduğu tespit edildi (4). Pollyea ve ark.'ın yeni tanı hastaların alındığı çalışmasında ortalanca sağkalım süresinin 84 hastalık azasitidin grubu için 16.4 ay iken 31 hastalık desitabin grubu için 16.2 ay olduğu görüldü (15). Ancak biz çalışmamızda hasta sayısının da azasitidin için 29, desitabin için 8 olmasından da kaynaklanabilecek belirgin sağkalım farklılığı tespit ettik. Ortanca sağkalım süreleri azasitidin için 23 ay iken desitabin için 3 ay idi (p değeri <0.001).

Genetik incelemelerin tamamının elde edilememesi ve bu nedenle hastalığın genetik risk durumunun her hastada belirlenememesi, tek merkez deneyimi olmasıyla da hasta sayısının düşüklüğü çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, tek merkez hasta grubumuzda yaklaşık bir yıllık ortalama izlem süresinde

inkomplet/komplet remisyon oranlarının ve ortalanca sağkalım sürelerinin literatürdeki gerçek yaşam verileriyle benzerlik gösterdiğini tespit ettik. Bunun yanında azasitidin venetoklaks kombinasyonu desitabine göre belirgin sağkalım avantajı olduğunu ortaya koyduk. Ancak hasta sayısının kısıtlılığı nedeniyle azasitidin veya desitabin kullanan hastalar birebir karşılaştırılamamış olmakla birlikte desitabin tercih edilen hasta sayısının sekiz olması ve bunun yanında hastaların üçünde sağkalımı olumsuz etkilediği bilinen TP53 mutasyonunun eşlik etmesinin bu sonuçlarda etkili olabileceği akla gelmektedir. Ama yine de tüm intensif tedaviye uygun olmayan hasta grubu değerlendirildiğinde diğer tedavi seçenekleriyle ortalama 6 ay olan sağkalım süresinin desitabin venetoklaks kombinasyonu ile 3.8 ay olması kombinasyonda hipometilleyici tercihinde etkili olabilecek bir unsur olabileceğini düşündürmektedir.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer J Clin* 2020; 70(1):7–30.
2. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2018; 93(10):1267–1291.
3. Newell LF, Cook RJ. Advances in acute myeloid leukemia. *BMJ* 2021;375:n2026.
4. Ucciero A, Pagnoni F, Scotti L, et al. Venetoclax with hypomethylating agents in newly diagnosed acute myeloid leukemia a systemic review and meta-analysis of survival data from real-world studies. *Cancers* 2023; 15(18):4618.
5. Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: An update from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(1):54–59.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an International Expert Panel. *J Am Soc Hematol* 2017; 129(4):424–447.
7. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383(7):617–629.
8. De Bellis E, Imbergamo S, Candoni A, et al. Venetoclax in combination with hypomethylating agents in previously untreated patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive treatment: A real-life multicenter experience. *Leuk Res* 2022; 114:106803.
9. Todisco E, Papayannidis C, Fracchiolla N, et al. AVALON: The Italian cohort study on real-life efficacy of hypomethylating agents plus venetoclax in newly diagnosed or relapsed/refractory patients with acute myeloid leukemia. *Cancers* 2023; 129(7):992–1004.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373–83.
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20):2391–2405.
12. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019; 133(1):7–17.
13. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. *Blood* 2020; 135(11):791–803.

14. Morsia E, McCullough K, Joshi M, et al. Venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia: Mayo clinic series on 86 Patients. Am J Hematol 2020; 95(12):1511–1521.
15. Pollyea DA, Pratz K, Letai A, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study. Am J Hematol 2020; 96(2):208–217.
16. Winters AC, Gutman JA, Purev E, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia. Blood Adv 2019; 3(20):2911–2919.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Trakya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: TUTF-GOBAEK Protokol Kodu: 2023/395, Karar No: 16/12, Tarih: 23/10/2023).

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

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

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Tıbbi uygulamalar: TAK, AMD. Konsept: TAK, AMD. Tasarım: TAK. AMD. Veri Toplama veya İşleme: TAK. Analiz ve Yorum: TAK, AMD. Literatür Taraması: TAK.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

The Impact of Age Over 80 Years on Outcomes in Geriatric Patients with Acute Pancreatitis: A Single Center Experience

Akut Pankreatitli Geriatrik Hastalarda 80 Yaş Üstü Olmanın Sonuçlar Üzerindeki Etkisi: Tek Merkez Deneyimi

¹Hakan Şıvgın,²Abdurrahman Şahin

¹ Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Tokat, Türkiye

²Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Faculty, Department of Gastroenterology, Tokat, Türkiye

Abstract: The aim of this study is to evaluate the prognosis and mortality of acute pancreatitis (AP) in older subjects and compare octogenarians (≥80 years) with nonoctogenarians (age <80 years). The medical records of elderly patients who were followed up with the diagnosis of AP at our clinic between January 2018 and December 2021 were retrospectively analyzed. The etiology of AP, comorbidities, laboratory parameters, intensive care unit (ICU) admission, and mortality were noted. Among survivors, one-year mortality status was also recorded. Disease severity, in-hospital mortality and one-year mortality were compared. A total of 206 older patients (60 octogenarian, 146 nonoctogenarian) were recruited to the study. Of them, 115 (56%) were female and the mean age was 76.1±7.3 years. Severity of AP didn't differ between octogenarians and nonoctogenarians (p>0.05). ICU admission was seen in 13% of octogenarians and 11% of nonoctogenarians (p>0.05). In-hospital mortality occurred in 8.3% of octogenarians and 6.8% of nonoctogenarians (p>0.05). After discharge, one-year mortality occurred in 20% of octogenarians and 6.6% of nonoctogenarians (p<0.01). In multivariate analysis severe AP (OR:24.940;%95CI:1.013–95.609; p=0.01), ICU admission (OR:10.244;%95CI:1.399–74.990; p=0.01) and chronic kidney disease (CKD) (OR:9.840;%95CI:1.013–95.609; p=0.04) were independent risk factors for in-hospital mortality, and ≥80 years (OR:2.984;%95 CI:1.116–7.980; p =0.03) and neurological disorders (OR:4.424;%95CI:1.480–13.226; p <0.01) were independent factors related to one-year mortality. Our results showed that advanced age has not a significant effect on the course of AP in elderly. Comorbidities play important role in short- and long-term outcomes in elderly. Larger prospective trials are needed to draw more definitive conclusions.

Keywords: Acute pancreatitis, Elderly, Mortality, Octogenarians, Severity

Özet: Bu çalışmanın amacı yaşlı bireylerde akut pankreatitin (AP) prognozunu ve mortalitesini değerlendirmek ve 80 yaş ve üzeri hastaları, 80 yaş altı hastalarla karşılaştırmaktır. Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimizde AP tanısı ile takip edilen yaşlı hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Akut pankreatit nedeni, komorbiditeler, laboratuvar parametreleri, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışı ve mortalite kaydedildi. Taburcu edilenlerde bir yıllık sağkalım durumu da kaydedildi. Akut pankreatit şiddeti, hastane mortalitesi ve bir yıllık mortalite karşılaştırıldı. Çalışmaya toplam 206 yaşlı hasta (60'ı 80 yaş üzeri, 146'sı 80 yaş altı) dahil edildi. Bunların 115'i (%56) kadındı ve yaş ortalaması 76.1±7.3 yıldı. AP şiddeti 80 yaş üzeri ve altı hastalar arasında farklılık göstermedi (p>0.05). YBÜ'nde yatış 80 yaş üzeri hastaların %13'ünde, 80 yaş altı hastaların %11'inde mevcuttu (p>0.05). Seksen yaş üzeri hastaların %8.3'ünde, 80 yaş altı hastaların %6.8'inde hastane mortalitesi meydana geldi (p>0.05). Yaşayan hastalarda, taburculuk sonrası bir yıllık mortalite 80 yaş üzeri olanların %20'sinde ve 80 yaş altı olanların %6.6'ında görüldü (p<0.01). Çok değişkenli analizde şiddetli AP (OR:24.940; %95CI:1.013–95.609; p=0.01), YBÜ yatışı (OR:10.244; %95CI:1.399–74.990; p=0.01) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) (OR:9.840; %95CI:1.013–95.609; p=0.04) hastane mortalitesi için bağımsız risk faktörleriyken, 80 yaş üzeri olmak (OR: 2.984;%95 CI:1.116–7.980; p =0.03) ve nörolojik hastalıklar (OR:4.424;%95CI:1.480–13.226; p <0.01) bir yıllık mortaliteyle ilişkili bağımsız faktörlerdi. Sonuçlarımız ileri yaşın yaşlılarda AP seyri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını gösterdi. Yaşlılarda, komorbiditeler kısa ve uzun dönem sonuçlarda önemli rol oynamaktadır. Daha kesin sonuçlara varmak için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, Yaşlılar, Mortalite, Seksen yaş üzeri, Hastalık şiddeti

ORCID ID of the authors: HŞ. [0000-0001-5008-6576](https://orcid.org/0000-0001-5008-6576), AŞ. [0000-0001-5477-9492](https://orcid.org/0000-0001-5477-9492)

Received 05.01.2024

Accepted 29.02.2024

Online published 06.03.2024

Correspondence: Hakan ŞIVGIN – Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Tokat, Türkiye

e-mail : sivginhakan@gmail.com

1. Introduction

The improvement of living standards and health conditions in the last decades has led to gradual increase in elderly population all over the world as well as in Turkey. According to the current data from the Turkish Statistical Institute, the average life expectancy in Turkey is 74.8 years for men and 80.3 years for women (1). In many countries, including Turkey, the elderly or older is defined as having a chronological age of 65 years or older. Older adults constitute a heterogeneous population that shows differences in their physical and mental function, cognitive status, and social aspects (2). Individuals aged 80 years or older, which is named as octogenarians, constitute a group of people that requires more intensive care and follow-up.

Acute pancreatitis (AP) is identified as the acute inflammation of the pancreatic gland and, is one of the most common gastrointestinal emergencies with high mortality (3). While gallstones and alcohol represent the main causes of AP, no etiology is found in up to 30% of patients and AP is defined as idiopathic in this group (4). The clinical picture varies from self-limiting acute localized inflammation of pancreas to severe multi-organ failure. Disease severity and prognosis is predicted by the revised Atlanta Classification. The severity is graded as mild, moderately severe and severe according to the revised Atlanta Classification. Mortality rate varies from 5% in mild cases up to 30% in those patients with infected pancreatic necrosis (5).

With the ageing of the population, an increasing number of elderly patients have begun to experience acute disorders including AP (6). Acute pancreatitis presents with more severe course in elderly patients with longer hospital stay and higher rate of intensive care unit (ICU) admission (7). Diagnosing of AP is more difficult in older patients compared to younger adults. The symptoms usually occur later and, tend to be nonspecific during presentation. The intensity of pain may be lower. Mild increases in amylase may be related to other gastrointestinal disorders (8). In the course of disease, elderly patients

deteriorate more easily compared to younger ones. Furthermore, the high comorbidity rate in the elderly population may result in severe consequences in AP. Age is a component of several AP severity indices like Ranson's criteria, the Modified Glasgow Prognostic Score, the bedside index of severity in acute pancreatitis (BISAP) and, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score (9). Though most studies have demonstrated a higher mortality rate in older patients, a more severe course without increased mortality was demonstrated in other studies (5). Hence, it is necessary to determine the outcomes and clinical traits of AP in this specific population and apply required medical and interventional treatment is crucial for them (3). In the current study we aimed to focus on the clinical course of AP, including severity of AP, ICU admission, in hospital mortality and one-year all-cause mortality, among elderly patients, especially in octogenarian ones.

2. Materials and Methods

In this retrospective study, elderly patients with AP (≥ 65 years-old), who were treated at Gastroenterology Clinic of Tokat Gaziosmanpasa University Hospital between January 2018 and December 2021, were enrolled. Elderly patients were classified as nonoctogenarians between 65-80 years of age and octogenarians over 80 years of age. The diagnosis was made based on the presence of at least two of the three features: characteristic abdominal pain consistent with AP, serum amylase or lipase values at least three times greater than the upper limit of normal value, and radiological findings consistent with AP. Among elderly patients with AP, patients who had insufficient clinical and follow-up data were excluded from the study. Patients with recurrent pancreatitis were enrolled only at first admission.

Demographic, clinical, and laboratory data were retrieved for assessment of disease severity and clinical outcomes. Age, gender, comorbid diseases including diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), coronary heart disease (CHD), heart failure, chronic kidney

disease (CKD), neurological disorders and pulmonary disorders were recorded. Etiology of AP was determined as biliary or non-biliary. Laboratory parameters on admission and at the second day of admission were also recorded. Severity of AP was determined using the revised Atlanta Classification, and graded as mild, moderately severe and severe. Ranson's criteria scores and BISAP scores were also recorded. Ranson's score ≥ 3 and BISAP score ≥ 3 were accepted as severe AP. Data about length of hospitalization and ICU admission were obtained from hospital records. Outcomes included in-hospital AP related mortality and one-year all-cause mortality.

2.1. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS v 20.0 (IBM, New York, USA). Continuous

variables were expressed as means and standard deviations or medians and standard error of mean. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Student t test was used to compare normally distributed continuous variables and Mann-Whitney U test was used to compare non-normally distributed continuous variables. The chi-square test or Fisher's exact test was utilized for categorical variables. Logistic regression analysis was used for univariate and multivariate analyses to investigate factors associated with in-hospital mortality and one-year all-cause mortality. Variables with a significant p level (<0.05) in univariate logistic regression analysis were used in the multivariate logistic analysis. Results were expressed as odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). Values of $p < 0.05$ were accepted as statistically significant in all comparisons.

2.2. Tables

Table 1. Demographic and clinical features of octogenarians and nonoctogenarians with acute pancreatitis

Variable	Octogenarians (>80 years) (n=60)	Nonoctogenarians (65-80 years) (n=146)	p
Age (years)	85 $\pm$ 5	72 $\pm$ 5	<0.01
Gender, female n (%)	35 (58%)	80 (55%)	0.64
Etiology, biliary n (%)	43 (72%)	117 (80%)	0.19
Comorbid illnesses, n (%)			
Diabetes Mellitus	6 (10%)	37 (25%)	0.01
Hypertension	37 (62%)	93 (64%)	0.78
Coronary heart disease	18 (30%)	37 (25%)	0.49
Heart failure	13 (22%)	17 (12%)	0.06
Mental and Neurological Disorders	10 (17%)	13 (9%)	0.11
Chronic kidney disease	3 (5%)	10 (7%)	0.76
Pulmonary Disorders	12 (20%)	20 (14%)	0.26
Severity			
Revised Atlanta Class, n (%)			0.22
Mild	22 (37%)	69 (47%)	
Moderately Severe	30 (50%)	54 (37%)	
Severe	8 (13%)	23 (16%)	
Ranson's score ≥ 3 , n (%)	28 (47%)	60 (41%)	0.46
BISAP score ≥ 3 , n (%)	19 (31%)	33 (23%)	0.17
ICU admission, n (%)	8 (13%)	16 (11%)	0.63
Length of stay, median (25%-75%)	7 (5-9)	6 (5-9.5)	0.59
In-hospital mortality, n (%)	5 (8.3%)	10 (6.8%)	0.77
One-year mortality, n (%)	11/55 (20%)	9/136 (6.6%)	< 0.01

BISAP, Bedside index of severity in acute pancreatitis; ICU, Intensive Care Unit.

Table 2. Laboratory parameters of octogenarians and nonoctogenarians with acute pancreatitis on admission and at second day of admission

Variable	Octogenarians (>80 years) (n=60)	Nonoctogenarians (65-80 years) (n=146)	p
On admission			
WBC ($\times 10^6/L$)	13100 $\pm$ 720	13070 $\pm$ 410	0.83
Hemoglobin (g/dL) *	12.7 $\pm$ 2.1	13.4 $\pm$ 1.9	0.02
Hematocrit (%) *	38.0 $\pm$ 6.3	39.9 $\pm$ 5.6	0.03
Platelet ($\times 10^9/L$) *	221 $\pm$ 76	241 $\pm$ 85	0.12
ALT (U/L)	147 $\pm$ 17	228 $\pm$ 16	<0.01
AST (U/L)	239 $\pm$ 33	280 $\pm$ 21	0.07
Calcium (mg/dL)*	9.1 $\pm$ 0.7	9.2 $\pm$ 0.6	0.35
BUN (mg/dL)	24 $\pm$ 1.6	21 $\pm$ 0.8	0.12
Creatinine (mg/dL)	1.27 $\pm$ 0.16	1.20 $\pm$ 0.08	0.47
Amylase (U/L)	1430 $\pm$ 131	1785 $\pm$ 96	<0.01
Lipase (U/L)	2295 $\pm$ 201	2937 $\pm$ 230	0.20
CRP (mg/L)	45.0 $\pm$ 9.0	36.5 $\pm$ 3.8	0.76
At 48 hours of admission			
WBC ($\times 10^6/L$)	10835 $\pm$ 750	10200 $\pm$ 425	0.66
Hemoglobin (g/dL)*	11.5 $\pm$ 2.0	12.1 $\pm$ 1.7	0.03
Hematocrit (%)*	34.3 $\pm$ 5.9	36.3 $\pm$ 5.0	0.02
Platelet ($\times 10^9/L$)*	192 $\pm$ 70	204 $\pm$ 73	0.33
ALT (U/L)	124 $\pm$ 43.1	138 $\pm$ 15.8	<0.01
AST (U/L)	115 $\pm$ 46.1	102 $\pm$ 23.0	0.37
Calcium (mg/dL)*	8.6 $\pm$ 0.7	8.7 $\pm$ 0.8	0.72
BUN (mg/dL)	19 $\pm$ 1.5	18 $\pm$ 1.2	0.21
Creatinine (mg/dL)	1.15 $\pm$ 0.12	1.21 $\pm$ 0.10	0.99
CRP (mg/L)	128.2 $\pm$ 11.8	128.0 $\pm$ 8.2	0.92

(*) Mann–Whitney U test

ALT, Alanine aminotransferase; AST, Aspartate transaminase; BUN, Blood Urea Nitrogen; CRP, C reactive protein. WBC, White Blood Cell.

Table 3. Demographic and clinical factors associated with in-hospital mortality

Variable	Dead (n=15)	Alive (n=191)	p
Age (years)	75 $\pm$ 1.8	76.2 $\pm$ 7.3	0.77
Gender, female/ male n(%)	5 (33%) / 10 (67%)	110 (58%) / 81 (42%)	0.10
Etiology, biliary n(%)	11 (73%)	149 (78%)	0.75
Comorbid illnesses, n (%)			
Diabetes Mellitus	3 (20%)	40 (21%)	0.93
Hypertension	10 (67%)	120 (63%)	0.76
Coronary heart disease	5 (33%)	56 (26%)	0.55
Heart failure	3 (20%)	27 (14%)	0.46
Mental and Neurological Disorders	0 (0%)	23 (12%)	0.01
Chronic kidney disease	5 (33%)	8 (4%)	< 0.01
Pulmonary Disorders	3 (20%)	29 (15%)	0.70
Severity			
Revised Atlanta Class, n (%)			< 0.01
Mild	1 (7%)	90 (47%)	
Moderately Severe	2 (13%)	82 (43%)	
Severe	12 (80%)	19 (10%)	
Ranson's score ≥ 3 , n(%)	11 (73%)	77 (40%)	0.01
BISAP score ≥ 3 , n(%)	13 (87%)	39 (20%)	< 0.01
ICU admission, n (%)	11 (73%)	13 (7%)	< 0.01

BISAP, Bedside index of severity in acute pancreatitis; ICU, Intensive Care Unit.

Table 4. Multivariate logistic regression analysis for in-hospital mortality in acute pancreatitis

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
Chronic kidney disease	11.437	3.161 – 41.381	< 0.01	9.840	1.013 – 95.609	0.04
Revised Atlanta, SAP	36.211	9.378 – 139.815	< 0.01	24.940	1.860 – 334.330	0.01
Ranson's score ≥3	4.071	1.251 – 13.254	0.02	0.167	0.008 – 3.379	0.24
BISAP score ≥3	25.333	5.487 – 116.059	< 0.01	2.217	0.150 – 32.725	0.56
ICU admission	37.654	10.517 – 134.807	< 0.01	10.244	1.399 – 74.990	0.02

BISAP, Bedside index of severity in acute pancreatitis; ICU, Intensive Care Unit; SAP, Severe acute pancreatitis.

Table 5. Demographic and clinical factors associated with one-year all-cause mortality among survivors from an acute pancreatitis event

Variable	Dead (n=20)	Alive (n=171)	p
Age (years)	82±1.6	75.5±7.1	<0.01
Gender, female n (%)	12 (60%)	98 (57%)	1.00
Etiology, biliary n (%)	13 (65%)	136 (80%)	0.16
Comorbid illnesses, n (%)			
Diabetes Mellitus	3 (15%)	37 (22%)	0.77
Hypertension	9 (45%)	111 (65%)	0.09
Coronary heart disease	7 (35%)	43 (25%)	0.42
Heart failure	6 (30%)	21 (12%)	0.04
Mental and Neurological Disorders	7 (35%)	16 (9%)	<0.01
Chronic kidney disease	0 (0%)	8 (5%)	1.00
Pulmonary Disorders	4 (20%)	25 (15%)	0.51
Severity			
Revised Atlanta Class, n (%)			0.63
Mild	3 (13%)	16 (9%)	
Moderately Severe	7 (35%)	75 (44%)	
Severe	10 (50%)	80 (47%)	
Ranson's score ≥3, n(%)	8 (40%)	69 (40%)	1.00
BISAP score ≥3, n(%)	5 (25%)	34 (20%)	0.57
ICU admission, n (%)	7 (35%)	16 (9%)	<0.01

BISAP, Bedside index of severity in acute pancreatitis; ICU, Intensive Care Unit.

Table 6. Multivariate logistic regression analysis for all-cause one-year mortality among survivors from an acute pancreatitis event

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
Age ≥ 80 years old	3.528	1.371 – 9.079	< 0.01	2.984	1.116 – 7.980	0.03
Mental and Neurological Disorders	5.216	1.820 – 4.954	< 0.01	4.424	1.480 – 13.226	< 0.01
Heart failure	3.061	1.061 – 8.834	0.04	2.566	0.836 – 7.876	0.10
ICU admission	1.616	0.332 – 7.874	0.55	-	-	-

ICU, Intensive Care Unit.

3. Results

Among 436 patients with diagnosis of AP, 206 of them were over 65 years old and included in the study. Octogenarian group consisted of 60 patients and 146 patients were in the nonoctogenarian group. One hundred and fifteen patients (56%) were female and the mean age was 76.1±7.3 years. The most

common cause of AP was gallstone related disorders in 72% of octogenarians and 80% of individuals under 80 years of age (p=0.19). While DM was less common in octogenarians (10% vs 25%, p=0.01), other comorbidities didn't differ between groups (for all, p>0.05) (Table 1).

Among laboratory parameters upon admission, hemoglobin (12.7 ± 2.1 g/dL vs 13.4 ± 1.9 g/dL, $p=0.02$), hematocrit (38.0 ± 6.3 vs 39.9 ± 5.6 , $p=0.03$), ALT (147 ± 17 U/L vs 228 ± 16 U/L, $p < 0.01$) and amylase (1430 ± 131 U/L vs 1785 ± 96 U/L, $p < 0.01$) were lower in octogenarians. Similarly, hemoglobin (11.5 ± 2.0 g/dL vs 12.1 ± 1.7 g/dL, $p=0.03$), hematocrit (34.3 ± 5.9 vs 36.3 ± 5.0 , $p=0.02$) and ALT (124 ± 43.1 U/L vs 138 ± 15.8 U/L, $p < 0.01$) were different between groups at 48 hours of admission. Other laboratory parameters didn't differ between groups (Table 2).

According to the revised Atlanta classification, there was no difference between octogenarians and nonoctogenarians ($p=0.22$). Patients who had SAP consisted of 13% of patients over 80 years old and 16% of patients under 80 years old. Forty-seven percent of patients in octogenarian group and 41% of nonoctogenarians had a Ranson's score ≥ 3 ($p=0.46$). Thirty-one percent of octogenarians and 23% of nonoctogenarians had a BISAP score ≥ 3 ($p=0.17$). Eight patients (13%) of octogenarians and 16 patients (11%) of nonoctogenarians were admitted to ICU ($p=0.63$). Five patients (8.3%) in octogenarian group and 10 patients (6.8%) in nonoctogenarian group died during hospitalization for AP ($p=0.77$). After discharge of survivors, one-year mortality was 20% in octogenarian group and 6.6% in nonoctogenarian group ($p<0.01$) (Table 1).

Death during hospitalization due to AP was seen in 7.3% of geriatric subjects. The median age was 75 years and two-thirds of them was male. While CKD was more common in mortal patients (33% vs 4%, $p<0.01$), none of the patients who had neurological disorders died during hospitalization (Table 3). At the univariate analysis, a higher in-hospital mortality rate was associated with severe AP according to revised Atlanta classification (OR: 36.211; 95% CI: 9.378–139.815; $p < 0.01$), Ranson's score ≥ 3 (OR: 4.071; 95% CI: 1.251–13.254; $p=0.02$), BISAP score ≥ 3 (OR: 25.333; 95% CI: 5.487 – 116.059; $p < 0.01$), ICU admission (OR: 37.654; 95% CI: 10.517–134.807; $p < 0.01$) and CKD (OR: 11.437; 95% CI: 3.161–41.381; $p < 0.01$) (Table 4). Multivariate analysis confirmed

that severe AP according to the revised Atlanta classification (OR: 24.940; 95% CI: 1.013–95.609; $p=0.01$), ICU admission (OR: 10.244; 95% CI: 1.399–74.990; $p=0.01$) and CKD (OR: 9.840; 95% CI: 1.013–95.609; $p=0.04$) were independent risk factors for in-hospital mortality (Table 4).

Of the 191 patients who survived after the AP event, a total of 20 patients (10.5%) died within one year. Among them, 11 patients (20%) was in octogenarian group and 9 patients (6.6%) was in nonoctogenarian group. The median age of dead patients was 82 years (range 68–92) and 60% of them were female. The incidence of heart failure (30% vs 12%, $p=0.01$) and neurological disorders (35% vs 9%, $p < 0.01$) was higher among dead cases compared to living cases. One year mortality was not related to the severity of AP event, it was more common among patients who had admitted to ICU during hospitalization for AP (35% vs 9%, $p < 0.01$). A comparison of demographic and clinical factors between dead and living patients after hospital discharge is presented in Table 5. In multivariate regression analysis, to be in octogenarian group (OR: 2.984; 95% CI: 1.116–7.980; $p = 0.03$) and to have neurological disorders (OR: 4.424; 95% CI: 1.480–13.226; $p < 0.01$) were independent factors related to one-year mortality (Table 6).

4. Discussion

There is scarce data in the literature on the outcomes of AP in octogenarians and the impact of AP on the short- and long-term survival of octogenarians. In the present study we demonstrated that in-hospital mortality rate and AP severity were similar in octogenarians and younger ones. On the other hand, one-year mortality was higher in octogenarians and there was no impact of the AP severity on one-year mortality.

The major etiological factor was found as gallstones among our study population. A study from Europe reported an increased incidence of AP among patients aged over 65 years and, cholelithiasis was the main factor in elderly, especially in Mediterranean area (10). In a recent study from China, the main etiology was biliary in 88.6% of patients over

80 years old and, 79.6% of patients aged between 60-80 years old (3). Another study comparing octogenarian AP patients with AP patients aged between 65 and 80 years old from Türkiye showed that biliary etiology was responsible from 74.8% of octogenarians and 81.0% of nonoctogenarians (11). Mentioned study also showed that while neurological disorders were more common, DM was less common among octogenarian patients with AP. These findings were comparable with our results.

Acute pancreatitis is a common medical emergency, and older patients have unique features related to AP. Because their response to treatment may differ from young adults and, the presence of several comorbidities and frailty lead to vulnerability to organ failures and make treatment more difficult. It was demonstrated in a meta-analysis including 194,702 AP patients, a continuous, linear increase in the incidence of severe AP and mortality up to 60 years old with a rate of 0.193%/year and 0.086%/year, respectively (12). In the aforementioned study, while a rapid increase in mortality rate was found over 60 years old, severity of AP remained in linear slightly elevated pattern. The authors concluded that higher rate of comorbidities in geriatric population may explain the rapid increase in mortality. A national database study of 184,763 patients with biliary AP showed that 41% of cases were in the elderly group, and SAP and mortality showed an age-related increase in elderly cases, with higher rates in cases over 85 years of age (13).

Many studies have reported that higher mortality rate is evident in elderly (5, 6, 14). A recent multicenter study from Türkiye demonstrated a mortality rate of 1.6% in patients with AP (15). In our study, in-hospital mortality related to AP was 8.3% in octogenarians and 6.8% in nonoctogenarians. As expected, we had higher mortality rate in our elderly population. Di Mauro et al. found mortality rate among octogenarian patients with AP as 8% and, only 25% of deceased patients had biliary etiology (16). Similarly, Sahiner et al. found no difference in-hospital mortality between octogenarians (7.1%) and nonoctogenarians (6.5%) (11). On the contrary, Yu et al. showed that mortality

related to AP was 16.3% in patients over 80 years-old and 8.9% in patients between 60-80 years-old and, to be over 80 years old and organ failure were independent predictors of mortality in elderly AP patients(3).

Disease severity is the main predictor of poor outcome in AP. Several prognostic indices or classifications have been used to predict mortality and morbidity. As mentioned earlier, age is one of determinants in most indices. Of them, the most widely used are Ranson's criteria, BISAP and modified Atlanta classification. Several studies have reported higher Ranson's scores or BISAP scores in octogenarian patients compared to nonoctogenarians and younger adults (17, 18). In-hospital mortality related to AP is mostly because of organ dysfunction which involved in modified Atlanta classification. We demonstrated that severe AP according to the Atlanta classification was an independent predictor of death during AP event. On the other hand, Ranson's criteria and BISAP were unsatisfactory to predict mortality in multivariate analysis. Therefore, it is reasonable to prefer the revised Atlanta classification, which does not include an age component, in predicting disease severity in elderly.

Another predictor of in-hospital mortality was preexisting CKD. Acute kidney injury (AKI) is a serious complication of AP, with an incidence reaching up to 70% in patients with severe AP (19). Renal impairment and electrolyte disturbances significantly increases the risk of mortality, especially in patients who had preexisting CKD. Mortality was seen in one-third of patients who had CKD and only 4% of patients who had normal renal functions. Interestingly, none of AP patients with CKD died after hospital discharge. Instead, mortality rate was higher in patients who had heart failure and neurological disorders. Intensive care unit admission for AP event was also higher among dead patients that die after discharge. In multivariate analysis, age over 80, and neurological disorders were predictors of one-year mortality after discharge of an AP event. This may be explained by the fact that most patients who had preexisting neurological disorders or heart failure are monitored

closely in the ICU during the AP event. Moreover, in the current study it was demonstrated that one-year all cause mortality was not related with index AP event. Instead, it was closely related with age and neurological disorders. It is well known that mental and neurological disorders like stroke, Parkinson's disease or dementia are more common among older patients and, the mortality rate increases in these patients (20-22). Our one-year mortality results can be explained by this fact.

There are some limitations of the current study. First, because of the single-center retrospective feature of the study, potential biases could derive from the study design. All data were retrospectively collected, and hence, some data on demographic and clinical features might be missing and/or inaccurate. Due to single-center design, patient number might be insufficient to judge on predictive factors for mortality, and larger-scale

prospective studies are needed. We don't have a group of adult patients under 65 years old, so we couldn't compare geriatric patients with other adults. Therefore, our results cannot be generalized to all adult AP patients. Finally, we also don't have an octogenarian control group without AP for the assessment of factors causing long term mortality in octogenarians.

Consequently, we investigated demographic and clinical factors affecting severity of AP, AP related mortality and long-term mortality in the current study. Our results showed that to be over 80 years old doesn't influence clinical course of AP among older subjects. Furthermore, our analysis revealed that acute pancreatitis had no impact on long-term survival if treated appropriately. Comorbidities should be taken into account for poor short- and long-term outcomes in elderly.

REFERENCES

1. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hayat-Tablolari-2020-2022-49726>. (Access on: December 22, 2023)
2. Papapostolou S, Dinh DT, Noaman S, Biswas S, Duffy SJ, Stub D, et al. Effect of Age on Clinical Outcomes in Elderly Patients (>80 Years) Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From a Multi-Centre Australian PCI Registry. *Heart Lung Circ.* 2021;30(7):1002-13.
3. Yu B, Li N, Li J, Wan J, He W, Zhu Y, et al. The Clinical Characteristics of Acute Pancreatitis in Gerontal Patients: A Retrospective Study. *Clin Interv Aging.* 2020;15:1541-53.
4. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2015;23(Pt A):68-74.
5. Quero G, Covino M, Fiorillo C, Rosa F, Menghi R, Simeoni B, et al. Acute pancreatitis in elderly patients: a single-center retrospective evaluation of clinical outcomes. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(4):492-8.
6. Baeza-Zapata AA, Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Collaborators. Acute Pancreatitis in Elderly Patients. *Gastroenterology.* 2021;161(6):1736-40.
7. Goldacre MJ, Roberts SE. Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *BMJ.* 2004;328(7454):1466-9.
8. Kozziel D, Gluszek-Osuch M, Suliga E, Zak M, Gluszek S. Elderly persons with acute pancreatitis - specifics of the clinical course of the disease. *Clin Interv Aging.* 2019;14:33-41.
9. Lee DW, Cho CM. Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6).
10. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology.* 2017;17(2):155-65.
11. Sahiner ES, Acehan F, Inan O, Aslan M, Altiparmak E, Ates I. Characteristics and clinical outcomes of patients over 80 years of age with acute pancreatitis. *Eur Geriatr Med.* 2022;13(4):1013-22.
12. Marta K, Lazarescu AM, Farkas N, Matrai P, Cazacu I, Ottoffy M, et al. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis I: A Meta-Analysis and Systematic Review Based on 194,702 Patients. *Front Physiol.* 2019;10:328.
13. Patel K, Li F, Luthra A, Hinton A, Lara L, Groce R, et al. Acute Biliary Pancreatitis is Associated With Adverse Outcomes in the Elderly: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(7):e291-e7.

14. Carvalho JR, Fernandes SR, Santos P, Moura CM, Antunes T, Velosa J. Acute pancreatitis in the elderly: a cause for increased concern? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(3):337-41.
15. Koksall AS, Tozlu M, Sezgin O, Oguz D, Kalkan IH, Altintas E, et al. Acute pancreatitis in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Pancreatology.* 2023.
16. Di Mauro D, Wijesurendere CN, Attanasio A, Fulgenzi CAM, Elkhuffash I, Ricciardi E, et al. Outcome of acute pancreatitis in octogenarians: A retrospective study. *JGH Open.* 2020;4(3):461-5.
17. Asfuroglu Kalkan E, Kalkan C, Kacar S, Barutcu S, Yuksel M, Gucbey Turker O, et al. Similarities and Differences Between Gerontal and Young Patients with Acute Pancreatitis: Evaluation of Clinical Characteristics and Outcomes. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(10):874-84.
18. Kayar Y, Dertli R, Konur S. Clinical outcomes of acute pancreatitis in elderly patients: An experience of single tertiary center. *Pancreatology.* 2020;20(7):1296-301.
19. Wajda J, Dumnicka P, Maraj M, Ceranowicz P, Kuzniewski M, Kusnierz-Cabala B. Potential Prognostic Markers of Acute Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15).
20. Mackenbach JP, Karanikolos M, Looman CW. The rise of mortality from mental and neurological diseases in Europe, 1979-2009: observational study. *BMC Public Health.* 2014;14:840.
21. Czira ME, Baune BT, Roesler A, Pfadenhauer K, Trenkwalder C, Berger K. Association between neurological disorders, functioning, and mortality in the elderly. *Acta Neurol Scand.* 2014;130(5):283-91.
22. Dumurgier J, Tzourio C. Epidemiology of neurological diseases in older adults. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(9):642-8.

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

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

Ethic

Ethics Committee Approval: The study was approved by Tokat Gaziosmanpasa University Interventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 22-KAEK-073, Date: 31.03.2022).

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

Authorship Contributions: Authorship Contributions: Idea/concept: A.S. Design: H.A, A.S. Data Collection: H.A, A.S. Data Processing: H.A. Analysis/Comment: H.A, A.S. Literature research/review: H.A, A.S. Writing: A.S.

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

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Case Report / Olgu Sunumu

Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Sonrası Gastrik TwiSt: Bir Olgu Sunumu ve
Literatür Derlemesi

Gastric Twist After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Case Report and Literature Review

¹Güvenç Diner, ¹Sinan Aslan, ¹Sarhun Zirek, ²Lokman Üren

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Mersin, Türkiye

²Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Mersin, Türkiye

Özet: Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG), metabolik cerrahi operasyonlarında en çok uygulanan yöntemdir. LSG kilo kaybı sağlamak için sadece birincil bariatrik prosedür olarak değil, aynı zamanda obezite ile ilişkili komorbiditelerin remisyonu ile uzun süreli takipte kalıcı kilo kaybı sağladığı için aşamalı bir prosedür olarak da kullanılabilir. Kısa ve uzun vadede LSG ile ilişkili kanama, gastrik sızıntı ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) gibi çeşitli komplikasyonlar vardır. Tüp mide ameliyatından sonra gastrik twist nadir görülen bir durumdur. 46 yaşında, sigara içmeyen, 130 kg ağırlığında, VKİ 41 kg/m² olan morbid obez erkek hasta, laparoskopik sleeve gastrektomi sonrası üç yıldır devam eden kronik progresif kusma, regürjitasyon ve mide yanması öyküsü ile polikliniğimize başvurdu. Şikayetlerin başlangıcında kusma haftada 1-2 kez iken, daha sonra haftada 3 defaya kadar çıkmıştır. Üst gastrointestinal kontrast görüntüleme (UGI), distal özofagusta ve sleeve'in üst kısmında kontrast tutulumu ve gastrik twisti (GT) düşündüren gecikmiş gastrik boşalma saptandı. Açık cerrahi operasyon sırasında eksplorasyonda omental ve mezokolonik yapışıklar izlendi. Sleeve gastrektomi stapler hattının internal rotasyon ile karaciğer sol lob bölgesine yapışık olduğu izlendi. Roux-N-Y gastrik bypass başarılı sonuç vermiştir. Tüp mide ameliyatı sonrası gastrik twist (GT), belirsiz semptom ve bulgularla seyreden nadir bir durumdur. Tanı koyabilmek için öncelikle bu durumun akla gelmesi ve şüphe etmek önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Sleeve Gastrektomi; Gastrik Twist; Cerrahi Komplikasyonlar; Gastrik Bypass; Bariatrik Cerrahi

Abstract: Phyllodes tumors of the breast are rare tumors, and the malignant form is much rarer. Intratumoral carcinoma may develop in all phyllodes tumors, including their malignant forms. However, malignant phyllodes tumor as a part of collision tumor and accompanying invasive ductal carcinoma is a very rare clinical entity. Since malignant phyllodes tumor does not have specific radiological findings, the diagnosis is made by histopathological evaluation. Detection of the accompanying tumor is also possible with very careful macroscopic and microscopic evaluations. In this report, we report a case of malignant phyllodes tumor with heterologous component and invasive ductal carcinoma with no transition zone in the same breast of a 44-year-old female patient. Intense sampling and very careful macroscopic evaluation are important in the diagnosis of a collision tumor that was not detected radiologically or during surgery in the preoperative period. Malignant phyllodes tumor spreads hematogenously, so axillary lymph node dissection is not required. However, in the case of association with carcinoma, the type of treatment and prognosis are determined by the carcinoma stage.

Keywords: Collision tumor, malignant phyllodes tumor, invasive breast carcinoma

ORCID ID of the author: GD. [0000-0002-7732-4092](https://orcid.org/0000-0002-7732-4092), SA. [0000-0001-5794-1547](https://orcid.org/0000-0001-5794-1547), SZ. [0000-0002-6373-2167](https://orcid.org/0000-0002-6373-2167), LÜ. [0009-0007-8870-094X](https://orcid.org/0009-0007-8870-094X)

Received 31.10.2023

Accepted 16.01.2024

Online published 17.01.2024

Correspondence: Güvenç DİNER - Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Mersin, Türkiye
e-mail: guvencdiner@yahoo.com

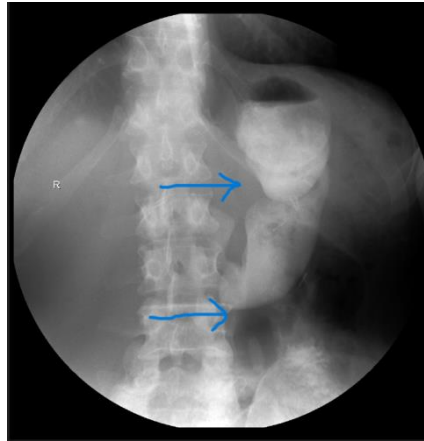
1. Giriş

Obezite cerrahisi, şiddetli obezitesi olan hastalarda sürekli kilo kaybı ve kiloyla ilişkili komorbiditelerin uzun vadeli çözümü için en etkili müdahaledir [1,2]. Sleeve gastrektomi (SG), güvenliği ve etkinliği nedeniyle günümüzde en çok uygulanan cerrahi yaklaşımdır [3-5]. SG sonrası komplikasyonlar görülebilir. Bariatrik cerrahlar için zorlu bir sorun teşkil edebilir. Hastalar için yaşam kalitesinin bozulmasına neden olabilir [6]. Medikal tedaviye rağmen gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) kötüleşmesi, inatçı bulantı ve tekrarlayan kusma durumunda darlıklar düşünülmelidir [6-8]. Tanı üst gastrointestinal kontrast görüntüleme (UGI) ile elde edilir. Üst endoskopi gastrik helikal bükülmeye bağlı fonksiyonel darlıkların teşhisine izin verir ve %95'e varan bildirilen başarı oranı ile darlıklar için ilk basamak tedaviyi oluşturur [5,9]. Endoskopi başarısız olduğunda, revizyon cerrahisi zorunludur [5,9]. Günümüzde uygulanacak cerrahi prosedür konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Tüp mideyi Roux-en-Y gastrik bypass'a (RYGB) dönüştürmek genellikle tercih edilse de çok çeşitli rekonstrüksiyonlar önerilmiştir

[4,10,11]. Bu yazıda, SG sonrası gastrik twist nedeniyle merkezimize sevk edilen bir hastaya yaklaşımımız tartışılmaktadır.

2. Olgu

46 yaşında, sigara içmeyen, 130 kg ağırlığında, VKİ 41 kg/m² olan morbid obez erkek hasta, laparoskopik sleeve gastrektomi sonrası üç yıldır devam eden kronik progresif kusma, regürjitasyon ve mide yanması öyküsü ile başvurdu. Kusma şikayeti başlangıçta haftada bir iken, daha sonra haftada 3 defaya kadar çıkmıştır. Hasta polikliniğimize başvurduğunda, her gün kusması mevcuttu ve sadece sıvı gıda tolere edebiliyordu. Başvuru sırasındaki ağırlığı 71 kg (BMI: 22). Klinik muayenede sadece epigastrik hassasiyet vardı. Kan tetkiklerinde lökosit sayısı: $8 \times 10^9/L$, Hb: 15.2 g/L, Plt: $214 \times 10^9/L$, CRP 7 mg/L, Kreatinin: 0.8 mg/dL, AST: 16 IU, ALT: 9 IU ve Albumin: 4.5 g/dL idi. Üst gastrointestinal kontrast görüntülemeye distal özofagusta ve sleeve'in üst kısmında kontrast tutulumu, GT'yi düşündüren gecikmiş gastrik boşalma saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Sleeve gastrektomi sonrası üst gastrointestinal kontrast. Kontrastın distal özofagusta ve sleeve'in üst kısmında tutulması (üst oklar) ve incisura angularis seviyesinin üzerinde gastrik bükülme ile devam eden gecikmiş gastrik boşalma (alt ok).

Endoskopi tanıyı doğruladı. 3 ay ara ile 3 defa endoskopi ile balon dilatasyon uygulandı ancak hastanın şikayetlerinin devam etmesi sonucu cerrahi revizyon planlanmıştır.

Abdomen orta hat insizyon ile batına girildi. Explorasyonda omental ve mezokolonik yapışıklar izlendi. Sleeve gastrektomi stapler hattının internal rotasyon ile karaciğer sol lob bölgesine yapışık olduğu izlendi [Resim 2,3]. Keskin ve künt diseksiyon ile yapışıklık

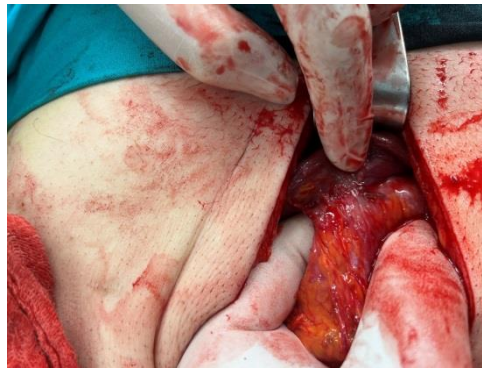
açıldı, mide serbestlendi. Roux-en-Y gastrik bypass kararı alındı. Treitz ligamanının 50. cm distalinden jejunum ayrıştırıldı. Daha sonra 60 mm lineer stapler ile antekolik ve antegastrik yan-yana gastrojejunostomi yapıldı. Anastomoz hattının 75 cm distaline 60 mm lineer stapler ile yan-yana jejunojejunostomi yapıldı. Metilen mavisi ile anastomoz hatları kontrol edildi. Dren konularak operasyon sonlandırıldı.



Resim 2. Midenin internal rotasyonu.

Postoperatif 2. Günü oral sıvı gıda, 5. Günü oral katı gıda başlandı. Postoperatif 6. Gün dren çekildi ve 7. Gün hasta taburcu edildi.

Taburculuk sonrası 10. Gün ve 30. Gün kontrollerinde hastanın oral katı gıda alımını tolere ettiği gözlemlendi.



Resim 3. Stapler hattının karaciğere yapışık bölgesi.

Ameliyattan bir ay sonra GÖRH gelişti. Semptomları 30 mg/gün lansoprazol ile iyi bir şekilde kontrol altına alındı. Altı aylık takipte, hastanın ağırlığı 77 kg (BMI:26) ve GÖRH semptomları yoktu. Hastanın PPI kesildi ve mükemmel bir yaşam kalitesine sahip oldu.

3. Tartışma

Burada Sleeve Gastrektomi sonrası obstrüktif semptomları gelişen hastada gastro-jejunal bypass ile başarılı bir şekilde iyileşen vakayı sunduk. Sleeve gastrektomi komplikasyonları nadirdir ve gerçekleştirilen prosedürlerde %2 oranında görülür. Gastrik twist, midenin ön ve arka duvarında eşit olmayan bir traksiyonun neden olduğu foksiyonel bir stenoz ve ardından ameliyatta spiral zımbalama nedeniyle oluşan SG'nin iyi bilinen komplikasyonudur. Obstrüktif semptomların başlangıcı ameliyat sonrası erken dönemde ortaya çıkabilir ancak GÖRH'nin kötüleşmesi, epigastrik ağrı ve disfaji ile geç başvuruda bildirilmiştir[12]. Obezite hastaları, zayıf alt özofagus sfinkteri ve değişmiş gastroözofageal bileşke basınç gradyanı gibi çeşitli nedenlerden dolayı GÖRH'ye yatkındır. SG, mide içi basıncındaki artış ve pilordan gıda geçiş süresinin yavaş olması nedeniyle GÖRH gelişme riski en yüksek olan bariatrik prosedürdür. Sleeve gastrektomi sonrası GÖRH için SG sonrası bypass tercih edilen tedavidir [10,11].

SG'nin bir komplikasyonu olarak gastrik twist insidansı, büyük olasılıkla yanlış teşhis edildiği ve bu nedenle hafife alındığı için hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Yakın tarihli literatürde SG sonrası stenoz insidansı %0,69 ile %2 arasında değişmektedir [13]. Yayınlarda Abd Ellatif (2017) ve ark. tespit edilen GT insidansını %1,23 olarak bildirirken, Redibo ve ark. [5] toplam mide darlığı insidansını %1,4 olarak bildirmiştir; vakaların %41,2'sinde GT tanısı konmuştur[5,9].

Endoskopi yoluyla balon dilatasyonu ve/veya stent yerleştirme genellikle tam bir iyileşme ve semptomların giderilmesini garanti eder, diğer girişimlerin başarısız olmasından sonra revizyonel cerrahi uygulanır [4,5,9].Bizim olgumuzda da balon dilatasyonu denemiş

ancak hastanın semptom ve şikayetlerinde gerileme olmamıştır. Balon dilatasyonun başarısız olması sebebiyle revizyon cerrahisi planlanmıştır.

Revizyon cerrahisinde genellikle mide transeksiyonu ile birlikte geleneksel bir RYGB öngörülmektedir [8].Gastrik bölünme genellikle midenin iki bölümünün derotasyonuna yol açar. Bu kanıt, teknik hatanın ilk zımbalama sırasında meydana geldiğini göstermektedir [6,7]. Kanaatimizce, belirli nedenlerin yokluğunda (örneğin, mide duvarlarının vasküler tehlikesi, altta yatan fistül vb.), midenin rezeksiyonundan kaçınılmalıdır. Nitekim midenin bölünmesiyle hem üst gastrointestinal hem de safra yollarının endoskopik olarak değerlendirilmesi artık mümkün değildir. Kanseri veya safra yolu hastalığı riski yüksek olan hastalarda bu değerlendirmenin garanti edilememesi önemli bir sorundur. Mide ve duodenal kimus yolunun korunması demir ve B12 vitamini eksikliği riskini azaltır. Ayrıca, gastrointestinal hormon salgısı fizyolojik biliyer ve pankreatik enzim çıkışı korunur [14]. Son olarak, benimsenen yaklaşım kör döngüleri ve dar anastomozları önler, kolayca tersine çevrilebilir.Böylelikle damping ve ishal riskleri azalır.

Murcia, C. H. ve ark. [17] 3 vakada tüp mide ameliyatı sonrası gastrik volvulusu yönetmek için kombine bir endoskopik yaklaşım tanımlamıştır. İntraoperatif endoskopi, başka bir yönetim planı gerektirebilecek herhangi bir mide içi tıkanıklığın olmamasını sağlar. Üç vakada, bükülmelerin ana nedeni mide ve karaciğer arasındaki yapışıklıklar olarak saptanmışlardır. İki vaka sadece bu tür yapışıklıkların lizisi ile tedavi edilirken, bir vaka yapışıklıkların lizisi ve retroperitoneum fiksasyonun kombine edilmesi ile tedavi edilmiştir. Gastrik volvulus tedavisi için omentopeksi ile birlikte veya omentopeksi olmadan adezyonların lizisini önermişlerdir [17].Revizyon cerrahisi konusunda deneyimli merkezlerde revizyon cerrahileri laparoskopik olarak yapılabilir. Bizim olgumuzda açık cerrahi tercih edilmiş olup revizyon cerrahisi deneyimimizin az olması sebebiyle laparoskopik yaklaşım tercih edilmedi.

Costa ve arkadaşları [18], tüp mide ameliyatı sonrası iki fonksiyonel mide tıkanıklığı vakasını üst endoskopi ile yönetmiş, her iki vaka da kendiliğinden genişleyebilen metalik stentin intragastrik olarak yerleştirilmesiyle tedavi edilmiştir. İki vakada mide tıkanıklığının nedeni organo-aksiyeldi Midenin orta kısmında darlığa neden olan volvulus. Bununla birlikte, D'ejardin ve arkadaşları [15], klasik bariatrik operasyon olan biliopankreatik diversiyonun tamamlayıcısı olarak antrektomi ve gastro-ileal anastomoz ile tedavi ettikleri sleeve gastrektomi sonrası hem organo eksende , hem de mezenterik eksende gastrik volvulus vakası tanımlamışlardır.

Roux en Y gastrik bypass'ın avantajları sadece midenin kıvrımlı kısmının bypass edilmesi değil, aynı zamanda midenin hızlı bir şekilde roux bacağına boşalmasını sağlayarak daha fazla safra reflüsünü önlemesi ve gelecekte GÖRH gelişme riskini azaltmasıydı. Ayrıca roux bacağı gastro-jejunostomi tarafından

sağlanan süspansiyon mekanizması, gelecekte gastrik twist gelişimini daha az olası hale getirir.

4. Sonuç

Sleeve Gastrektomi sonrası gastrik volvulus (twist) nadir görülen bir durumdur. GT belirsiz bulgularla ortaya çıkar ve tanıya yönelmek için ilk önce GT gelişebileceğinden şüphe etmek gerekir. Tüp mide ameliyatı sonrası ortaya çıkan gastrik obstrüksiyonla komplike gastrik twist vakalarının yönetiminde, özellikle küçük gastrik poş ve diğer yapılar arasındaki yapışıklıkların uygun şekilde lizis edilmesini ve roux-n-y gastrik bypass'a geçilmesini öneriyoruz.

KISALTMALAR

GT: Gastrik Twist

GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı

SG: Sleeve Gastrektomi

RYGB: Roux-en-Y gastrik bypass

UGI: Üst gastrointestinal kontrast görüntüleme (UGI)

LSG: Laparoskopik Sleeve Gastrektomi

KAYNAKLAR

1. Barajas-Gamboa, J.S.; Landreneau, J.; Abril, C.; Raza, J.; Corcelles, R.; Kroh, M. Conversion of sleeve gastrectomy to Roux-en-Y gastric bypass for complications: Outcomes from a tertiary referral center in the Middle East. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2019, 15, 1690–1695.
2. Schauer, P.R.; Bhatt, D.L.; Kirwan, J.P.; Wolski, K.; Aminian, A.; Brethauer, S.A.; Navaneethan, S.D.; Singh, R.P.; Pothier, C.E.; Nissen, S.E.; et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes—5-Year Outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376, 641–651.
3. Angrisani, L.; Santonicola, A.; Iovino, P.; Ramos, A.; Shikora, S.; Kow, L. Bariatric Surgery Survey 2018: Similarities and Disparities Among the 5 IFSO Chapters. *Obes. Surg.* 2021, 31, 1937–1948.
4. Oshiro, T.; Sato, Y.; Nabekura, T.; Kitahara, T.; Sato, A.; Kadoya, K.; Kawamitsu, K.; Takagi, R.; Nagashima, M.; Okazumi, S.; et al. Proximal Gastrectomy with Double Tract Reconstruction Is an Alternative Revision Surgery for Intractable Complications After Sleeve Gastrectomy. *Obes. Surg.* 2017, 27, 3333–3336.
5. Rebibo, L.; Hakim, S.; Dhahri, A.; Yzet, T.; Delcenserie, R.; Regimbeau, J.M. Gastric Stenosis After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Diagnosis and Management. *Obes. Surg.* 2016, 26, 995–1001.
6. Contival, N.; Gautier, T.; Le Roux, Y.; Alves, A. Stenosis without stricture after sleeve gastrectomy. *J. Visc. Surg.* 2015, 152, 339–341.
7. Iannelli, A.; Treacy, P.; Sebastianelli, L.; Schiavo, L.; Martini, F. Perioperative complications of sleeve gastrectomy: Review of the literature. *J. Minimal Access Surg.* 2019, 15, 1–7.
8. Landreneau, J.P.; Strong, A.T.; Rodriguez, J.H.; Aleassa, E.M.; Aminian, A.; Brethauer, S.; Schauer, P.R.; Kroh, M.D. Conversion of Sleeve Gastrectomy to Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes. Surg.* 2018, 28, 3843–3850.
9. Abd Ellatif, M.E.; Abbas, A.; El Nakeeb, A.; Magdy, A.; Salama, A.F.; Bashah, M.M.; Dawoud, I.; Gamal, M.A.; Sargsyan, D. Management Options for Twisted Gastric Tube after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes. Surg.* 2017, 27, 2404–2409.
10. Kichler, K.; Rosenthal, R.J.; DeMaria, E.; Higa, K. Reoperative surgery for nonresponders and complicated sleeve gastrectomy operations in patients with severe obesity. An international expert panel consensus statement to define best practice guidelines. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2019, 15, 173–186.
11. Parikh, A.; Alley, J.B.; Peterson, R.M.; Harnisch, M.C.; Pfluke, J.M.; Tapper, D.M.;

- Fenton, S.J. Management options for symptomatic stenosis after laparoscopic vertical sleeve gastrectomy in the morbidly obese. *Surg. Endosc.* 2012, 26, 738–746.
12. Hajer, A.A.; Wolff, S.; Benedix, F.; Hukauf, M.; Manger, T.; Stroh, C. Trends in Early Morbidity and Mortality after Sleeve Gastrectomy in Patients over 60 Years: Retrospective Review and Data Analysis of the German Bariatric Surgery Registry. *Obes. Surg.* 2018, 28, 1831–1837.
 13. Donatelli, G.; Dumont, J.L.; Pourcher, G.; Tranchart, H.; Tuszynski, T.; Dagher, I.; Catheline, J.M.; Chiche, R.; Marmuse, J.P.; Dritsas, S.; et al. Pneumatic dilation for functional helix stenosis after sleeve gastrectomy: Long-term follow-up (with videos). *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017, 13, 943–950.
 14. Santoro, S.; Castro, L.C.; Velhote, M.C.; Malzoni, C.E.; Klajner, S.; Castro, L.P.; Lacombe, A.; Santo, M.A. Sleeve gastrectomy with transit bipartition: A potent intervention for metabolic syndrome and obesity. *Ann. Surg.* 2012, 256, 104–110.
 15. Del Castillo Déjardin D, Sabench Pereferer F, Hernández González M, Blanco Blasco S, Cabrera Vilanova A. Gastric volvulus after sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Surgery*. 2013 Mar;153(3):431-3.
 16. Parikh A, Alley JB, Peterson RM, Harnisch MC, Pfluke JM, Tapper DM, Fenton SJ. Management options for symptomatic stenosis after laparoscopic vertical sleeve gastrectomy in the morbidly obese. *Surg Endosc.* 2012 ;26(3):738-46.
 17. C.H. Murcia, P.G. Quintero, J. Rabaza, A. Gonzalez, Laparoscopic management of gastric torsion after sleeve gastrectomy, in: *CRSLS. e2014-00143*, 2014.
 18. Costa MN, Capela T, Seves I, Ribeiro R, Rio-Tinto R. Endoscopic Treatment of Early Gastric Obstruction After Sleeve Gastrectomy: Report of Two Cases. *GE Port J Gastroenterol.* 2015 ;23(1):46-49.

Etik Bilgiler

Aydınlatılmış Onam: Hastaya aydınlatılmış onam formu imzalatıldığı beyan edilmiştir.

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

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: SA,GD
Konsept: SA,GD. Tasarım:SA,GD. Veri Toplama veya İşleme: SA,GD Analiz veya Yorum: SA,GD Literatür Taraması: GD,SZ
Yazma: SA,GDÇıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Case Report / Olgu Sunumu

Memede Kollizyon Tümörü: Heterolog Komponentli Malign Filloides Tümör ve İnvaziv Meme Karsinomu, Spesifiye Edilemeyen Tip
Collision Tumor in the Breast: Malignant Phyllodes Tumor with Heterologous Component and Invasive Breast Carcinoma, No Special Type

¹Nuket Özkavruk Eliyatkin, ²İsmail Güzelis, ³Cengiz Tavusbay, ⁴Merve Gürsoy Bulut,

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet: Memenin filloides tümörleri nadir tümörler olup malign formu çok daha nadirdir. Malign formları da dahil tüm filloides tümörlerde intratümöral karsinom gelişimi olabilir. Ancak kollizyon tümörünün bir parçası olarak malign filloides tümör ve eşlik eden invaziv duktal karsinom ise çok nadir bir klinik antitedir. Malign filloides tümörün spesifik radyolojik bulgusu olmadığı için tanı histopatolojik değerlendirme ile yapılır. Eşlik eden tümörün saptanması da çok dikkatli makroskopik ve mikroskopik değerlendirmeler ile mümkündür. Biz bu sunumda 44 yaşında kadın hastada aynı memede heterolog komponentli malign filloides tümör ve arada geçiş zone bulunmayan invaziv duktal karsinom olgusunu bildiriyoruz. Preoperatif dönemde radyolojik olarak veya cerrahi sırasında saptanmamış kollizyon tümörünün tanısında tümörden kapsamlı patolojik örneklemeler ile çok dikkatli makroskopik değerlendirme önemlidir. Malign filloides tümör hematogen yayılım gösterir, bu nedenle de aksiller lenf nodu diseksiyonuna gerek yoktur. Ancak karsinom ile birliktelik durumunda, tedavi şeklini ve prognozu karsinom evresi belirler.

Anahtar Kelimeler: Kollizyon tümörü, malign filloides tümör, invaziv meme karsinomu

Abstract: Phyllodes tumors of the breast are rare tumors, and the malignant form is much rarer. Intratumoral carcinoma may develop in all phyllodes tumors, including their malignant forms. However, malignant phyllodes tumor as a part of collision tumor and accompanying invasive ductal carcinoma is a very rare clinical entity. Since malignant phyllodes tumor does not have specific radiological findings, the diagnosis is made by histopathological evaluation. Detection of the accompanying tumor is also possible with very careful macroscopic and microscopic evaluations. In this report, we report a case of malignant phyllodes tumor with heterologous component and invasive ductal carcinoma with no transition zone in the same breast of a 44-year-old female patient. Intense sampling and very careful macroscopic evaluation are important in the diagnosis of a collision tumor that was not detected radiologically or during surgery in the preoperative period. Malignant phyllodes tumor spreads hematogenously, so axillary lymph node dissection is not required. However, in the case of association with carcinoma, the type of treatment and prognosis are determined by the carcinoma stage.

Keywords: Collision tumor, malignant phyllodes tumor, invasive breast carcinoma

ORCID ID of the author: NÖE. [0000-0002-7784-5699](https://orcid.org/0000-0002-7784-5699), İG. [0000-0002-2309-4404](https://orcid.org/0000-0002-2309-4404), CT. [0000-0003-3947-2745](https://orcid.org/0000-0003-3947-2745), MGB. [0000-0002-1225-2526](https://orcid.org/0000-0002-1225-2526)

Received 02.09.2023

Accepted 27.12.2023

Online published 17.01.2024

Correspondence: Nuket ÖZKAVRUK ELİYATKIN - İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
e-mail: drnuket2003@yahoo.com

1. Giriş

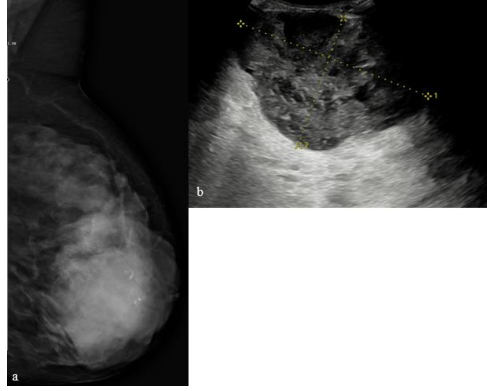
Kollizyon tümörleri, aynı lokasyonda histolojik olarak iki farklı tümör tipinin görüldüğü nadir klinik antiteler olarak bilinir. Meme karsinomu ile eş zamanlı olarak aksiller lenf nodlarından gelişen lenfoma gibi maligniteler literatürde bildirilmiştir (1, 2). Ancak, aynı memede karsinom ve karsinom dışı bir tümörün eş zamanlı olarak görülmesi çok nadir bir durumdur. Diğer yandan Filloides Tümör (FT) de memenin nadir tümörlerinden olup tüm primer meme tümörlerinin %0.3-1 kadarını oluşturur (3). FT' de malign transformasyon ise tüm FT' lerin yaklaşık %10 kadarında görülür. Memede invaziv meme karsinomu spesifiye edilemeyen tip (NST) ile birlikte FT' ün kollizyon tümörü olarak görülmesi ise tüm FT lerin yalnızca %1-2 kadarında bildirilmiştir (4, 5). İpsilateral malign FT ile birlikte invaziv meme karsinomu ise çok nadirdir.

Bu yayında, oldukça nadir görülen bir antite olan ve literatürde tek olgu sunumları şeklinde yer alan FT ve invaziv meme karsinomu, NST kollizyon tümörü olgumuzu sunmayı amaçladık.

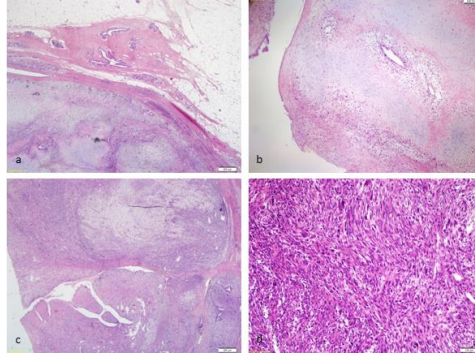
2.Olgu

Memede sertlik farkedene 44 yaşında kadın hasta genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Klinik muayene sonrası yapılan mammogramda sol meme retroareolar alanda, içerisinde kaba kalsifikasyonlar izlenen, özellikle posteriorda sınırları düzensiz, yüksek dansiteli kitlesel opasite izlendi (Şekil 1a). US görüntülemesinde ise sol meme retroareolar alanda 9,5x6 cm boyutunda keskin sınırlı, heterojen iç yapıda, doppler bakıda artmış vaskülarizasyon gösteren tek büyük solid kitle izlendi (Şekil 1b). Görüntüleme eşliğinde kitleden tru-cut biyopsi yapıldı. "İgisi hücreli malign tümör" lehine değerlendirildi. "Metaplastik karsinom, malign mezenkimal tümör, malign filloide tümör arasında kesin ayırım yapılamadığı bildirildi. Kitlenin eksizyonuna karar verildi. Sol sentinal lenf nodları için intraoperatif değerlendirme (frozen) yapıldı. Toplam 6 adet lenf nodu reaktif olarak değerlendirildi. Frozen sonrası gönderilen radikal modifiye mastektomi materyali 22x12x12 cm boyutlarındaydı, üzerinde meme başı ve tüm yüzeyi örten deri

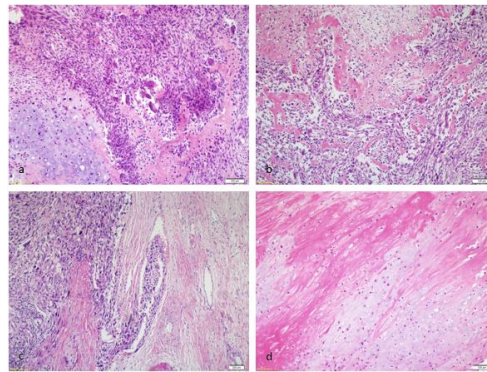
elipsi bulunmaktaydı. Kesitlerde en büyük boyutu 9.8 cm olan çoğu alanda iyi sınırlı nispeten lobüle kontürlü santrale yakın alanında 2.5 cm çaplı nekroz alanı içeren, yer yer kanama alanlarından zengin kremi renkte tümöral kitle izlendi. Tümör meme başına, deriye ve taban cerrahi sınıra uzak görünümdeydi. Dilimler daha ince olarak kesilerek incelendiğinde 2.8x2x2 cm boyutlu bir alanın daha infiltratif sınırlı olduğu dikkati çekti. Bu alan dikkatle değerlendirildi ve bu alanın lobüle kontürlü bölgeler ile arasında ince bir zon olduğu saptandı. Tüm örneklemeler çok ayrıntılı olarak tanımlanarak (lobüle kontürlü alanlar, infiltratif alanlar, geçiş örnekleri gibi) örneklendi. İlk örneklemeden sonra iki farklı zamanda tekrar örneklemeler yapıldı. Amaç lobüle kontürlü kitle ile infiltratif görünümlü alanın ilişkisini belirlemek oldu. Mikroskopik değerlendirmede en büyük boyutu 7 cm olan malign heterolog elemanlardan zengin "Malign Filloides Tümör" ile uyumlu tümör saptandı. Çok sayıda örnekleme ile rezidüel epitelyal komponent ve belirgin intrakanaliküler patern (yapraksı stromal uzanımları bulunan) net olarak saptandı. Belirgin artmış stromal hücresellik, çarpıcı stromal atipi, yüksek derecede mitotik aktivite (>10 / 10 BBA), nekroz görüldü. Malign heterolog komponent baskın olarak osteoid daha az oranda kondroid özellikte idi. Fokal alanlarda infiltratif gelişim de dikkati çekti ve bu infiltratif alanlarda vasküler invazyon da vardı (Şekil 2 ve 3). Ayrıca bu tanımlanan tümör komşuluğunda hem makroskopik hem de mikroskopik olarak birbirinden bağımsız olduğu net olarak saptanan farklı bir morfolojik tipte bir tümör odağı daha izlendi. Bu tümör makroskopik olarak infiltratif özellikteki tümörü temsil etmekteydi. Primer meme tümörünü desteklemek amacıyla CK7 ve GATA-3 uygulandı. Bu alan "invaziv meme karsinomu, NST" olarak değerlendirildi (Şekil 4). İmmunohistokimyasal olarak ER/PR (+), HER2 (-), Ki-67 proliferasyon indeksi %40 olarak değerlendirildi. Meme başı, deri ve taban cerrahi sınırdaki tümör görülmedi. Lenf nodlarının parafin doku kesitleri de reaktif özellikteydi. Olgu aynı memede "malign filloides tümör ve invaziv meme karsinomu, NST kollizyon tümörü" olarak kabul edildi.



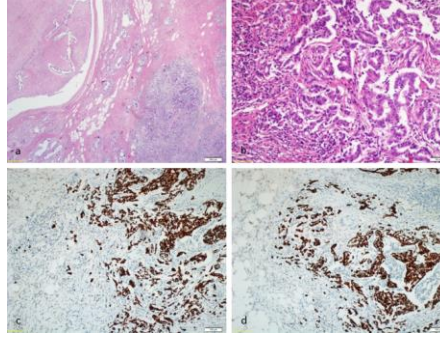
Şekil 1. a. MLO mamogramda sol meme retroareolar alanda, içerisinde kaba kalsifikasyonlar izlenen, özellikle posteriorda sınırları düzensiz, yüksek dansiteli kitlesel opasite izlenmekte, b. US görüntüsünde sol meme retroareolar alanda 9,5x6 cm boyutunda keskin sınırlı, heterojen iç yapıda doppler bakıda artmış vaskülarizasyon gösteren tek solid solid kitle izlenmekte.



Şekil 2. a. Düzgün sınırlı, lobüle kontürlü kitle ve çevrede olağan meme dokusu (H&E x40), b ve c. Yapraksı görünümde stromal aşırı gelişim ve arada kuşatılmış olağan epitelyal komponent (H&E x100), d. Yoğun hücresel iğsi morfolojide stromal görünüm, arada belirgin hiperkromatik hücreler dikkati çekmekte (H&E x200).



Şekil 3. a. Solda kondroid, sağda osteoid özellikte malign heterolog komponent (H&E x100), b. Osteoid özellikte malign heterolog komponent (H&E x100), c. İnfiltratif gelişim ve hemen komşuluğunda vasküler invazyon (H&E x100), d. Kondroid komponentte nekroz izlenmekte (H&E x200).



Şekil 4. a. Solda yapraklı paternde filloides tümör ve sağda karsinom alanı geçişi, iki tümör arasında olağan meme dokusu görülmekte (H&E x 20), b. İnvaziv duktal karsinom alanı (H&E x100), c. İnvaziv karsinomda CK7 immunoreaktivitesi (x100), d. İnvaziv karsinomda GATA-3 immunoreaktivitesi (x100)

3.Tartışma

Filloides tümör memenin nadir görülen fibroepitelyal tümörüdür. Dünya Sağlık Örgütü (5th ed. 2019) tarafından benign, borderline, malign subtipi ayrılmıştır. Malign FT için tanımlanan histopatolojik kriterler artmış stromal hücresellik, stromal aşırı gelişim, stromal hücrelerde atipi ve artmış mitoz (10/10BBA üstünde), nekroz ve infiltratif sınırlar olarak kabul edilmektedir. Bu tanımlanan kriterlerden bağımsız olarak stromal hücrelerde heterolog diferansiyasyon varlığı malign FT tanısı için yeterlidir (6). Ancak tek başına iyi diferansiye liposarkom bulgusu malign FT tanısı için yeterli değildir. Stromal komponent homolog ve/veya heterolog elemanlardan oluşabilir; fibrosarkom, kondrosarkom, osteosarkom, anjiyosarkom, liposarkom gibi.

Aynı memede, invaziv meme karsinom ile FT birlikteliği olan olgular bildirilmiştir, ancak bu olgular genellikle FT epitelyal komponentinden başlayan intratümöral duktal karsinoma in situ yada invaziv meme karsinomu şeklindedir (7-9). Bu olguların gerçek kollizyon tümörü olarak kabul edilebilmesi için tümörler arasında makroskopik ve/veya mikroskopik olarak geçiş olmadığının gösterilmesi ya da klonalite çalışmasının yapılmasına gerek vardır. Literatürde Macher ve arkadaşları malign FT içinde İnvaziv Meme Karsinomu, NST olgusunda tümörleri diferansiye etmek için

klonalite çalışması yapmışlardır. Polimorfik mikrosatellit belirleyiciler ile FT epitelyal ve stromal komponenti ile karsinom arasında birbirinden farklı bir heterozigozite kaybı saptamışlardır. Böylece intratümöral olsa da gerçek bir kollizyon tümörü olarak kabul edilmiştir (10). Bizim olgumuzda aynı memede birbirinden bağımsız osteosarkomatöz ve kondrosarkomatöz diferansiyasyonlu heterolog komponent içeren malign FT ve İnvaziv Meme Karsinomu, NST olarak kollizyon tümörü saptanmıştır. Her iki tümörün birbiri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Arada hem makroskopik hem de mikroskopik olarak olağan meme dokusunun varlığı net olarak saptanmıştır. Literatürde bizim olgumuza benzer şekilde ipsilateral liposarkomatöz ve kondrosarkomatöz diferansiyasyon gösteren malign FT ve İnvaziv Meme Karsinomu, NST olgusu tanımlanmıştır (11). Muthusamy ve arkadaşları da 51 yaşında kadın hastada aynı memede eş zamanlı olarak malign FT ile birlikte invaziv karsinom olgusu bildirmiştir. Bu olguda heterolog komponent tanımlanmamıştır (12). Çok yakın tarihli bizim olgumuza benzeyen bir olgu bildirilmiştir. Yine çok dikkatli ve yoğun örnekleme ile malign FT ve İnvaziv Meme Karsinomu, NST birlikteliği senkron kollizyon tümörü olarak değerlendirilmiştir (13). Diğer yine oldukça nadir olarak görülen bir durum da bilateral malign FT ve invaziv

meme tümörü olgusudur (14) . Bu gibi bilateral olgular farklı lokasyonda oldukları için kollizyon tümörü olarak kabul edilmez.

Kollizyon tümörlerinde klinik seyri daha agresif tümörün subtipi ve patolojik evresi belirler. Benign FT ve invaziv karsinomlu olgularda özellikle karsinom alanı erken evrede ise ya da in situ bir lezyon ise prognoz daha iyi olması beklenir. Tüm FT' ler açısından lokal rekürrens genelde ilk 2-3 yıl içinde ortaya çıkar ve yaklaşık %21 oranında görülür. Beklendiği üzere de bu oran malign tümörlerde daha yüksek olup %25-30 olarak bildirilmektedir (15). Aslında histopatolojik olarak primer meme sarkomu ile malign FT ayrımı önemlidir, ancak her iki tümörün klinik seyirleri benzerdir (16). Aksiller lenf nodu tutulumu da FT' lerde nadirdir (6). Uzak metastaz ise hemen daima malign subtipteki FT' lerde görülür. En sık metastaz yeri akciğer ve kemiklerdir, ancak

tüm organlara metastaz olabilir (15, 17). Literatürde de anemi ile prezente olan mideye metastaz yapmış malign FT olgusu bulunmaktadır (18). Büyük tümör boyutu ve malign heterolog komponentin varlığının metastaz ile birlikte olduğu bildirilmiştir (19). Olgumuz iki aylık bir takip süresinde olup yakın klinik takip yapılması uygun olacaktır.

4. Sonuç

Metakron ve senkron ipsilateral ya da kontralateral malign FT ve invaziv meme karsinomu çok nadirdir. Hem klinisyenler hem de patologlar bu gibi durumun farkında olmalı ve doğru tanı ile hastanın uygun şekilde yönetilmesini sağlamalıdır. Bu tümörlerde patogeneze ve optimal tedavi hala net değildir. Tümörlerin patolojik olarak kapsamlı bir şekilde örneklenmesi gözden kaçabilecek bir tanıyı önlemek için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Miles EF, Jacimore LL: Synchronous bilateral breast carcinoma and axillary non-hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature. Case Rep Oncol Med. 2012;685919.
2. Siddiqui FA, Maheshwari V, Alam K, Jain A: Coexistent non-Hodgkins lymphoma and ductal carcinoma breast: diagnosis on fine needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol. 2011;39:767-9.
3. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. Cancer. 1993;71(10):3020-4.
4. Bozkurt H, Karakaya IB, Aktas E, Irkorucu O. Coexistence of phylloides tumour and invasive ductal cancer in the breast. Niger J Clin Pract. 2019 ;22(8):1169-1171.
5. Panko N, Jebran AA, Gomberawalla A, Connolly M. Invasive Ductal Carcinoma within a Benign Phyllodes Tumor. Am J Case Rep. 2017 20;18:813-816.
6. Tan BY, Acs G, Apple SK, Badve S, Bleiweiss IJ, Brogi E, Calvo JP, Dabbs DJ, Ellis IO, Eusebi V, Farshid G, Fox SB, Ichihara S, Lakhani SR, Rakha EA, Reis-Filho JS, Richardson AL, Sahin A, Schmitt FC, Schnitt SJ, Siziopikou KP, Soares FA, Tse GM, Vincent-Salomon A, Tan PH. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. Histopathology. 2016;68(1):5-21.
7. Ramdass MJ, Dindyal S: Phyllodes breast tumour showing invasive squamous-cell carcinoma with invasive ductal, clear-cell, secretory, and squamous components. Lancet Oncol. 2006;7:880.
8. Quinlan-Davidson S, Hodgson N, Elavathil L, Shangguo T: Borderline phyllodes tumor with an incidental invasive tubular carcinoma and lobular carcinoma in situ component: a case report. J Breast Cancer. 2011;14:237-40.
9. Parfitt JR, Armstrong C, O'Malley F, Ross J, Tuck AB: In-situ and invasive carcinoma within a phyllodes tumor

- associated with lymph node metastases. *World J Surg Oncol*. 2004;2:46.
10. Macher-Goeppinger S, Marme F, Goeppert B, Penzel R, Schirmacher P, Sinn HP, Aulmann S: Invasive ductal breast cancer within a malignant phyllodes tumor: case report and assessment of clonality. *Hum Pathol*. 2010;41:293-6.
 11. Kefeli M, Yildiz L, Akpolat I, Balci P, Ozen N: The coexistence of invasive ductal carcinoma and malignant phyllodes tumor with liposarcomatous and chondrosarcomatous differentiation in the same breast in a post-osteosarcoma case. *Pathol Res Pract*. 2008; 204:919-23
 12. Muthusamy RK, Mehta SS. Synchronous malignant phyllodes tumor with skin ulceration and invasive carcinoma as collision tumor. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017;38:78-80
 13. Pai UK, Kavalakat AJ, Thomas N. Synchronous collision tumor of malignant phyllodes and invasive ductal carcinoma. *Oncol J India*. 2022;6:78-81.
 14. Abdullah N, Rizuana IH, Goh JHL, Lee QZ, Md Isa N, Md Pauzi SH. Bilateral metachronous breast malignancies: Malignant phylloides and invasive breast carcinoma-a case report. *Front Oncol*. 2023;24;13:1034556.
 15. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MM, Busmanis I, Li H, Chay WY, Tan MH; Phyllodes Tumour Network Singapore. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *J Clin Pathol*. 2012;65(1):69-76.
 16. Wang F, Fang Wang, Yan Jia, Zhongsheng Tong: Comparison of the clinical and prognostic features of primary breast sarcomas and malignant phyllodes tumor. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(2):146-52.
 17. Ostapenko E, Burneckis A, Ostapenko A, Skaisgiryte A, Ostapenko V. Malignant phyllodes tumor of the breast with metastases to the lungs: A case report and literature review. *Radiol Case Rep*. 2022; 18;17(10):4006-12.
 18. Liu, HP, Chang, WY, Hsu, CW. *et al*. A giant malignant phyllodes tumor of breast post mastectomy with metastasis to stomach manifesting as anemia: a case report and review of literature. *BMC Surg*. 2020;20:187
 19. Koh VCY, Thike AA, Nasir NDM, Yip GWC, Bay BH, Tan PH. Size and heterologous elements predict metastases in malignant phyllodes tumours of the breast. *Virchows Arch*. 2018;472(4):615-21.

Etik Bilgiler

Aydınlatılmış Onam: Hastaya aydınlatılmış onam formu imzlatıldığı beyan edilmiştir.

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

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: NÖE, İG, CT, MGB, Konsept: NÖE, İG, Tasarım: NÖE, İG, CT, MGB, Veri Toplama veya İşleme: NÖE, İG, Analiz veya Yorum: NÖE, İG, CT, MGB
Literatür Taraması: NÖE, Yazma: NÖE

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Derleme / Review

İbn-i Sînâ'nın El-Kânûn Fî't-Tıbb Eserinde Ossa Cranii (Kafa Kemikleri)
Ossa Cranii (Cranial Bones) in Ibn Sînâ's Work the Canon of Medicine

Hilmi Özden, Abdullah Ortadeveci, Yadigar Akbaş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Onuncu ve on birinci yüzyıllarda yaşamış Müslüman Türk ilim adamı olan İbn-i Sînâ dünya tıp tarihinde önemli bir yere sahiptir. Modern tıbbın temelleri de onun eserleri üzerine atılmıştır. İbn-i Sînâ'nın eserleri İslam dünyası ve Avrupa tıp tarihinde 11-17. yüzyıllar arasında çok etkili olmuştur. Avrupa'daki tıp alanındaki bilimsel gelişmeler ve tıp faaliyetleri İbn-i Sînâ'nın çalışmaları üzerinden hareket etmiştir. Yahut onun yoğun etkisi altında kalmıştır. En önemli eseri El-Kanun fi't-Tıbb'da anatomiye ait birçok değerli bilgi bulunmaktadır. Bu araştırmada İbn-i Sînâ'nın El-Kanun fi't-Tıbb adlı eserinin anatomi bölümündeki kafa kemikleri incelenecektir. El-Kanun fi't-Tıbb çevirisinde ise Osmanlı döneminde yapılan Tokadı Mustafa Efendi ile Cumhuriyet döneminde Esin Kahya'nın çalışmaları esas alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: İbn-i Sînâ, El-Kanun fi't-Tıbb, Ossa Cranii

Abstract: Avicenna, a Muslim Turkish scientist who lived in the tenth and eleventh centuries, has an important place in the world medical history. The foundations of modern medicine were laid on his works. Avicenna's works have a place in the history of medicine in the Islamic world and Europe between the 11th and 17th centuries. It has been very effective for centuries. Scientific developments and medical activities in the field of medicine in Europe were based on the works of Avicenna. Or it was under his intense influence. His most important work, The Canon of Medicine, contains a lot of valuable information about anatomy. In this research, the cranial bones in the anatomy section of Avicenna's work titled The Canon of Medicine will be examined. In the translation of The Canon of Medicine, the works of Tokadı Mustafa Efendi in the Ottoman period and the works of Esin Kahya in the Republic period were taken as basis.

Keywords: Avicenna, The Canon of Medicine, Ossa Cranii

ORCID ID of the authors: HÖ. [0000-0003-2466-2757](https://orcid.org/0000-0003-2466-2757), AO. [0000-0001-6575-5699](https://orcid.org/0000-0001-6575-5699), YA. [0000-0002-2771-8712](https://orcid.org/0000-0002-2771-8712)

Received 26.10.2023

Accepted 04.12. 2023

Online published 05.12.2023

Correspondence-Hilmi ÖZDEN- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi- Tıp Fakültesi- Anatomi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail: hozden@ogu.edu.tr

1. Giriş

İbn-i Sînâ (MS 980-1037) MS 980 yılında Buhara'da doğmuş ve MS 1037 yılında İran'ın Hamedan kentinde ölmüştür. Batı kaynaklarında Arap veya İranlı filozof, hekim ve bilim adamı olarak anılan İbn-i Sînâ aslında Müslüman bir Türk âlimidir (1). Rusların antropolojik çalışmalarında İbn-i Sînâ büstü ve yağlı boya portresi yapılmış İbni Sina'nın Turanî bir millete mensup olduğu kanıtlanmıştır. Ülkemizde Profesör Doktor Şevket Aziz Kansu'nun kafatası fotoğraflarına dayanarak yaptığı antropolojik araştırmada da Rus antropologların çalışmasını destekleyen bir mahiyet göstermektedir (2). İbn-i Sînâ'nın Türk olduğuna dair incelemeler sadece kafatası incelemelerinden ibaret değildir. Hekim olarak uyguladığı tedavilerin içeriklerine bakıldığında, Türkistan Türk halk tababetine dair izlere rastlanmıştır. Türkistan Türklerinin meşhur bir yemeği olan Tutmaç'ı Türkçe adıyla eserinde zikretmesi, çiçek hastalığının tedavisinde kısarak sütünden söz ederek, Türklerin millî içkisi Kımız'ı tanıdığını göstermesi de birer Türklük emaresi olarak değerlendirilmiştir. Ölümünün 900. yıldönümü nedeniyle 1937 yılında Türk Tarih Kurumu tarafından özel bir çalışma yayınlanmıştır. Söz konusu yayında Şemseddin Günaltay'ın, İbn-i Sînâ'nın milliyeti üzerine yaptığı araştırmaları ve Türklüğüne dair birçok delil sunduğu bilinmektedir (1). Ayrıca ünlü Türkolog Kilisli Muallim Rifat Bilge İstanbul Ali Emiri kütüphanesindeki Yazma Eserler üzerinde çalışırken İbni Sina'nın Türkçe bir şiirine rastlamış ve neşretmiştir. Bilindiği kadarıyla İbni Sina'nın bildiği ve konuştuğu Türkçe, Türkçe'nin Kaşkar lehçesi (Hakani =Çağatay) lehçesidir (3).

İbn-i Sînâ, 17. yüzyılın sonuna kadar 600 yıl sadece İslâm dünyasında değil Avrupa'da da orta çağın en ünlü tıp ansiklopedisi haline gelen bir ders kitabı olan El-Kânûn Fi't-Tıbb (The Canon of Medicine) yazarıdır. Bu kitap Orta Doğu ve Batı üniversitelerinde temel tıbbi referans ders kitabı olarak kabul edilmiştir. İbn-i Sînâ, eserlerinde insan vücudu ve ilişkili hastalıkların tanımlarına pratik bir yaklaşım benimsemiştir. Bu deneysel yaklaşım bugüne kadar tıbbi ve

bilimsel uygulamada alan olarak kabul görmüştür. Ayrıca insan vücudunun anatomisini öğrenmenin önemini vurgulamış ve hekimleri teşhislerinde organların normal anatomisini dikkate almaya teşvik etmiştir. İbn-i Sînâ, Aristoteles, Galen ve Ebu Bekir Muhammed ibn Zekeria Razi gibi öncülerinden elde ettiği tüm tıbbi bilgileri derlemiş ve cerrahi uygulama ve gözlemlerden elde ettiği kendi bilgileri ile de desteklemiştir. İbn-i Sînâ'nın kadavra diseksiyonlarını kendisinin mi yaptığı yoksa başka kaynaklardan mı aldığı konusunda bir fikir birliği yoktur. Bu fikir birliğinin olmamasının nedeni kendi döneminde insan kadavra diseksiyonlarının İslam dünyasında yasaklanmış olmasıdır. Ancak onun insan vücuduyla ilgili bulguları kendi dönemi için büyük ölçüde doğru ve yeni olması, diseksiyonları kendisinin yapmış olabileceğine dair bir kanıt olarak gösterilmektedir (4).

İbn-i Sînâ'nın eserleri Avrupa'da on ikinci yüzyılın ikinci yarısından itibaren etkisini göstermiştir. 12. yüzyılda İbn-i Sînâ'nın Kanun isimli eseri İspanya Toledo'da Cremona'lı Gerard tarafından Latinceye çevrilmiş böylece Avrupa'da yavaş yavaş İbn-i Sînâ tıbbi hakim olmuş ve batı tıbbının atmosferine girmiştir. O zamandan beri, tıbbi çalışmaların çoğunda İbn-i Sînâ'nın eserlerinin çevirileri farklı dillerde kullanılmıştır. Onun anatomik bulgularının bazıları bugün de kabul edilmektedir. Kanun'da anatomik bilgilerden şunlar vardır: Kitabın ilk cildinde insan vücudunun anatomi bölümleri bulunmaktadır. Kitabın ilerleyen metinlerinin içinde ise bunlara ek olarak, anatomi tartışmaları farklı yerlere dağılmış durumdadır. Bu büyük ansiklopedide, belirli bir organın anatomisi o organ için hastalıklarla ilgili bölümde yeniden ele alınmaktadır (5, 6). El-Kanun fi't-Tıbb İbn-i Sînâ tarafından Arapça olarak yazılmıştır. Osmanlı Devleti zamanında İbni Sina'nın Türk tıbbını etkilediği bilinmektedir. Bursalı Mehmet Tahir Efendi Osmanlı müellifleri isimli eserinde meşhur şair ve Süleyman Çelebi'nin saray hekimi Ahmedî'nin İbni Sina'nın eserlerinin en meşhur olanı Kanun ile şifayı manzum olarak Türkçeye tercüme ettiğini Latifi rivayet

etmektedir (2). Fakat Tokatlı Mustafa Ahmet Bin Hüseyin Efendi'nin (Tokadî Mustafa Efendi) 1765'te yaptığı Türkçe El-Kânûn tercümesinin günümüzde Latin harflerine transkripsiyonlu aktarılması Tıp Tarihi açısından çok önemlidir.

Prof. Dr. Mustafa Koç ve Prof. Dr. Eyüp Tanrıverdi'nin bu çalışmasında Tokadî Mustafa Efendi için eserin tanıtımında “el-Kânûn Fi't-Tıbb'ın çevirisi yapılan bütün diller içinde eksiksiz ve en mükemmel tercümesi onun bu çalışmasıdır. Tercüme Türkçe'dir ve ilmi bir tercümenin bilimsel yöntemleri Tokadî tarafından bu eserde izah edilerek yapılmıştır. Ayrıca Tokadî'nin bu tercümesi Arapça Kânûn nüshalarının karşılaştırıldığı, en sahih ibareyi bulmak için yoğun bir tahkikin icra edildiği emsalsiz bir çalışmadır. Onda devri için alışık olmadığımız bir tavırla 16. yüzyılda Kânûn'un Roma'da yapılan Arapça baskısından, Topkapı Sarayı'ndaki yazma nüshalarına, yine Kânûn üzerine yapılan şerh ve muhtasarlarda yer alan Kânûn metinlerine, Şîrâzî, İbn Cümeyyi, Mesîhî, Sâmîrî, Karşî gibi el-Kânûn mütehasıslarının kullandığı nüshalar üzerindeki kıymetlendirmelerine kadar uzanan görme cehdinin bütün neticeleri akis bulunmaktadır. Tercüme boyunca en sahih Kânûn nüshasını tespiti çalışmıştır” (7) denmektedir.

Esin Kahya ise el- Kânûn'u hazırlarken, Beyrut baskı nüshası I. cilt ile Süleymaniye Kütüphanesi, Turhan Sultan 265'teki yazma nüshaları esas almıştır. Ayrıca Mazhar H. Shah tarafından *The General Principle of Avicenna's Canon of Medicine* adıyla 1996 yılında yayınlanan İngilizce çeviriden de büyük ölçüde yararlanmıştır (8).

Bu araştırmanın amacı İbn-i Sînâ'nın El-Kanun fi't-Tıbb adlı eserinin anatomi bölümündeki kafa kemiklerinin incelenmesidir. El-Kanun fi't-Tıbb'ın Osmanlı döneminde Tokadî Mustafa Efendi'nin (Ö. 1782) çalışmasını Latin harflerine aktaran Prof. Dr. Mustafa Koç ve Prof. Dr. Eyüp Tanrıverdi'nin (7) çalışması ile Cumhuriyet döneminde ilk tam metin Türkçesini hazırlayan Prof. Dr. Esin Kahya (8) çevirileri esas alınacaktır.

İbn-i Sînâ'nın El-Kânûn Fi't-Tıbb Eserinde Kafa Kemikleri

İbn-i Sînâ El-Kanun fi't-Tıbb eserinin birinci bölümünde “Kemiklerin ve Eklemlerin Genel Tanımı”nı yapmaktadır. Omurlar gibi bazı kemikler insan vücudu için bir temel oluştururlarken; bazı kemikler ise kafatasında olduğu gibi, bir örtü görevini üstlenmişlerdir. Kemiklerin içeriği anlatılır ve besin sağlayan iliklerle dolu “merkezi kanal”a dikkat çekilir. Kafatası kemiklerinin “hafif olması gerektiği” için sinüslere sahip olduğu belirtilir. Os ethmoidale kokuları alabilmek için de nispeten süngerimsi bir yapıya sahiptir. Os ethmoidale'deki delikler beyinden inen fazlalıkların dışarı atılmasına yardımcı olur.

Daha sonra eklemler, kemiklerin çeşitli şekillerde birbiri ile birleşmesi olarak tanımlanır. Eklemler hareket serbestliğine göre sınıflandırılır. Diarthrosis “serbestçe hareket edebilir”. Bilek “menteşe” eklemi olarak sınıflandırılır. Artt. carpi ve artt. carpometacarpales kısmen hareketlidir ve göğüs kemiği sabit bir eklemdir. Dişlerin çene içerisine sıkı bir şekilde yerleşmesi gibi “gömülü eklemler” (gomphosis) hiçbir harekete izin vermezler. Kafatasındaki eklemler testere gibi keskin çentiklere sahiptir. Trochoid, Radius ve Ulna arasındakiler döner eklemler olarak açıklanmaktadır. Üst omurlar “kısmen hareketlidir” ve alt kısımlar ise “tamamen hareketsizdir” (8, 9).

Kafatası kemikleri ikinci bölümde başlamaktadır. Metin içerisinde Tokadî Mustafa Efendi'nin çevirisindeki terminoloji bazen parantez içinde gösterilecektir. Esin Kahya'nın çalışmasındaki anatomi bilgilerinin Osmanlı Türkçesi ile ilişkisini gösterebilmek için bunun gerekli olduğu görülmektedir.

İkinci Bölüm

Kafatası ve Fonksiyonları

Kafatasının (‘azm-ı kıhfin) faydası, beyni (dimâğ) bir tabaka gibi kat kat (cünne-i sâtire) sarıp korumaktır. Kafatası iki sebepten dolayı birden fazla grup (kabâil-i keşîre) halinde parçalara ayrılmış (münkasım) birçok kemikten meydana gelmiştir. Birisi, kemiklerin kendisi ile ilgilidir. Diğer faydası,

kafatasının içindeki yapılarla yani muhteviyatıyla ilgilidir. Birinci durumda, iki yarar söz konusudur: kafatasının bir parçasının zarara (âfet) uğraması ya da bozulması bütün bir kafatasına yayılmaz ve uzaklaştırılır (mündefi); ihtiyaca göre kafatasının farklı farklı kısımlarının değişik kalınlık, sert (huşûş), katı (şulb) ve yumuşak (leyy) yoğunlukta olması ile komşulukları (mücâvere) zaman zaman (gâhîce) bazı imkânlar sağlar. İkincisi tek bir kemikten ibaret olan bir yapıdan ziyade çoklu kemik, oluşan zorlukları uzaklaştırır. Çünkü kafatasındaki sertlikler birbirine uyar ve kafatasındaki sert yerlerdeki (ba[°]dı mevâdî'i şulb) açıklıklar (°azm-ı kîhfin ba[°]d) ile yumuşak yerlerdeki açıklıklar (ba[°]dı âheri leyyin) birbiri ile uyumludur. Yine bazı gevşek (mütehalhil) ve sıkı yerlerdeki açıklıklardan (ba[°]dı âher mütekâşif) çıkan zararlı havanın dışarı yol (ba[°]dı âher ğalîz) bulup temizlenmesidir. Eğer kafatası tek bir kemikten (kîhf °azm-ı vâhid) oluşsaydı birbirine zıt hareketlerin (ef[°]âl-i mütedâd) ortaya çıkması (şudür) açıkçası (bi'l-bedâhe) mümkün olmayacaktır. Fakat kemiklerin ve onların yapısının çokluğu (ta[°]addüd) ile zikredilen zararların (madarrat) uzaklaştırılması (indifâ[°]) mümkün olmaktadır (7, 8).

Fakat ikinci (ammâ cümle-i saniye) fayda olan kafatasının görünümüne (kîhf şü[°]un) kıyasla kafatasının duvarları suturalara (cüdân-ı kîhfin düruzü) itibarla onun da iki faydası bulunmaktadır: Birinci faydası beyinden çıkan kirli yoğun havanın (CO₂) (dimâğ madarrat-ı ebhire) dışarı yol bulup beyinin temizlenmesidir (nakî ve pâk olur). Diğeri beyinden çıkan (dimâğda nâbit) çeşitli sinir (a[°]şâb) liflerinin (elyâf) dışarı (hurûc) çıkması için yol olur. Aynı zamanda zikredilen açıklıkların başka bir faydası daha vardır: İlki venler ve arterler ('urûk ve şerâyîne) çeşitli kafa kemikleri arasından geçebilirler. İkincisi beyini kaplayan membranın (dura mater) (hicâb-ı ğalîz) (Şekil 1) çeşitli bağları, beynin ağırlığının farklı kafatası kemikleri üzerinde dağılmasını sağlayarak ağırlığı hafifletir. Kafatasının normal şekli iki fonksiyon ve iki yarar için yuvarlaktır (istidâre). Bu fonksiyonlardan biri diğer şekillere nispetle içindekilere beyine daha fazla yer temin etmektedir. Kafatası ve beynin şekilleri uygun

olmasa biri yuvarlak biri kavun veya dikkörtgen (mudalla) şeklinde olsa beyinin çapının genişliği (mesâhası) kafatasının çapına aşırı büyük (ezyed ve ekser) gelecektir. Kafatasının yuvarlak olması, aynı zamanda dışarıdan gelecek belli derecedeki zararların, incinmelerin (münfa'il) ve sarsıntıların tehlikesini en aza indirmektedir. Kafatasının yuvarlak ve uzun (tûlânî) olması beyinden çıkan ve longitudinal uzanan sinirlerin (a[°]şâbın menâbiti tûle) sıkışmamaları ve zarar (tezâhum ve tedâğut) görmemeleri için daha çok yer sağlamaktadır. Kafatasının ön (kuddâm) ve arkasında (half) çıkıntılar (nütü[°]ve irtifâ[°]) bulunmaktadır. Eğer bu iki çıkıntı olmasa aşağı doğru inen (münhadi) sinirler yol bulamazlar. Onlar kafatasının ön ve arka kısmında bulunarak sinirlerin rahatça dışarı çıkabilmesini sağlar (7, 8).

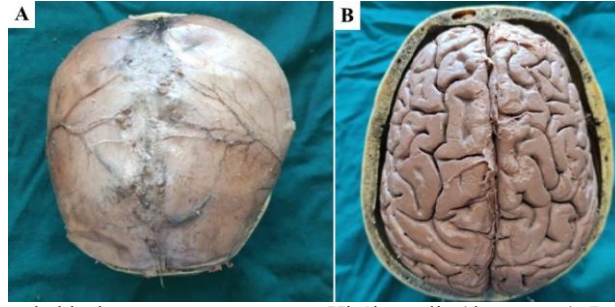
Kafatasının üç hakiki, üç tane de yalancı (kâzib) suturası (dürüz) vardır.

Üç hakiki suturadan biri: sutura frontalis (derz-i evvel): os parietale (°azm-ı kîhf) ile os frontale (alın) arasında bulunur. Sutura coronalis yaya (taç suturası- ikilî) benzer; alnı baştanbaşa kat eder. İkinci sutura, düzdür ve okun yayı ortalaması gibi, sutura coronalis'i uzunlamasına iki eşit parçaya böler; şekilde görüldüğü gibi); doğru çizgi olduğu için ona sutura sagittalis (dikey) (derz-i müstakime sehmî) adı verilmiştir. Aynı zamanda sutura coronalis'te sonlanış yönüyle şiş-ok da denir. Sutura coronalis bir dayanak gibi şekli kafatasının ortasında bulunur. Üçüncü sutura, kafatasının alt kısmı (kâ[°]ide-i re's) ile bu yay şeklindeki sutura arasında yer alır. O, sutura sagittalis'le ok yay (sehm) gibi açı yapar: <). Yunanlıların lam harfine benzediğinden sutura lambdoidea (derz-i lâmi) adını almıştır (Şekil 2). Fakat başın iki yanında şakak tarafında iki yalancı sutura vardır: Bunlar sutura sagittalis'in her iki tarafındadır. Sutura sagittalis'e paralel olarak yer alan iki yalancı sutura bulunur. Onlar, kemiğe derinliğine nüfuz (°umkuna) etmemiştir, fakat onun üzerine adeta balık pulu gibi yerleşmiştir, bundan dolayı onlara balık pulu (derz-i kışriyân) gibi sutura squamosa adı verilir (7, 8) (Şekil 3).

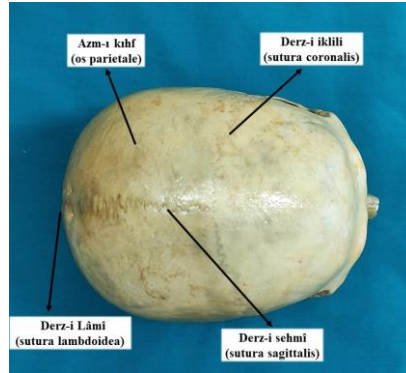
Kafatasının üç anormal (ğayr-i tabii) şekli vardır. Bunlardan ilkinde, ön (kuddâm) çıkıntı (nütü) ufaktır ve sutura coronalis (derz-i ikilî) mevcut değildir. İkincisinde, arkada çıkıntı

yoktur ve sutura lambdoidea (derz-i lâmi) bulunmaz. Üçüncüsünde, ön tarafta ve arkada çıkıntı yoktur. Bu durumda, kafatasının eni ve boyu birbirine eşit olup, tam olarak küre şekline sahiptir. Sutura coronalis ve sutura lambdoidea mevcut değildir. Büyük Doktor, Galen'e (M. S. 129-216) göre, eğer kafatasının eni ve boyu eşitse, o zaman suturalar da eşit olmalıdır ve böylece bu suturalar kafatasını, dört eşit parçaya bölerler. Ancak, bu bölme şöyle olur: normal bir kafatasında biri uzunluğuna (tülde derz-i vâhid), iki tanesi de enine seyreden sutura (°ardda iki derz) vardır. Anormal bir kafatasının (şekl-i ğayr-i tabii) üçüncü şeklinde kafatasında bir uzunluğuna bir de enine seyreden sutura bulunur. Uzunluğuna

seyreden suturayı dik olarak kesen enine sutura kafatasının ortasında bulunur ve bir kulaktan diğerine şöyle seyreder: +. Üstün ilim insanı olarak tanınan Galen'e göre, dördüncü bir (şekl-i râbi) anormal şekil söz konusu olamaz. Çünkü eğer kafatası boydan ya da enden daralacak (tedâyuk) olursa, bu durum ya beynin tamamını veya onun cevherinin küçülmesine sebep olur; bu da yaşama uygun düşmez (münâfidir). Bu sebeplerle Hippokrates (Bukrat) (M.Ö. 460-377) kafatasını, şekillerine göre, biri normal tip ve üç anormal tip olmak üzere dört tipe ayırmıştı. Hippokrates'in doğru görüşünü destekleyen ve doğrulayan keza Galen olmuştur (7, 8)



Şekil 1. Kafatası kaldırılmış, üstten görüntü. A. Hicâb-ı galiz (dura mater), B. Dimağ (beyin).



Şekil 2. Kafatası kemikleri arasındaki suturalar.



Şekil 3. Sutura squamosa.

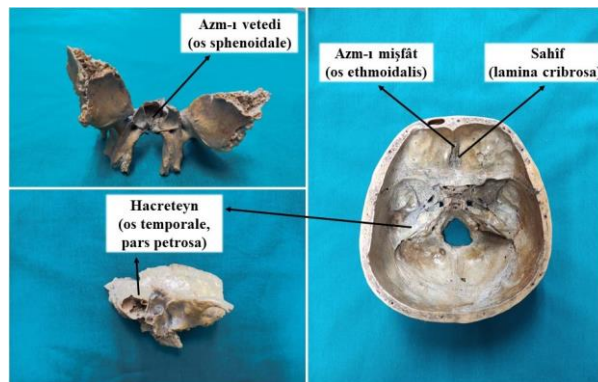
Üçüncü Bölüm

Kafatasının Diğer Kemikleri

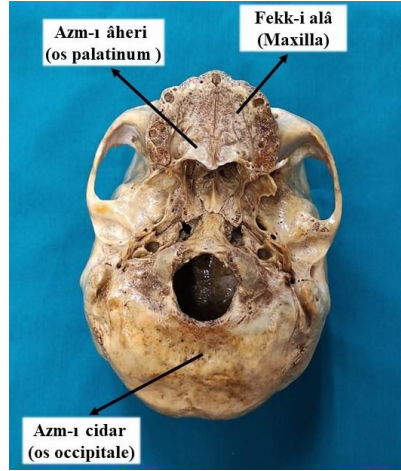
İkinci bölümde açıklanan ossa parietalia'ya ilave olarak, kafatasında beş kemik daha vardır. Bunlardan dördü yan duvarları (cüdrân-ı erba'a) (iki os temporale ve bir os frontale ile bir os occipitale) meydana getirirken, beşincisi (os sphenoidale), diğerlerinin sabitleştirilmesi için bir temel oluşturur. Yan taraflardaki kemikler (ossa temporalia) tepedeki kemiklerden daha kuvvetlidir. Çünkü onlar, darbelere ve vurmalara karşı koruyucudur. Tepedeki kafatası kemikleri ve fontanella'nın (bingıldağın) (yâfûh) şişmesi (tahalhul) ve inceliğinin (sehâfet) önemi iki yöndedir: Birincisi içerdeki hacim artması engeller. Dumanların ve buğuların (menâfis) dışarı çıkmasına izin verecek gevşek, süngerimsi (sahîf) (lamina cribrosa ossis ethmoidalis) bir yapıdadır. İkincisi beynin üstünde büyük bir ağırlığın birikmesine (cevher-i dimâğa şikali ve ağırlığı kalîl) engel olacaktır. Kafatasının en kuvvetli, en sağlam kemiği, arka taraftaki kemiktir. Bu kemik, başın arka tarafından duyu organlarına adeta bir örtü teşkil eder. Öndeki kemik (cidar-ı evvel-alın duvarı-os frontale), arkadan sutura coronalis'le birleşmiş olup, bir tarafı sutura coronalis'in aşağı ucundan başlayarak, gözkapığının altındaki orbita boyunca seyreden ve diğer

taraftan sutura coronalis'in aşağı ucuyla eklem yapmak üzere giden os frontale'dir (7,8).

Yanlardaki kemikler, kulakların üzerine yerleştiği sağlam (şalâbetli) kulak (os temporale) kemiklerdir. Taşa (hacreteyn) benzediklerinden dolayı onlar, bu şekilde adlandırılmıştır. Onlar, üstten, yalancı (kazib) sutura denen sutura squamosa'yla ve alttan, sutura coronalis'in ön tarafından çıkan suturayla ve arkadan da sutura lambdoidea'yla birleşmiştir. Dördüncü duvar (°azm-ı cidar- os occipitale) arkadadır; yukarıdan sutura lambdoidea ve aşağıdan os sphenoidale (°azm-ı vetedî) ile kendi arasındaki suturayla birleşmiştir. Onun yan taraflarında sutura lambdoidea bulunur. Kafatasının ağırlığını taşıyan os sphenoidale tabandadır. O, gayet serttir ve bunun iki faydası ve sebebi vardır: O, ağır kafatasını desteklemekte yardımcı olur ve beyinde ihtiyaçtan fazla (fudûl) maddelere (mevâd) karşı onu koruyarak fazlalıkların geçişini (maşabb) sağlar. Kafanın şakak tarafında (şudğ) sağ ve sol tarafında ikişer sağlam (şalâbetli) kemik (os zygomaticum) vardır. Bu şakaktan başlayıp çapraz yaparak (müverreben) geçen damar ve sinirleri (°aşab) örter (setr) ve onların geçmesini sağlar bunlar bir çift (ezvâc) olarak bilinir (7, 8) (Şekil 4).



Şekil 4. Os sphenoidale, os ethmoidale ve os temporale.



Şekil 5. Maxilla, os palatinum ve os occipitale.

Dördüncü Bölüm Çene ve Burun Kemikleri

Bu kısımda çene ve burun kemikleri ve onların yapıları tarif edilecektir.

Üst Çene (fek-i a'lâ): Üst çene ve şakak kemiğinin (sugd) (os zygomaticum) her biri yukarıdan os frontale'yle arasındaki bir suturayla birleşir. O sutura kaşların altında sonlanır ve şakakların her iki tarafında son bulur yani şakak kemiğine vasıl olur. Dişlerin bittiği yer bunu sınırlandırır. İki dış taraftaki sutura kulaklardan kalkıp, üst çene ve os sphenoidale (vetedi) arasında seyredir. Azı dişi (adras) arkasında, lateral sutura, üst çene ve os sphenoidale arasında seyreden bir başka suturayı teşkil etmek üzere hafifçe içe doğru döner ve hemen bir az sonra tarif edilecek olan suturaya kavuşur. Bu son sutura (sutura palatina transversa) üst çeneyi (fek-i a'lâ) parçalara ayırır ve taksim edilmiş diğer parça kemikten (os palatinum) ayırmaktadır. Bu suturalar yani sutura palatina mediana ve biraz önce anlatılan (sutura palatina transversa) da dâhil üst damağı boylu boyunca (tülen) bölerek dörde taksim eder (Şekil 5). İkinci sutura iki kaşın arası istikametinden aşağı doğru başlar (sutura internasalis) spina nasalis anterior'dan bir suturayla üstte iki ön dişler arasında sonlanır. Üçüncü sutura, ikinci suturanın başladığı yer olan iki kaş arasından başlar eğilerek devam eder kesici (ubâ'iyye) ve azı (nâb) dişleri arasında son bulur. Kesici dişler iki ön dişlerin sağında ve solunda ve kezâ azı dişleri kesici dişlerin sağında ve solunda olan birer dişlerdir. Bu üçüncü sutura üst çenenin sağ tarafında olduğu gibi sol

tarafında da vardır. Üst çenenin (fek-i a'lâ) dahilinde olan ve zikredilen bu üçüncü sutura üst çenenin sınırlarıdır. Üst çene ve os sphenoidale (°azm-ı vetedi) arasında ortak suturalar ile kulak sınırlanmış olur (7, 8). Merkezdeki ve dış taraftaki suturalarla dişlerin kökleri arasında, kesici ve azı dişlerinin kökünden, burun deliğinin tabanından başlayan bir suturayla ayrılan tabanları olan iki tane üçgen (müselles) kemik vardır. Belki dişlerin kökünün başlangıcından burun deliğine yakın yerde ikisinin arasında (beynehümâ) arka tarafında giden bir sutura olup bahsi geçen kesin üç suturadan başka şüpheli zikredilen bir sutura ile birleşir. Böylece, üçgen kemikler yakınındaki damak kemiği (°azm-ı âheri) yeni bir damak oluşturur. Bu üçgenlerin kaideleri ve dişlerin (esnan) kökleri ile üst çeneyi iki taraftaki suturalar sarar. Ve bu iki kemiği bölen suturayla iki dik açı (kâimetân), diş kökleriyle dar açı ve iki burun deliği ile geniş açı teşkil eder. Üst çenenin bir suturası, yukarıdaki suturadan başlar ve gözün dış tarafına (nâhiye-i °ayn) iner. O, göz çukuruna (nukre-i °ayna) dâhil olmadan önce üçe bölünür. İlki göz çukurunun üst tarafındaki genel suturanın altına doğru gider; ikinci ucu göz çukurunun altına geçer ve kaşa birleşir; üçüncüsü, İkincisi gibi sonlanır, fakat o, göz çukuruna girer. Yukarıda açıklanan suturalar, kaşın altında seyredirler, ancak damak kemiğine (°azm-ı âheri) (os palatinum) giden suturadan biraz uzaktadırlar. İlk suturayla ayrılan kemik

büyük bir kemiktir; ona nisbetle biraz daha büyük olan kemik ikinci suturayla ayrılmıştır ve üçüncü suturayla ayrılmış olan ise hepsinden daha büyüktür (7, 8).

Burunun (Enf) Fonksiyonları:

Burun üç fonksiyonu vardır. Bu fonksiyonları görünür ve belirgindir: En önemli faydası o, beyni havalandırmak üzere büyük miktarda havayı içeri almayı sağlar. Bununla birlikte, havanın çoğu, solunum için akciğerlere (riyeye) gider, ancak, bir hayli miktarı doğrudan, duyu idrakini geliştirmek üzere, koku organı aracılığıyla (âlet-i şemm) (fila olfactoria- bulbus olfactorius) beyine (dimâğ) geçer. Bu üç fonksiyon, hepsi birlikte bir grup teşkil ederler. İkinci faydası: Burun, gırtlakta (hançere) fazla havanın toplanmasını engelleyerek ve bir flütün (mizmâr) alt deliklerinde olduğu gibi, havayı muntazam bir şekilde serbest bırakmak suretiyle, sesin özel bir şekilde tonlanmasına ve heceler (hurûf) telaffuzuna yardımcı olur. Üçüncü faydası: Burun görünmesi engellenip, ihtiyaçtan fazla (nefd-i fudûle) ve gizlenmiş olan baştan inen burun akıntısını engeller ve gerektiğinde onları havayla püskürtür (7, 8).

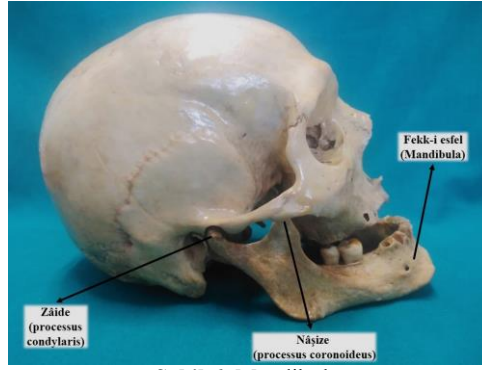
Burun (enf) üçgen şeklinde (müselles) iki kemikten (°azm) (os nasale) meydana gelir. Onlar, önden, yukarıdan aşağıya doğru birleşirler ve aşağıda tabanları arasındaki bir açıyla üst çenenin suturasında ayrılırlar ve üzengi (rükûb) gibi binerler. Arkadan, burun kemikleri, yukarıda betimlenmiş olan bir sutura boyunca, üst çenenin processus frontalis'i ile birleşirler. Onların alt uçları ise kıkırdak yapıda olan yumuşak parçalarla birbirine birleşirler. Burun boşluğunun yukarıdan aşağıya doğru dik olarak inen, onu ikiye ayıran bir bölmesi (derz-i vustânî) vardır. Bu kıkırdığın yukarı tarafı aşağı kısmından serttir (aşleb). Ancak, daha önce zikredilen kıkırdaklardan daha serttir (7, 8).

Burun kıkırdaklarının fonksiyonları:

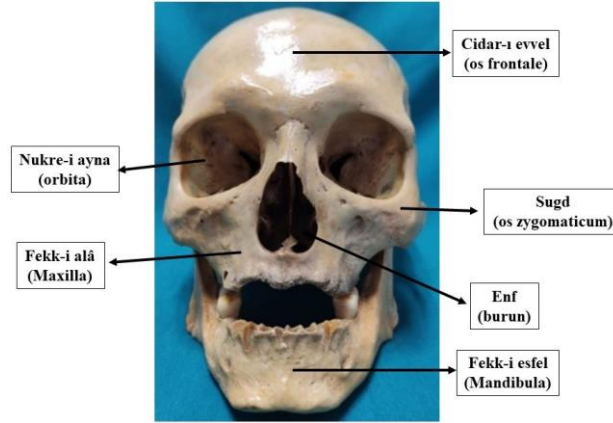
Septum nasi (vustânî ğudrûf), burnu iki kısma ayırır baştan çıkan fazlalıklar, sinir sistemini havalandıracak taze havanın devamlılığını temin etmek için her iki burun deliğine (munhura) yönelmiştir. Burnun iki yanının kıkırdak yapıda olmasının üç yararı vardır: Birinci yararlarından birisi, diğer kemiklerin uçlarına yapışmış kıkırdaklarındaki gibidir ve onu tarife gerek yoktur. İkincisi; üfleme ya da daha derin soluk almayı sağlayabilmek üzere yeterli miktarda çok taze hava alabilmek için burnun iyice genişlemesini sağlar. Üçüncüsü onun, kirli havayı ve diğer rahatsız eden dumanları kuvvetli bir şekilde dışarı atabilme kabiliyeti vardır. Burun kemikleri üçgen (müselles) şeklinde ve hafiftir (hiffet) ve onların kalın olmaktan çok hafifliğe ihtiyacı vardır; bu özellikle gereklidir, çünkü onlar hastalanabilecek (âfeti kâbil olan) olan herhangi bir kısımla birleşmemiştir. Süzgeç kemiği (os ethmoidale) (°azm-ı mişfât) olarak iki küpe gibi asılı olup aynı zamanda duyu organlarından (hiss-i şemm) (7, 8).

Alt Çene (fekk-i esfel) (Mandibula):

Alt çenenin kendine mahsus şeklinin açıkça görülen bazı yararları vardır. Alt çene sıkıca bir araya gelmiş iki kemikten sağlam (müveşşak) eklemleşerek meydana gelmiştir, hareket etmez. Çene kemikleri düzdür ancak, uç ve kenar kısımları kıvrıktır. Çene kemiklerinin ucunda, ince, eğri ve yüksek (mürtefi) adeta diş gibi çıkıntıları (nâşize) (processus coronoideus) vardır. Bu çıkıntılar başka bir çıkıntı ile (zâide) (processus condylaris) birlikte uyumlu çalışır. Her bir çıkıntı (processus condylaris) çiğneme hareketleri sırasında, çenenin yerinden çıkmasına engel olmak için birleştiği (ittişâl) kemikle yeterince kuvvetli olan art. temporomandibularis'i teşkil eden bir ligamentle (ribâtât) bağlanır (7, 8) (Şekil 6, 7).



Şekil 6. Mandibula.



Şekil 7. Os frontale, os zygomaticum, üst ve alt çene.

2. Tartışma

Bu incelemede Tokadî Mustafa Efendi ve Esin Kahya'nın İbn-i Sînâ'nın El-Kanun fi't-Tıbb çevirilerinden (7, 8) karşılaştırmalı olarak kafatası kemikleri bahsi incelenmiştir. Kafatası kemiklerinde tarif edilen anatomik yapıların fotoğraflar üzerinde belirtilmesine de çalışılmıştır. Değerlendirmeler ise Gregory Peter Oleg Licholai'nın (9) şu bulguları ile örtüşmektedir: İbn-i Sînâ'nın El-Kanun fi't-Tıbb kitabının ikinci bölümü Kafatası ve İşlevleri başlığını taşımaktadır. O kafatasının amacının beyni "bir kalkan gibi" korumak olduğunu belirtmiştir. Kafatasındaki çok sayıda kemik, travmatik yaralanmalara karşı daha fazla koruma sağlamanın yanı sıra, işleve göre değişken kalınlık sağlar; yani sinirlerin geçişine, "yoğun buharların- kirli havanın çıkışına" ilave olarak arter ve damarların geçişine izin verir. Kafatasının şekli yuvarlağa yakın (oval) olarak tanımlanıyor, bu da hacmi artırıyor ve darbelerden gelen şiddetin şokunu dağıtmaktadır. Kafatasında üç adet "esas" ve

iki adet "sahte" sutura bulunduğunu belirtmektedir. Esas suturalar sutura coronalis, sutura sagittalis ve sutura lambdoidea'dır. "Kemiğe nüfuz etmeyen ancak balık pulları gibi üst üste binen" sutura squamosa sahtedir. Ayrıca suturaların erken kapanması oluşan üç tip craniosynostosis tanımlanmıştır: Sutura coronalis, sutura sagittalis ve sutura lambdoidea'nın yokluğu ve her birinin göreceli önemlerinin olmamasıdır. Bu açıklamalarda İbn-i Sînâ'nın bilgileri, kafatası şekillerini doğru bir şekilde bir normal ve üç anormal olarak sınıflandıran Galen ve Hipokrat'ın devamıdır. Bir sonraki bölüm kafatasının diğer kemikleri adını taşıyor. Beş kemik "kafatası", iki os parietale ve bu ikisine bağlı diğerlerinden başlayarak anlatılmaktadır. Yanlardaki kemiklerin daha fazla yaralanmaya maruz kalması nedeniyle daha güçlü olduğu, tabandakilerin- ise buharın-kirli havanın çıkmasına izin verecek şekilde "süngerimsi" olduğu belirtiliyor. Os frontale ve bunlara karşılık gelen dikişler, os temprale'nin "taş

benzeri” kalitesine dikkat çekilerek anlatılmaktadır. Os occipitale isim verilmeden anlatılmıştır. Os sphenoidale’nin kanatları olduğu ve işlevinin “kafatasının ağırlığını taşımak” olduğu söyleniyor. İbn-i Sînâ çene ve burun kemiklerini anlatmaya devam ediyor. Maxilla, os frontale, os temporale ve os sphenoidale kemikleriyle ilişkili olarak tanımlanır. Dikişlerin yeri not edilir. Os ethmoidale ve os nasale gibi küçük kemiklerin tanımı, isim verilmeden eklenmiştir. İbn-i Sînâ, burnun işlevinin büyük miktarlarda nefes almak olduğunu belirtir. Beyne akciğerlere havayı sağlar, “hecelerin söylenmesine” yardımcı olmak için gırtlaktaki havayı serbest bırakır ve salgıların kafadan atılması için bir yol temin eder. Burun kemikleri anlatılmış ve os frontale’yle olan ilişkisi verilmiştir. Ayrıca, tamamen genişleyebilme ve dumanı ve diğer tahriş edici buharları dışarı atabilme avantajlarına sahip olan kıkırdak septum nasi ve palatum molle da dikkat çekmektedir. İbn-i Sînâ, Mandibula’yı ve fetal dönemdeki iki yarımın kaynaşması ile symphysis mandibulae (orta hat dikişini) ve kafatasına olan bağları tanımlayarak bitirmektedir (9). Pedzisai Mazengenya ve Rashid Bhikha’da (10) çalışmalarında buna benzer bir yaklaşımla El-Kanun fi’t-Tıbb’daki kafatası kemiklerinin şu şekilde anlatıldığından bahsetmektedir: İbn-i Sînâ, kafatasının yoğunlukları değişen birkaç kemikten oluştuğunu belirtmiştir. Kafatası kemiklerinin hafif olduğunu fark etmiş: kafatası kemiklerinin hafifliğinin beyin üzerindeki baskının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. “Kafatası kemikleri, buharların geçmesine ve beyne ağır gelmemesi için süngerimsi yapılmıştır” diye bahsedilmiştir. Ayrıca kafatası kemiklerinin, sinirlerin ve damarların kafatasına gidip gelmesini sağlayacak deliklere sahip olduğunu da fark etmiştir. Ayrıca cranium’daki çeşitli bölgelerin topografyasını da doğru bir şekilde tanımlamıştır. Eklemleri de dâhil olmak üzere kafatası tabanı ve diğer kemikleri özetlemiştir: “Os frontale önde yer alır; arkasında os temporale’lerin üzerinde bulunan iki os parietale ve daha kompakt olan ve arkadan beynin arkasını koruyan os occipitale bulunur”. Bunlar doğru bir şekilde anlatılmıştır. Sutura squamosa, os temporale

ve os parietale arasında üst üste binen tırtıklı sahte bir sutura olarak kabul edilmiştir (10).

Ömer Anlar (11), El-Kanun fi’t-Tıbb’ı özetlediği eserinde ise: “Kafatası kemiği beyni korur. Kafatası kemiği beyni korumak için yaratılmıştır. Kafatası kemiği tek parça değildir. Aslında tek parça gibi görünse de birkaç parçadan oluşur. Böylece bir parça zarar görürse diğer parçalar korunur. Bu kemik parçaları arasında suturalar vardır. Buna ilaveten kafa kemiğinin yuvarlak şekil alması, beynin korunması için çok önemlidir. Çünkü yuvarlak cisimler köşeli cisimlere göre darbelere karşı daha dayanıklıdır. Kafatası kemikleri: kafa kemikleri dört duvar ile beyni taşıyan sağlam ve sert taban şeklinde olan bir kemikten oluşur. Çene ve burun kemikleri: Bu bölümde üst çene kemikleri, komşulukları ve bağlantıları, burnun fonksiyonları ve kemikleri ile alt çene kemikleri ve bağlantıları anlatılmaktadır” demektedir (11). İbn-i Sînâ ile modern anatomi araştırmaları arasında uzun bir dönem olduğu bilinmektedir.

Modern anatomi araştırmaları XVI. yüzyılda Andreas Vesalius’un (1514-1564) çalışmalarıyla başlamıştır. En eski anatomik çalışmalar Crotona’lı Alcamaeon (MÖ 500) tarafından hayvanlar üzerinde ve Herophilus ve İskenderiyeli Erasistratus (MÖ 300) ilk defa insanlar üzerinde sistematik anatomik diseksiyonlar yaptılar. Daha sonra MÖ 150’den itibaren, insan diseksiyonları Roma tarafından dini ve etik nedenlerle yasaklanmıştı. MS 2. yüzyılda, Galen hayvanlar üzerinde birkaç anatomik diseksiyon (çoğunlukla maymunlar ve domuzlar üzerinde) yaptı. Galenist anatomi doğru ve yanlış yönleri ile anatomistleri yüz yıllar boyunca etkilemiştir. İbn-i Sînâ tarafından Kanunname’de açıklanan anatomi bilgileri daha önceki Yunanlılar tarafından yazılan eserlerin, Romalı yazarlar ile Galen ve İbn-i Sînâ’nın kendi gözlemleri ve değerlendirmelerini ve incelemelerini yansıtır. Bununla birlikte, ne kadarının İbn-i Sînâ’nın anatomi bilgisi orijinaldir ve onun kendi çalışmaları olarak bilinmemektedir (5).

Fakat geçmiş yüzyıllarda İbn-i Sînâ’nın El-Kanun fi’t-Tıbb çalışması hem Batı hem de İslam dünyası hekimlerini etkilemiştir. İslam dünyasında Mansur b. Muhammed b. Ahmed’in, Kitab-ı Teşrihü’l-Ebdan Min e’t-Tıbb eseri dahil birçok çalışmaya kaynak

olmuştur. Mansur b. Muhammed b. Ahmed bu eserde kafa kemiklerini İbn-i Sînâ'ya benzer şekilde anlatmaktadır.

Esin Kâhya ve Betül Bilgen'in (12) "Kitab-ı Teşrihü'l Ebdan Min e't-Tıbb" üzerine yaptıkları çalışmada şöyle bahsedilmektedir: Mansur b. Muhammed b. Ahmed aynı zamanda, açıklamalarını desteklemek üzere bir iskelet şeması da vermiştir. İslam Dünyasında bazı anatomi eserlerinde benzeri şemalar vardır. Kitab-ı Teşrihü'l-Ebdan'ın metninde kafatasının basit şemaları da bulunmaktadır. Kafatası eklemlerinin şemalarının İbn-i Sînâ'nın El-Kanun fi't-Tıbb fi't Tıbb adlı eserinden kopya edilmiş olması kuvvetle muhtemeldir. İskelet resimleri ve kafatası eklemlerinin şeması on yedinci yüzyılda kaleme alınmış Teşrihü'l-Ebdan ve Tercüman-ı Kıbale-i Feylosofan adlı Şemseddin-i İtâki'nin kitabında da vardır. Bu sonuncu eserde Vesalius'un (1514-1563) Fabrica (De Humani Corporis Fabrica, 1543) adlı eserindeki bazı iskelet resimleri de bulunmaktadır (12).

Esin Kâhya (13), "Şemseddîn-i İtâkî'nin Resimli Anatomi Kitabı" çalışmasında İbn-i Sînâ ardıllarına bir örnek daha vermektedir: Bazı tıp tarihçileri Şemseddin-i İtâki'nin eserinin Mansur'un Kitab-ı Teşrihü'l-Ebdan adlı eserinin sadece bir çevirisi olduğunu iddia etmişlerdir. Fakat bu doğru değildir. Şüphe yoktur ki Şemseddin-i İtâki, eseri Kitab-ı Teşrihü'l-Ebdan ve Tercüman-ı Kıbale-i Feylosofan'ı hazırlarken Mansur'un eserinden yararlanmıştır. Fakat Vesalius'un 1543'te kaleme aldığı Fabrica adlı eserinden de bir hayli etkilenmiştir. Bundan dolayı İtâki'nin eserinin Mansur'un Kitab-ı Teşrihü'l-Ebdan adlı eserinin çevirisi olduğu söylenemez, fakat o Mansur'un eserini kullanmış ve resimlerini kopya etmiştir. İtâki, Mansur'un eserindeki resimlerin yanı sıra, Vesalius'un Fabrica'sındaki resimlerin bir kısmını da kopya etmiştir. O Vesalius'tan çok etkilenmiştir. Şemseddîn-i İtâkî'nin eserlerine bakıldığında bu geleneğin devam ettiği görülmektedir. Fakat Şemseddîn-i İtâkî eserine eklemeler de yapmıştır. İtâkî'nin kafatası kemikleri, onların aralarındaki suturalar hakkında verdiği bilgiler, kendinden önceki anatomistlerden önemli farklılık göstermez; ancak, Ali ibn Abbas, Ahmed ibn

Mansur ve Dâvûd el- Antâkî'de verilen bilgi daha yüzeyseldir; Galen, İbn Sînâ ve Vesalius'da ise, aşağı yukarı aynı açıklamalar bulunmaktadır. Ancak Vesalius'da, diğerlerinden farklı olarak, kafatasının ön tarafındaki coronal suturanın yeri farklıdır. O gözün içine girdiği orbita'yı da ayrı bir kemik olarak değerlendirmiştir. Birkaç sene sonra, Fallopius tarafından onun müstakil bir kemik olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, Vesalius, os temporale içindeki iki kemiği, Malleus ve Incus'u da bulmuştur. Os sphenoidale de ilk defa onun tarafından resmedilmiştir. Ancak biz ne orta kulak kemiklerini ne de os sphenoidale şemasını İtâkî'de bulamıyoruz. Halbuki, İtâkî, kulak kemiklerini gayet iyi açıklayabilirdi, çünkü bu kemiklerle ilgili olarak XIII. yüzyılda yaşamış olan Abdü'l-Latif Bağdâdî'de (1162-1231) bir hayli tatminkâr bilgi vardır. Bağdâdî, orta kulakta üç kemik olduğunu ve bu kemiklerin işitme ile ilgili olduklarını söylemiştir. Bu örnekler artırılabilir: Örneğin os frontale suturalarından İtâkî metninde söz etmez, ancak, Vesalius'un Fabrica'sından yararlanarak çizmiş olduğu kafatası şemalarındaki os frontale'de bunları göstermiştir. Yine bir başka örnek, kafatasını alttan gösteren şemadır; burada os sphenoidale resmedilmiştir, ancak metinde bu kemikten söz edilmez. Bilindiği gibi, bu kemik ilk defa Vesalius tarafından gösterilmiştir ve hattâ şekil olarak da yarasa kanatlarına benzetilmiştir. Genellikle, İslâm Dünyasında ve Osmanlılarda kafa kemiklerinin toplam sayısı 7 olarak verilmiştir, ancak, Abdü'l-Latif el-Bağdâdî, onlardan farklı olarak, kafa kemiklerinin sayısını 8 olarak verir (13).

İbn-i Sînâ ve ardıllarının kafatası kemikleri sayısını bugünkü bilgilerimizdeki gibi toplam 22 ve orta kulak kemikçiklerinin ilavesi ile 28 olarak yaşadıkları dönemde tespit etmeleri mümkün değildir. Ancak Kanun'da ismi verilmeden bahsedilen birçok kemik olduğu gibi yeni doğanda görülen fonticulus anterior (bingıldak) ve iki fetal mandibula yarısının kaynaması ile meydana gelen symphysis mandibulae'ya vurgu yapılmaktadır. İbn-i Sînâ sert damağın yapısını tarif ederken sutura palatina mediana ve sutura palatina transversa ile dört parçaya ayrıldığını tespit etmiştir. Lamina cribrosa ossis ethmoidalis'ten fila

olfactoria'nın geçişini sağlayan süngerimsi yapısının tanımlanması onun çok dikkatli bir anatomist ve hekim olduğunu da göstermektedir. Üstelik koku organının beyinle ilişkisini de ortaya koymaktadır. Sonuç olarak Tokadî Mustafa Efendi'nin Osmanlı Türkçesi'nden günümüz Latin harflerine aktarılan ve Esin Kahya'nın El-Kanun fi't-Tıbb çevirilerinden alıntılarımız kafatası kemikleri bahisleri İbn-i Sînâ takipçileri ile karşılaştırmalar yapıldığında

onların eserlerinde de bulunmaktadır. Günümüzde bilim ve anatomi tarihi açısından öneme sahip olan El-Kanun fi't-Tıbb'daki anatomi bilgileri şüphesiz ilerleyen tıp ve anatomi bilgileri yanında doğal olarak yeterliliğini kaybetmiştir. Bununla beraber El-Kanun fi't-Tıbb'ın yazıldığı yıllar ve sonrasındaki yüzyıllarda tıp ve anatomi sahasının başucu eseri olduğu unutulmamalıdır

KAYNAKLAR

1. Demir A, Tombuloğlu T, Erdoğan E, Düzbakar Ö (Editör). Türk tarihine dair yazılar III. Keser M, Almanya'da İbn-i Sînâ etkisine bir bakış. Gece Akademi, 2018:695-704.
2. Terzioğlu A. Şimdiye kadar bilinmeyen bir İbni Sina portresi ile yeni bulunan bazı belgeler ve son araştırmalar ışığı altında İbni Sina'nın türklüğü meselesi. Uluslararası İbn-i Sina sempozyumu. Bildiriler. Kültür ve Turizm Bakanlığı, Ankara 1984, 29-50.
3. Yakıt İ. Türklüğü tartışılan meşhurlar. İstanbul: Ötüken Neşriyat, 2022.
4. Mazenganya P, Bhikha R. A critical appraisal of 11th century treatise by Ibn Sina (Avicenna) on the anatomy of the vascular system: Comparison with modern anatomic descriptions. Morphologie 2018;102(337): 61-8.
5. Naderi S, Acar F, Mertol T, Arda MN. Functional anatomy of the spine by Avicenna in his eleventh century treatise, Al-Qanun fi al-Tıbb (The Canons of Medicine). Neurosurg 2003; 52(6): 1449-1454.
6. Moosavi J. The Place of Avicenna in the history of medicine. Avicenna J Med Biotechnol. 2009; 1(1): 3-8.
7. Koç M, Tanrıverdi E (Tercümesi). Tokadî Mustafa Efendi (ö. 1782) Tahbizü'l-Mathûn el-Kânûn Fi't-Tıbb, Birinci Kitap. İstanbul: Türkiye yazma eserler kurumu başkanlığı yayınları: 98, 2018.
8. Kahya E. İbn-i Sînâ El-Kanun fi't-Tıbb Fi't-Tıbb, Birinci Kitap. Ankara: Atatürk Kültür Merkezi Yayınları, 1995.
9. Licholai GP. Galenic heritage in the neuroanatomy of Avicenna's Canon of Medicine, Yale University. 1995.
10. Mazenganya P, Bhikha R. Anatomical concepts of the musculoskeletal and peripheral nervous systems as viewed by Avicenna in the Canon of Medicine. Acta Med Hist Adriat 2018; 16(2):267-282.
11. Anlar Ö (Çeviren). İbn-i Sînâ, El-Kanun fi't-Tıbb fi't tıbb, tıp prensipleri. İstanbul: Eski Yeni Yayınları, 2023.
12. Kâhya E, Bilgen B. Kitab-ı Teşrihü'l Ebdan Min e't-Tıbb, Mansur b. Muhammed b. Ahmed. Ankara: Atatürk Kültür Merkezi Başkanlığı, 2014.
13. Kâhya E. Şemseddin-i İtâkî'nin Resimli Anatomi Kitabı. Ankara: Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu, Atatürk Kültür Merkezi Yayını, 1996.

Ethical Information

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form has been signed by the corresponding author.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

Funding Sources: There is no funding/sponsorship for this study.

Derleme / Review

İklim Değişikliğinin Vektörel Hastalıklara Etkisi ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı
The Effect of Climate Change on Vectorial Diseases and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Fatih Dökmedemir, Birgül Piyal

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet: Dünya nüfusunun yarıdan fazlası vektör kaynaklı hastalık riski altındadır. Vektörle bulaşan hastalıklar yüksek ölüm oranı ve yüksek düzeyde engelliliğe neden olmaları nedeniyle halk sağlığını tehdit eden ve ayrıntılı irdelemeyi gerektiren sorunlardır. Küresel sıcaklığın 2100 yılına gelindiğinde ortalama 1 ila 3,5 C° artacağı; ilişkili olarak vektör kaynaklı hastalıkların da daha geniş bir coğrafyada yayılacağı ve prevalansının artacağı öngörülmektedir. Ekolojik değişim Kırım Kongo Kanamalı Ateşinin (KKKA) örneğini etkilemekte ve böylece bulaşma riskini değiştirebilmektedir. İnsandan insana bulaşma potansiyeli düşük olduğu için sadece küçük salgınlar oluşturabilir ancak yüksek ölüm oranları nedeniyle halk sağlığı yönünden üstünde durulması gereken bir hastalıktır. Önleme çalışmalarında ribavirinin yararı kanıtlanmıştır. Tedavide ribavirin etkililiği ise tartışmalıdır. Ayrıca sağlık hizmeti sunumu uygulamaları sürecinde hastalığın bulaş riski yüksektir ve yüksek viral yük nedeniyle büyük olasılıkla ölümler sonuclanır. Dünya genelinde insan ve hayvan sağlığı ile ilgilenen kuruluşların bu hastalığa karşı koruma ve tedavi yöntemleri geliştirmesi bir halk sağlığı gereksinimidir.

Anahtar Kelimeler: İklim Değişikliği, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Zoonotik Hastalıklar, Sağlık Çalışanları

Abstract: More than half of the world's population is at risk of vector-borne diseases. Vector-borne diseases are problems that threaten public health and require detailed investigation due to their high mortality rate and high level of disability. Global temperature will increase by 1 to 3.5 C° on average by 2100; In relation to this, it is predicted that vector-borne diseases will spread in a wider geography and their prevalence will increase. Ecological change affects the pattern of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and thus can change the risk of transmission. Since it has a low human-to-human transmission potential, it can only cause small epidemics, but it is a disease that should be considered in terms of public health due to its high mortality rates. The benefit of ribavirin has been proven in prevention studies. The efficacy of ribavirin in treatment is controversial. In addition, the risk of transmission of the disease is high in the process of health care delivery practices and it is likely to result in death due to high viral load. It is a public health requirement that organizations dealing with human and animal health around the world develop protection and treatment methods against this disease.

Keywords: Climate Change, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Zoonotic Diseases, Health Workers

ORCID ID of the authors: FD. [0000-0001-8998-8585](https://orcid.org/0000-0001-8998-8585), BP. [0000-0003-4170-0444](https://orcid.org/0000-0003-4170-0444)

Received 06.07.2023

Accepted 18.09.2023

Online published 13.11.2023

Correspondence- **Fatih DÖKMEDEMİR**- Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: fdokmedemir@gmail.com

1. Giriş

Dünya nüfusunun yarıdan fazlası vektör kaynaklı hastalık riski altındadır. Vektörle bulaşan hastalıklar yüksek ölüm oranı ve yüksek düzeyde engelliliğe neden olması nedeniyle halk sağlığını tehdit etmekte ve ayrıntılı irdelenmeyi gerektirmektedir. Vektör kaynaklı hastalıklar günümüzde tropikal bölgelerde gelişmekte olan ülkeler açısından önemli bir sorundur. Küresel sıcaklığın 2100 yılına gelindiğinde ortalama 1 ila 3,5 C° artacağı; vektör kaynaklı hastalıkların da buna paralel olarak daha geniş bir coğrafyada yayılacağı ve prevalansının artacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle vektör dağılımlarını analiz etmek; günümüz ve gelecekteki iklim senaryoları karşısında dağılımlarını ön görmek, müdahale programları geliştirmek gerekmektedir (1).

Ekolojik niş modelleri; bir türün göç etmek zorunda kalmadan mevcut popülasyonun uzun vadede devamlılığı için ihtiyaç duyduğu çevresel koşulları karakterize etmeyi amaçlar. Bu koşulların tanımlanması; türlerin potansiyel dağılımının belirlenmesini sağlar. Günümüz verileri kullanılarak kalibre edilen modeller gelecekteki iklim senaryolarına da yansıtılabilir (1).

Küresel iklim değişikliğinin sağlığa etkileri araştırılmaya başlandığından beri eklem bacaklı vektör biyolojisinin hassasiyetleri ve vektör kaynaklı patojenlerin iklim değişikliğiyle yaygınlığının artması nedeniyle vektör kaynaklı hastalıklar odak noktası haline gelmiştir (2).

Artan insan nüfusu, peyzaj, tarım uygulamaları, habitat parçalanması iklim değişikliğine neden olmakta bu da bulaşıcı hastalıkların artmasına ve yeni bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (2).

Tanım olarak küresel iklim değişikliği; sıcaklık, yağış ve rüzgar gibi meteorolojik olaylarda uzun süreli meydana gelen değişiklikler vurgulayan küresel bir olgudur. Dünya ikliminde beklenen değişiklik özellikle daha yüksek enlemlerde ortaya çıkan sıcaklıklardır. Ayrıca yağıştaki değişiklikler bazı bölgeleri kuraklığa yatkın hale getirmektedir. Artan iklim değişikliği ve meteorolojik olaylar (şiddetli fırtınalar, aşırı sıcaklık, yoğun yağış vb.) vektör kaynaklı

hastalıkların ortaya çıkmasını çeşitli şekillerde yönlendirir:

1. Ilıman bölgelerde hava ısındıkça vektör ve vektör kaynaklı hastalıkların kutupsal yayılımı. Ayrıca ısınan hava ile türlerin ekvatorial sınırlarının kutuplara doğru daralması.
2. Tropikal ve subtropikal vektör kaynaklı hastalıkların ılıman bölgelere yayılması ve endemi oluşturma olasılığı.
 - ✓ Alıcı konumundaki yerlerde artan sıcaklıklar ile vektör ve vektör kaynaklı patojen sağ kalımının artması
 - ✓ Tropikal ve subtropikal bölgelerde vektör ve vektör kaynaklı patojenlerin artması
 - ✓ İklim değişikliğine bağlı artan insan göçüyle tropikal ve subtropikal vektör kaynaklı patojenlerin yayılımının artması
3. Artan iklim değişikliği ile endemik vektör kaynaklı hastalıkların yeniden ortaya çıkması ve vektör kaynaklı patojenlerin genotiplerinin değişmesidir (2, 3).

İklimle İlgili Çevresel Değişkenlerin Konakçıların, Patojenlerin ve Vektörlerin Fizyolojik ve Ekolojik Özellikleri Üzerindeki Etkisi;

Çevresel değişimin patojen direnci, yaşam döngüsü parametreleri veya coğrafi aralık gibi türlerin fizyolojik ve ekolojik özellikleri üzerinde doğrudan etkileri olabilir. Türlerin çevresel değişime tepkileri arasında fizyolojik alışma ve evrimsel adaptasyon bulunmaktadır.

İklim değişikliği, konakçıların, vektörlerin ve patojenlerin coğrafi dağılımını etkiler

İklim değişkenleri; konakçıların, patojenlerin ve vektörlerin coğrafi dağılımı üzerinde doğrudan etkisi olan çevresel filtre görevi görür. Bir türün yaşayabildiği uygun sıcaklık aralığının genişlemesi bu türün coğrafi dağılımının artmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte iklim değişikliği faktörleri

sadece coğrafi dağılım genişlemelerine değil, aynı zamanda coğrafi dağılım kaymalarına da neden olmaktadır. Örneğin tropikal ülkelerde sıtma; yüksek rakımlı bölgelerde daha az görülür. Çünkü dağlık bölgelerde nispeten düşük sıcaklıklar vektör yaşamı için uygun değildir. Küresel ısınmaya bağlı artan sıcaklıklarla birlikte tropikal dağlık bölgelerde sıtma varlığının artması beklenmektedir.

İklim değişikliği, konakçıların, vektörlerin ve patojenlerin yaşam döngüsü özelliklerini etkiler

İklim değişkenleri; konakçıların, patojenlerin ve vektörlerin hayatta kalma, gelişme ve üremesini modüle ederek hastalık dinamiklerini etkileyebilir. Değişen iklim koşullarının doğrudan sonucu, patojenin çevrede hayatta kalmasının azalmasıdır. Örneğin dışkı ile kirlenmiş su yoluyla bulaşan Kuş Gribi A virüsünün (AIV) hayatta kalma süresi su sıcaklığına göre değişir. Artan su sıcaklığı ile AIV sağ kalımı arasında ters ilişki bulunmuştur. Bu nedenle, su sıcaklıklarındaki artışlar ile birlikte AIV vakalarının azalması beklenmektedir.

İklim değişikliğinin konakçıların, vektörlerin ve patojenlerin fizyolojik kapasiteleri üzerindeki etkileri

Konakçıların bir patojene karşı duyarlılığının değişmesi konakçı immün sisteminin değişimine bağlıdır. Mekânsal dağılım gibi ekolojik faktörler konakçı ve patojeni birlikte etkilemesine rağmen enfeksiyon oluşmasında konakçı bağışıklık sistemi belirleyicidir. İklim değişikliğinin bağışıklık sistemini modüle ettiği bilinmektedir. Bu da patojenin konakçıyı enfekte edebilmesini etkilemektedir. Ayrıca konakçı bağışıklığı üzerindeki iklim etkilerinin patojen evrimi için de etkileri olabilir. Bağışıklık sistemi patojenler için önemli bir seçim mekanizması olduğundan iklime bağlı konakçı bağışıklığındaki yetersizlikler patojen evrimini değiştirebilir ve yeni virülen suşların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Konakçının patojen enfeksiyonuna duyarlılığını ve patojenlerle etkileşimini artıran ekolojik mekanizmalardan biri de

hayvan dağılımındaki ve etkileşimindeki değişikliklerdir. Hayvanların mevsimsel göçünün konakçı türlerde parazit prevalansını azalttığı düşünülmektedir. Ancak kuraklık gibi zorlayıcı koşullar hayvanların su birikintilerinde toplanmasına neden olmakta ve patojen bulaşması artmaktadır (4).

Ekoloji ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı

Son yıllarda birçok balkan ülkesinde, Rusya'nın güneybatısında ve Türkiye'de yeni kırım kongo kanamalı ateşi salgınları ortaya çıkmıştır. Türkiye 2002 yılından itibaren artan vaka sayıları ile bugüne kadar kaydedilen en büyük salgını yaşamaktadır. KKKA'nın yeniden salgın oluşturmalarının nedenleri arasında vektör konumundaki hyalomma cinsi kenelerin üreme hızı üzerinde önemli bir etkiye sahip olan iklim değişikliğinin büyük rolü vardır. KKKA'nın görüldüğü coğrafyada konakçı konumunda çok sayıda hayvan yaşaması hastalığın bu bölgelerde yayılmasına elverişli ortam sağlamaktadır (5).

Sıcaklık ve nem kenelerin coğrafi dağılımı ve yaşam aralığı için ana belirleyicilerdir. Artmış sıcaklık kene popülasyonlarının yıllık ve mevsimsel yaşam kalıpları üzerinde; özellikle yaşam döngülerini değiştirerek etki etmektedir. KKKA etkeninin varlığı için en az 18,91 derece kara yüzeyi sıcaklığı olması gerekmektedir. Bununla birlikte 18.16 derecelik bir kara sıcaklığı KKKA etkeninin yaşamasına olanak sağlamaz. Bu sıcaklık limitleri, KKKA'nın yüksek sıcaklık ve mevsim ile tutarlı ilişkisini açıklar. Diğer kenelerle karşılaştırıldığında hyalomma keneleri sıcak ve kuru iklimlere daha iyi uyum sağlar. Bu özellik, ilkbaharın sonlarında hyalomma kenelerinin aktivasyonuna, yaz boyunca ve sonbaharın başlarına kadar sürekli aktif kalmasına neden olmaktadır. Mikro ekolojik faktörler (örn: bitki örtüsü, mikro iklim) kene konağı dinamiklerini etkileyebilmekte ve endemik bölgelerde bile enfeksiyon seviyelerinde oluşabilecek hetorejenliğe bir açıklama sağlayabilmektedir (5).

İnsanlar KKKA'nın ekolojisini etkilemekte ve böylece bulaşma riskini değiştirebilmektedir. Tarımsal faaliyetlerin azalması, arazi kullanımındaki değişimler, tavşan avının

azalması, hayvancılığın yeniden şekillenmesi, çatışma ve savaşlar Rusya, Bulgaristan, Kosova ve Türkiye'deki KKKA salgınlarıyla ilişkilendirilmektedir. Hayvan ticareti, enfekte hyalomma kenelerinin endemik bölgelerden endemik olmayan bölgelere taşınmasını açıklamaktadır (5).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı

Zoonotik hastalıklar, hayvanlar ve insanlar arasında geçiş gösterebilen bulaşıcı olan hastalıklardır. Tüm insan hastalıklarının yaklaşık %60'ı ve ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların ise yaklaşık %75'i zoonotik kaynaklıdır. Bu tür hastalıkların insan sağlığı; geçim kaynakları, hayvanlar ve ekosistem üzerinde yüksek düzeyde etkileri bulunmaktadır (6).

Epidemiyolojik Örüntü

Etken

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKAV) Bunyaviridea ailesine ait Nairovirus soyundan zarflı bir RNA virüsüdür.

Nairoviruslar zarflı olduklarından dış ortama dayanıksızdırlar. Konakçı olmadan yaşayamazlar. Virüs 56 C'de 30 dakikada ve ultraviyole ışınları ile hızla inaktive olur ve %1 hipoklorit ve %2 gluteralehite duyarlıdır (7).

Bulaş

Virüs bir kene-omurgalı yaşam döngüsü ile varlığını sürdürür. Birincil vektörler Hyalomma cinsi kenelerdir. Hyalomma cinsi keneler KKKA virusu'nun hem rezervuarı hem de vektörü olarak hizmet eder. Koyun, keçi ve sığır gibi çiftlik hayvanları da içinde olmak üzere yabani ve evcil memeliler ikincil konakçılardır. Virüsün insana bulaşması: kene ısırması ve viremik hayvanların kan ve vücut sıvılarıyla mukoza ve açık yara teması yoluyla olur (8,9,10,11).

Tarihçe

KKKA ilk kez 1944 yılında yaz aylarında Sovyet askerleri arasında görülmüştür. Hastalık Kırım Hemorajik Ateşi olarak

adlandırılmıştır. Daha sonra, 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastada Kongo virüsü saptanmıştır. Her iki virüsün de aynı virüs olduğu 1969 yılında anlaşılmıştır. Bundan sonra hastalık Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi olarak adlandırılmıştır (7).

Coğrafik ve Epidemiyolojik Örüntü

Hastalıkta başlıca risk faktörleri hayvancılıkla ilgili meslekler (özellikle koyun ve keçileri barındıran hayvancılık etkinlikleri), tarımsal ve agropastoral çalışmalar dikkati çekmektedir. Bu meslekler dolaylı yoldan kene maruziyetini ifade etmektedir. Kene maruziyeti; doğrudan fiziksel temas, insanlar-hayvanlardan kene çıkarma ve ev ortamlarında kenelere maruz kalmayı ifade eder. Daha düşük sıklıkta sağlık çalışanları (doktorlar ve hemşireler), veterinerler, kasaplarda görülmektedir. Birçok çalışma artan yaşın bulaşma riskini artırdığını göstermektedir (7, 10, 12, 13).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada en yüksek seropozitiflik 31-40 yaş arasında bulunmuştur. Katılımcıların büyük çoğunluğu erkeklerden oluştuğu için cinsiyet rolü değerlendirilememiştir. Fakat kene ısırığı öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Çalışma sonucuna göre bulaşta en önemli risk faktörü hayvancılık ve hayvanlarla ilgili mesleklerdir (6, 10, 12, 13).

Hastalık tanımlandığı ilk günden beri; Zaire, Uganda, Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Pakistan, Avrupa, Rusya, İran ve Güney Afrika gibi birçok ülkede rapor edilmiştir. Ayrıca Kosova ve Kenya gibi çeşitli bölgelerden sporadik vakalar ve büyük salgınlar saptanmıştır (7, 10, 12, 13).

Literatürde KKKA'nın en yüksek prevalansı %24.3 ile orta ve Güneybatı Kosova'da bildirilmiştir. İran'da yapılan çalışmalarda seropozitiflik oranının %14.8 - %3.87 arasında değiştiği kanıtlanmıştır. Bulgaristan'da yürütülen çalışmalarda seropozitiflik oranının %3,2 olduğu bulunmuştur. Yunanistan'da gerçekleştirilen iki çalışmada genel seroprevalans % 3.4 ila % 4.2 arasında belirlenmiştir (7, 10, 12, 13).

Son on yılda KKKA Balkan Ülkeleri'nde, Türkiye'de, Rusya Federasyonu' nun güney, batı bölgelerinde ve Ukrayna'da yeniden

salgın oluşturmaya başlamıştır. KKKA'nın yeniden ortaya çıkmasının nedenleri; tarımsal uygulamalar ve avcılık etkinliklerini, konak-kene-virüs dinamiklerini ve hayvan hareketleri gibi antropojenik faktörleri içerir (7, 10, 12, 13) .

Küresel Durum

KKKA, 1954 ve 1955 yıllarında büyük bir salgının meydana geldiği Bulgaristan'da halen endemiktir. Bulgaristan'da 1953'ten 2008 yılına kadar 1.568 KKKA vakası bildirilmiştir ve genel vaka ölüm oranı %17'dir. Endemik alanlar Şumnu, Razgrad, Veliko Tırnovo, Filibe, Pazardjik, Haskovo, Kırcaali ve Burgaz civarındır. Blagoevgrad Bulgaristan'da Yunanistan sınırına yakın bir bölgedir. Son zamanlara kadar düşük KKKA endemikliği ile bilinen bir bölgedir. Ayrıca 2001 ve 2003 yıllarında Arnavutluk'ta; 2001 yılında Kosova'da KKKA salgınları kaydedilmiştir. Herhangi bir insan olgusu olmadan geçen 27 yıldan sonra KKKA Rusya Federasyonu'nun güney-batı bölgelerinde 1999 yılında tekrar ortaya çıkmıştır. Rusya Federasyonu'nda 2000-2009 yılları arasında ölüm oranı %3,2 olan 1300'den fazla klinik olgu saptanmıştır (10) .

Gürcistan, Kazakistan, Tacikistan, İran ve Pakistan'da da 2009 yılında yeni olgular belirlenmiştir. KKKA'nın coğrafi dağılımı Hyalomma cinsi kenelerin coğrafi dağılımına denk gelir. Avrupa'da ana KKKA Virüsü vektörü olan H. Marginatum; Arnavutluk,

Bulgaristan, Kıbrıs, Fransa, Yunanistan, İtalya, Kosova, Moldova, Portekiz, Romanya, Rusya, Sırbistan, İspanya, Türkiye ve Ukrayna'da bulunmaktadır. Kene 2006 yılında Hollanda ve Güney Almanya'da da saptanmıştır. KKKA vektörünün geniş dağılımı; konakçı olarak hizmet edebilecek çok sayıda hayvan ve Akdeniz'e komşu birçok Avrupa ülkesinde elverişli iklim ve ekolojik koşullar göz önüne alındığında KKKA hastalığının yayılımının artması mümkündür (12, 14) .

Türkiye

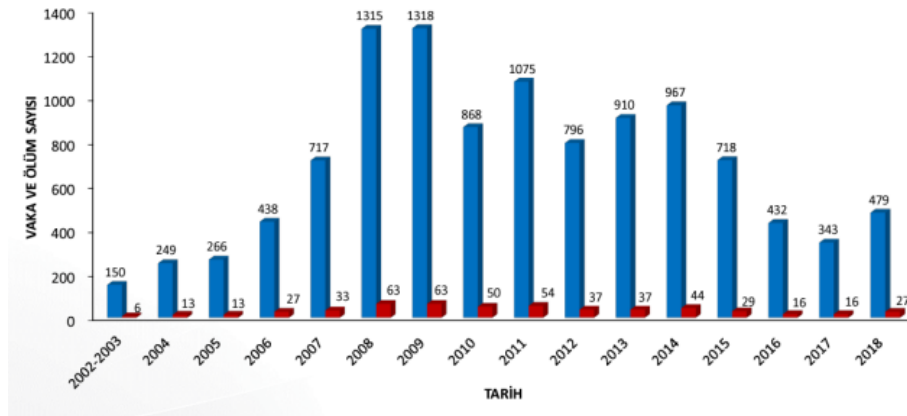
Türkiye'de; Tokat, Sivas, Yozgat hastalığın merkez üssü haline gelmiştir. Bu bölgelerdeki vakalar devam eden epidemiyolojik çalışmalara konu olmuştur. KKKA'nın Türkiye'de ilk görüldüğü yıl olan 2002'de kuşkulu olgular arasında ölüm gözlenmemiştir. Ancak 2003 yılında saptanan 10 olgudan 2'si yoğun visseral kanama nedeniyle kaybedilmiştir. Türkiye'de yürütülen farklı çalışmalarda KKKA seroprevalansı %1.6 ile %19.6 arasında bulunmuştur. Ancak Dünya'da ve Türkiye'de hastalık yükü, saptanamayan vakalar nedeniyle tahmin edilenden çok daha fazladır. Ek olarak saptanamayan vakalar yeterli ve güvenilir epidemiyolojik çalışmaların yapılmasına engel olmuş ve hastalığın hafife alınmasına neden olmuştur. Oysa hastalık küresel ölçekte bir halk sağlığı tehdidir (7, 9, 10)

Tablo 1. Türkiye'de nüfusa ve yıllara göre KKKA; vaka ve ölüm sayıları, morbitide ve mortalite hızları, 2006-2017, (15).

Yıllar	Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite hızı (1.000.000)
2008	71.517.100	1315	1,84	63	0,88
2009	72.561.312	1318	1,82	63	0,87
2010	73.772.988	868	1,18	50	0,68
2011	74.724.269	1075	1,44	54	0,72
2012	75.627.384	796	1,05	37	0,49

2013	76.667.864	910	1,19	37	0,48
2014	77.695.904	967	1,24	44	0,57
2015	78.741.053	718	0,91	29	0,37
2016	79.814.871	432	0,54	16	0,20
2017	80.810.525	343	0,42	16	0,20

*Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (Kkka)



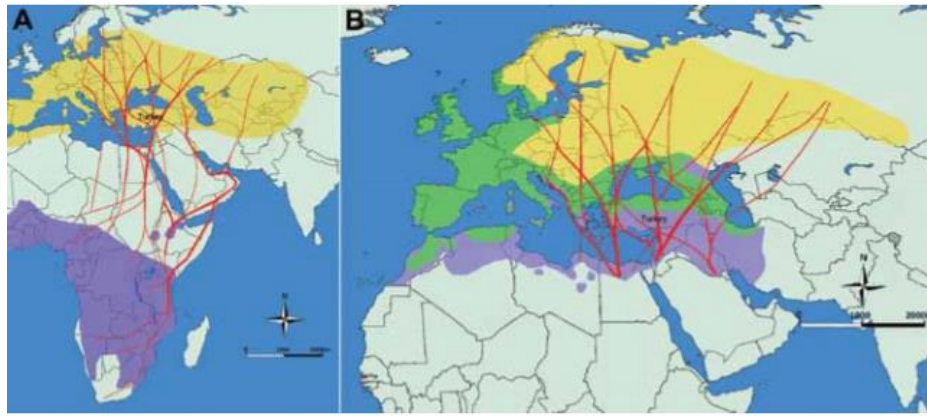
Şekil 1. Türkiye’de 2002-2018 yılları arası KKKA vaka ve ölüm sayıları grafik halinde gösterimi, (15).



Şekil 2. Kırım-kongo kanamalı ateşi (KKKA) olan hastaların coğrafi dağılımı, Türkiye, 2002-2003. İnceleme altındaki KKKA enfeksiyonu olan hastaların ikametgahları daire-dikdörtgen içinde işaretlenmiştir (7).

Türkiye'nin orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerine hastalığın, KKKA virüsü ile enfekte *Hyalomma spp.* Kenelerini taşıyan göçmen kuşlarla nakledilmiş olabileceği düşünülmektedir. Türkiye Palearktik'te üreyen ve Afrika'da kışlayan birçok göçmen kuş için göç yolunda önemli bir kara köprüsüdür. Bir çalışmada göçmen kuşlar Türkiye'deki KKKA vakalarının bir nedeni olarak araştırılmamış ancak bu kuşların virüsü yaymadaki rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada kuşlar sis ağları tarafından yakalanmış ve

bantlanmıştır. Yakalanan kuşlar uluslararası bir önemi olan Çernek Kuş Ringinde keneler açısından incelenmiştir. Çalışma 2010 ve 2011 ilkbahar ve sonbahar kış mevsimlerinde ve 2012 ilkbaharında gerçekleştirilmiştir. Bütün kuş ve kene türleri kaydedilmiş ve kaydedilen bütün keneler stereomikroskop altında incelenmiştir. Yakalanan 13.377 kuşun 65' inde (%0.05) kene saptanmıştır ve bu kenelerin yalnızca 2'sinde PCR ile KKKA virüsü bulunmuştur (7, 9, 16, 17) .



Şekil 3. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü taşıyan göçmen kuşların göç yolları. A) Büyük kamış bülbülü (*Acrocephalus arundinaceus*); doğu göç yolları (kırmızı çizgiler), üreme alanları (sarı alanlar) ve kışlama alanları (mor alanlar). Su kütleleri mavidir. Üremeyen kışlamayan alanlar açık yeşildir. B) Avrupa robin (*Erithacus rubecula*) doğu göç yolları (kırmızı çizgiler), yerleşik alanlar(yeşil), üreme alanları (sarı) ve kışlama alanları (mor). Su kütleleri mavidir ve üremeyen kışlamayan alanlar açık yeşildir (17).

Bir çalışmada Türkiye'de KKKA Virüsü ile karşılaşan 11 sağlık hizmeti sunucusundan 9' unun KKKA enfeksiyonu sonuçları açıklanmıştır. Çalışmanın yapıldığı dönemde Türkiye'de onaylı 7.000 KKKA vakası kaydedilmiştir. KKKA enfeksiyonu; ELISA ile Ig M pozitifliği ve/veya kandaki pozitif KKKAV PCR sonucu ile doğrulanmıştır. İki bin beş yılında sezeryan ile doğum yaptığı günde bir hastaya KKKA tanısı konmuştur. Hastaneye yatırılan hastanın tıbbi bakımında görev alan bir hemşirenin daha sonra KKKA enfeksiyonu olduğu anlaşılmıştır. Bulaşmanın; annenin cerrahi yarasının bakımı sırasında uygun olmayan cerrahi eldiven kullanımı ile ilgili olduğu belirlenmiştir (18) .

Anne iyileşmiş ancak bebek doğumdan beş gün sonra kaybedilmiştir. Çocuk hastanesinin

yeni doğan servisinde çalışan bir hemşire de bebeğin entübasyonu ve aspirasyonu sırasında uygun eldiven ve maske kullanmaması nedeniyle kanlı sekresyonlara maruz kalmış ve KKKA enfeksiyonuna yakalanmıştır. Her iki sağlık çalışanı için de kuluçka süresi iki gündü. İlk hastaya semptom başlangıcında ribavirin verilmiştir. İkinci hastanın hastalığı hafif olduğu için ve gebe kalma olasılığı nedeniyle ribavirin başlanmamıştır. Her iki hasta da tamamen iyileşmiştir. Bu hastaların temaslılarına tarama yapılmış ve yenidoğan kliniğinde iki sağlık çalışanının KKKAV Ig M pozitif ancak asemptomatik oldukları saptanmıştır. Değerlenen bu olgulara örnek sayılabilecek toplamda KKKA ile enfekte 9 sağlık çalışanı altısında; yeterli bariyer önlemleri olmaksızın iğne deliği

yaralanmaları ya da kontamine kanla temas öyküsü belirlenmiştir. Sağlık çalışanlarını KKKA virüsü enfeksiyonuna karşı korumak ve vücut sıvılarına yanlışlıkla maruz kalmayı kontrol etmek için entegre bir strateji geliştirilmiştir. Bütün vardiyalarda temizlik personeli de içinde olmak üzere tüm sağlık personeli KKKA'nın bulaşma riskleri, korunması ve klinik semptomları hakkında bilgilendirilmiş ve eğitilmiştir (18) .

KKKA hastalarının rutin bakımı sırasında standart temas ve damlacık önlemleri genellikle KKKA virüsü enfeksiyonuna karşı koruma için yeterlidir. Önceki yıllardaki uygulamalara ek olarak, aerosol üretici işlemler sırasında havadaki enfeksiyöz partiküller için enfeksiyon izolasyon önlemleri uygulanmıştır. Şiddetli KKKA hastalarına bakım yapan sağlık çalışanlarının sayısı sınırlandırılmıştır. Bu önlemler uygulandıktan sonra mesleki KKKA virüsü enfeksiyonu meydana gelmemiştir (18, 19) .

Klinik

Hastalığın inkübasyon dönemi virüsün alınma şekline bağlı olmakla birlikte 3-14 gün arasında değişir. Hastalık ateş, yaygın vücut ağrısı, ishal; bazı vakalarda deri, mukoza ve iç organlarda kanamalarla seyreden kene kaynaklı viral bir hastalıktır (6, 7, 13) .

Şiddetli hastalık, yüksek ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve peteşiyal döküntü gibi ani bir semptom başlangıcıyla karakterize edilir. Bunu sıklıkla hemorajik bir durum ve bazen de çoklu organ yetmezliği takip eder (7, 8, 16) .

Ağır vakalarda çoklu organ yetmezliği ve kanama bozukluğu görülür. Hastalık son evrede Akut Respiratuar Distres Sendromu

(ARDS) ve Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC) geliştirerek ölüme neden olur (7, 8, 16) .

Laboratuvar

Laboratuvar bulguları; lökopeni, trombositopeni, AST, ALT, CK ve LDH enzim yüksekliği olarak sıralanabilir. Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve diğer pıhtılaşma testlerinde belirgin bozukluk görülür (9, 16, 17) .

Tanı

Hastalığın kesin tanısı serum örneğinde PCR ile viral RNA'nın ya da ELİSA ile spesifik antikorların gösterilmesi ile konulur. KKKA hastalarında viremi 10-12 gün kadar sürdüğünden bu dönemde serumda PCR ile virüs gösterilebilir. Ig M antikorları hastalığın 6-7. gününden başlayarak ve Ig G antikorları ise hastalığın yaklaşık 7-10. gününden başlayarak pozitifleşir (14).

Tedavi

KKKA hastalarında birincil öncelik destek tedavisidir. Gereksinim durumunda kan veya kan ürünleri (taze donmuş plazma, trombosit ve eritrosit süspansiyonu) verilmelidir. Bunlara ek olarak hastanın sıvı ve elektrolitleri izlenir, varsa organ yetmezliklerine yönelik tedavi yapılır. İlaç tedavisi olarak ribavirin önceliklidir ancak etkisi tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda profilaktik olarak ribavirinin olumlu etkisi kanıtlanmıştır (16,13) .

Tablo 2. KKKA virüsü ile enfekte hastalarla karşılaşan sağlık çalışanlarında karakteristik sonuçlar, 1976-2017, (13).

	Maruziyet	Yüksek risk	Orta risk	Düşük veya bilinmeyen	Enfekte	Ölüm
Ülkeler(references)	n=175	n=107	n=65	risk n=3	n=102	n=34
Türkiye (5.7, 20-25)	49(28)	23(22)	26(40)	0	19(19)	3(9)
Pakistan (15, 26-32)	45(26)	21(20)	24(36)	0	18(18)	6(18)
Almanya (6)	18(10)	18(17)	0	0	2(2)	0

İran (33-36)	12(17)	10(9)	1(2)	1(33)	12(12)	3(9)
Hindistan (18,19)	8(5)	5(5)	3(5)	0	8(8)	6(18)
Rusya (8)	8(5)	6(6)	0	2(67)	8(8)	0
Güney Afrika (9)	8(5)	3(3)	5(8)	0	8(8)	2(6)
Tacikistan (37)	7(4)	7(7)	0	0	7(7)	2(6)
Birleşik Arap Emirlikleri (38)	5(3)	1(1)	4(6)	0	5(5)	2(6)
Kazakistan (40)	5(3)	5(5)	0	0	5(5)	5(15)
Moritanya (39)	5(3)	5(5)	0	0	5(5)	5(15)
Sudan (41,42)	3(2)	2(2)	1(2)	0	3(3)	2(6)
Arnavutluk (12)	1(1)	(1)	0	0	1(1)	0
İspanya (2)	1(1)	(1)	0	0	1(1)	0

Sonuç ve Öneriler

Diğer virüslerin aksine KKKA'nın insandan insana geçişi tipik olarak sınırlıdır. Bu nedenle karşı önlemler düşünüldüğünde önceliğin yayılma yollarının engellenmesine verilmesi gerekir. Hem keneleri hem de omurgalı konakçıları içeren karmaşık bir iletim döngüsü de içinde olmak üzere KKKA virusunun iletim dinamiklerindeki çeşitli faktörler; mevcut stratejiler tarafından genellikle gözden kaçan ancak hastalığın önlenmesi ve kontrolü için gerekli **tek sağlık** yaklaşımına borçludur. Bu da bulaş yollarını en iyi şekilde aydınlatmak, korunma önlemlerini bilmek ve uygulamaktır (19).

KKKA'nın ortaya çıkması ve/veya yeniden ortaya çıkmasının olası nedenleri arasında: tarımsal etkinliklerdeki değişiklikler, habitat parçalanması ve enfekte hayvan ve kenelerin dış alımı (ithalatı) gibi antropojenik etmenler bulunmaktadır. İklim değişikliğinin hastalığın yayılması üzerine potansiyel etkisi de göz ardı edilmemelidir (19).

Türkiye ve güneybatı Asya'da vaka sayısında son yıllardaki artışlar, yeniden ortaya çıkan bu hastalığın halk sağlığı etkilerini göstermiştir. İnsanlara zoonotik yayılma potansiyeli, geniş coğrafi yayılımı ve doğada kalıcı dolaşımı nedeniyle yüksektir. Ortaya çıkan diğer virüslerin aksine, hayvan konakçı veya kene ile yayılmasından sonra KKKA'nın insandan insana bulaşması sınırlıdır ve küçük salgımlarla sonuçlanır. Yayılmanın sınırlandırılmasının insan sağlığı için önemi; yayılma kapasitesini hafifletmek için

önlemlerin önceliklendirilmesini desteklemektir.

“Tek Sağlık” kavramı insan, hayvan ve çevre sağlığının birbirine bağlı olduğunu kabul eder; insan sağlığını daha geniş bir bağlamda ele almaya, değişiklik yapmaya ve disiplinler arası bir şekilde müdahale etmeye çabalayan hastalık önleme yaklaşımıdır. Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO/DSÖ) tarafından “Zoonotik Hastalıkların Ele Alınmasına İlişkin Üçlü Kılavuz” başlıklı sağlık tabanlı bir çerçeve yayınlanmıştır. Rehberin önemli bir bölümü, çok sektörlü bir hastalık kontrolüne ve sağlık yaklaşımı üzerine odaklanmaktadır.

Rehberin içeriği:

- I) Stratejik planlama ve acil durum hazırlığı,
- II) Zoonotik hastalıkların gözetimi ve bilgi paylaşımı,
- III) Eşgüdümlü araştırma ve yanıt,
- IV) Zoonotik hastalık önlemleri için ortak risk değerlendirmesi,
- V) Risk azaltma, risk iletişimi ve toplum katılımı,
- VI) İş gücü geliştirme.

Bu rehber zoonotik hastalıkların önlenmesi için geniş bir analiz yapmaktadır. Etkili bir gözetim sistemi hastalık insidansı ve prevalansı hakkında veri sağlar.

Vektör / konak / insan basamaklarında yüksek riskli davranışlar veya uygulamalar hakkında bilgi verir ve önlemeye yönelik girişimlerin

geliştirilmesi ve uygulanması için yol gösterir. Hyalomma kenelerinin geniş coğrafi aralığı, çok aşamalı yaşam döngüsü ve buna karşılık gelen değişkenlik nedeniyle; sürveyans değerleri insanlarda, hayvanlarda ve kenelerde KKKAV hakkında bilgi vermek için birçok sektörde eşgüdümlemelidir. Bu nedenle DSÖ, Gıda Tarım Örgütü (FAO) ve OIE de içinde olmak üzere insan ve hayvan sağlığı sektörlerinde çalışan kuruluşların tümü birbiri iletişim halinde olmalıdır (19) .

Son zamanlarda ülkeye özgü KKKA gözetim sistemlerini etkilemek için beş düzey önerilmiştir. Düzeyler olgu insidansına, insanlara hastalık bulaşma potansiyeline ve sistemlerin varlığına dayanmaktadır.

Düzy 1 ülkesi: Bu ülkelerde virüs endemiktir.

Düzy 2 ülkesi: Düzensiz otoktonlu insan olguları vardır.

Düzy 3-4 ülkesi: Ülkede belgelenmiş insan olgusu yoktur, ancak Hyalomma kenelerinin varlığı da içinde olmak üzere ekolojik veriler olguların ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Düzy 5 ülkesi: Hiçbir bilgi bulunmayan ülkelerdir (18) .

KKKA sürveyans stratejileri doğal olarak farklı ülkelere özgü düzeyler arasında farklılık gösterir. Örneğin düzy 1-2 ülkelerinde insan olguları düzensiz olabileceğinden ve kamuoyunda bilinç eksikliği olabileceğinden sağlam bir strateji gerektirir. Bunun aksine düzy 5 ülkeleri gözetimi özellikle kene vektörünün varlığına odaklanmalı ve başlangıçta insanlar arasındaki seropozitif bireyleri belirlemeye odaklamamalıdır (19).

Hayvan hareketleri sonucu örnek toplanan yer karşılaşma yerinden farklı olabileceğinden serolojik verilerin yorumlanmasını zorlaştırabilir. Ayrıca bu keneler, küçük memeliler ile beslenip ve daha sonra yetişkinlik aşaması için farklı büyük bir memeli konakçıya geçer. Bu şekilde iki konakçılı bir yaşam döngüsü sergiler. Bu da serolojik izlemi zorlaştırır.

KKKA virusu bakımında ve iletiminde diğer kene türlerinin rolü iyi tanımlanmamış olsa da virüs diğer kene türlerinde de (Amblyomma, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes) saptanmıştır. Vektör yeterliliğinin değerlendirilmesi özellikle Hyalomma türü olmayan kenelerin iletim döngüsünü destekleyebileceği veya şifreli iletimde rol oynayabileceği yeni coğrafi bölgelerde KKKA oluşumu potansiyelini anlamak için çok önemlidir.

KKKA'ne karşı Küresel olarak kabul gören bir aşı yoktur. Bununla birlikte, Bulgaristan'da 1974'ten bu yana Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği orijinli inaktif bir aşı kullanılmaktadır (20) .

KKKA Virus, halk sağlığı için yüksek risk oluşturan öncelikli bir patojendir. KKKA enfeksiyonu ile ilişkili yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle hastalığın önlenmesi ve tedavisi için tıbbi karşı önlemlerin geliştirilmesi acil bir gerekliliktir. Endemik bölgelerdeki sağlık çalışanları enfekte kan ve vücut sıvılarıyla korumasız temaslardan sonra enfeksiyon riski altındadır. İklim değişikliği ile birlikte KKKA hastalığının halk sağlığı açısından tehdit unsuru olma özelliği giderek artmakta ve hastalığın dikkate alınması gerekmektedir

KAYNAKLAR

1. Selman M, King TE, Pardo A. American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann. Intern. Med. 2001; 134:136–151
2. Katzen J, Beers MF. Contributions of alveolar epithelial cell quality control to pulmonary fibrosis. J. Clin. Investig. 2020; 130:5088–5099.
3. Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. Cell. 2005; 120: 437–447.
4. Kapetanaki MG, Mora AL, Rojas M. Influence of age on wound healing and fibrosis. J. Pathol. 2013; 229: 310–322.
5. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. J. Exp. Med. 2011; 208: 1339–1350.
6. Barkauskas CE, Noble PW. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 7. New insights into the cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2014; 306: C987–C996.
7. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: Therapeutic translation for fibrotic disease. Nat. Med. 2012; 18: 1028–1040.

8. Hecker L, Logsdon NJ, Kurundkar D, Kurundkar A, Bernard K, Hock T, Meldrum E, Sanders YY, Thannickal VJ. Reversal of persistent fibrosis in aging by targeting Nox4-Nrf2 redox imbalance. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6: 231ra47.
9. Betensley A, Sharif R, Karamichos D. A Systematic Review of the Role of Dysfunctional Wound Healing in the Pathogenesis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J. Clin. Med.* 2016; 6: 2.
10. Coker RK, Laurent GJ, Shahzeidi S, Lympny PA, du Bois RM, Jeffery PK, McAnulty, RJ. Transforming growth factors-beta (1), -beta (2), and -beta (3) stimulate fibroblast procollagen production in vitro but are differentially expressed during bleomycin-induced lung fibrosis. *Am. J. Pathol.* 1997; 150: 981–991.
11. Khalil N, O'Connor RN, Unruh HW, Warren PW, Flanders KC, Kemp A, Berezney OH, Greenberg AH. Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991; 5: 155–162.
12. Raghoe B, Irish P, Kang AH. Coordinate regulation of transforming growth factor beta gene expression and cell proliferation in hamster lungs undergoing bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 1836–1842.
13. Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997, 390, 465–471.
14. Zhao J, Shi W, Wang YL, Chen H, Bringas P, Jr., Datto MB, Frederick JP, Wang XF, Warburton D. Smad3 deficiency attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002, 282, L585–L593.
15. Nakao, A.; Afrakhte, M.; Moren, A.; Nakayama, T.; Christian, J.L.; Heuchel, R.; Itoh, S.; Kawabata, M.; Heldin, N.E.; Heldin, C.H.; et al. Identification of Smad7, a TGF-beta-inducible antagonist of TGF-beta signalling. *Nature* 1997, 389, 631–635.
16. Hayashi H, Abdollah S, Qiu Y, Cai J, Xu YY, Grinnell BW, Richardson MA, Topper JN, Gimbrone MA Jr, Wrana JL et al. The MAD-related protein Smad7 associates with the TGF-beta receptor and functions as an antagonist of TGF-beta signaling. *Cell* 1997, 89, 1165–1173.
17. Grimminger F, Gunther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015, 45, 1426–1433.
18. Antoniadou HN, Bravo MA, Avila RE, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Maxwell M, Selman M. Platelet-derived growth factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1990, 86, 1055–1064.
19. Martinet Y, Rom WN, Grotendorst GR, Martin GR, Crystal RG. Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1987, 317, 202–209.
20. Liu JY, Morris GF, Lei WH, Hart CE, Lasky JA, Brody AR. Rapid activation of PDGF-A and -B expression at sites of lung injury in asbestos-exposed rats. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997, 17, 129–140.
21. Hoyle GW, Li J, Finkelstein JB, Eisenberg T, Liu JY, Lasky JA, Athas G, Morris GF, Brody AR. Emphysematous lesions, inflammation, and fibrosis in the lungs of transgenic mice overexpressing platelet-derived growth factor. *Am. J. Pathol.* 1999, 154, 1763–1775.
22. Yi ES, Lee H, Yin S, Piguet P, Sarosi I, Kaufmann S, Tarpley J, Wang NS, Ulich TR. Platelet-derived growth factor causes pulmonary cell proliferation and collagen deposition in vivo. *Am. J. Pathol.* 1996, 149, 539–548.
23. Yoshida M, Sakuma-Mochizuki J, Abe, K et al. In vivo gene transfer of an extracellular domain of platelet-derived growth factor beta receptor by the HVJ-liposome method ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 265: 503–508.
24. Rom WN, Basset P, Fells GA, Nukiwa T, et al. Alveolar macrophages release an insulin-like growth factor I-type molecule. *J. Clin. Invest.* 1988; 82: 1685–1693.
25. Bitterman PB, Adelberg S, Crystal RG. Mechanisms of pulmonary fibrosis. Spontaneous release of the alveolar macrophage-derived growth factor in the interstitial lung disorders. *J. Clin. Invest.* 1983; 72: 1801–1813.
26. Dees C, M. Tomcik, K. Palumbo-Zerr, et al., *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 3006–3015.
27. Koppikar P, Bhagwat N, Kilpivaara O, Manshouri T, Adli M, Hricik T et al. Heterodimeric JAK-STAT activation as a mechanism of persistence to JAK2 inhibitor therapy. *Nature*. 2012;489(7414):155-9.
28. Dees, C, Chakraborty, D, Distler, JHW. Cellular and molecular mechanisms in fibrosis. *Exp. Dermatol.* 2021; 30: 121– 131.
29. Giacomelli C, Piccarducci R, Marchetti L, Romei C, Martini C. Pulmonary Fibrosis from Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions: Lessons from Post-COVID-19 Patients. *Biochem. Pharmacol.* 2021; 193: 114812.
30. Bartis D, Mise N, Mahida RY, Eickelberg O, Thickett DR. Epithelial–Mesenchymal Transition in Lung Development and Disease: Does It Exist and Is It Important? *Thorax*. 2014; 69: 760–765.
31. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, et al. Alveolar Epithelial Cell Mesenchymal Transition

- Develops in Vivo during Pulmonary Fibrosis and Is Regulated by the Extracellular Matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 13180–13185.
32. Ye Z, Hu Y. TGF- β 1: Gentlemanly Orchestrator in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2021; 48: 132.
33. Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Venalis P, et al. Activation of Canonical Wnt Signalling Is Required for TGF- β -Mediated Fibrosis. *Nat. Commun.* 2012; 3: 735.
34. Zhou B, Liu Y, Kahn M, Ann DK, Han A, Wang H et al. Interactions Between β -Catenin and Transforming Growth Factor- β Signaling Pathways Mediate Epithelial-Mesenchymal Transition and Are Dependent on the Transcriptional Co-Activator CAMP-Response Element-Binding Protein (CREB)-Binding Protein (CBP). *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 7026–7038.
35. Hill C, Li J, Liu D, Conforti F, Brereton CJ, Yao L, et al. Autophagy Inhibition-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition Augments Local Myofibroblast Differentiation in Pulmonary Fibrosis. *Cell. Death Dis.* 2019; 10: 591.
36. Peng T, Frank DB, Kadzik RS, Morley MP, Rathi KS, Wang T, Zhou S, Cheng L, Lu M.M.; Morrissey EE. Hedgehog Actively Maintains Adult Lung Quiescence and Regulates Repair and Regeneration. *Nature* 2015, 526, 578–582.
37. Wang C, Cassandras M, Peng T. The Role of Hedgehog Signaling in Adult Lung Regeneration and Maintenance. *J. Dev. Biol.* 2019, 7, 14.
38. Bolaños AL, Milla CM, Lira JC, Ramírez R, Checa M, Barrera L, García-Alvarez J, Carbajal V, Becerril C, Gaxiola M. et al. Role of Sonic Hedgehog in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012, 303, L978–L990.
39. Fitch PM, Howie SEM, Wallace WAH. Oxidative Damage and TGF- β Differentially Induce Lung Epithelial Cell Sonic Hedgehog and Tenascin-C Expression: Implications for the Regulation of Lung Remodelling in Idiopathic Interstitial Lung Disease: SHH and Tenascin-C in Type-II Alveolar Cells. *Int. J. Exp. Pathol.* 2011, 92, 8–17.
40. Stewart GA, Hoyne GF, Ahmad SA, Jarman E, Wallace WA, Harrison DJ, Haslett C, Lamb JR, Howie SE. Expression of the Developmental Sonic Hedgehog (Shh) Signalling Pathway Is up-Regulated in Chronic Lung Fibrosis and the Shh Receptor Patched 1 Is Present in Circulating T Lymphocytes. *J. Pathol.* 2003, 199, 488–495.
41. Henke C, Marineili W, Jessurun J, Fox J, Harms D, Peterson M, Chiang L, Doran P. Macrophage production of basic fibroblast growth factor in the fibroproliferative disorder of alveolar fibrosis after lung injury. *Am. J. Pathol.* 1993, 143, 1189–1199.
42. Inoue Y, King TE, Jr., Tinkle SS, Dockstader K, Newman LS. Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. *Am. J. Pathol.* 1996; 149: 2037–2054.
43. Romero Y, Bueno M, Ramirez R, Álvarez D, Sembrat JC, Goncharova EA, et al. MTORC1 Activation Decreases Autophagy in Aging and Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Contributes to Apoptosis Resistance in IPF Fibroblasts. *Aging Cell* 2016; 15: 1103–1112.
44. Wang Y, Huang G, Wang Z, Qin H, Mo B, Wang, C. Elongation Factor-2 Kinase Acts Downstream of P38 MAPK to Regulate Proliferation, Apoptosis and Autophagy in Human Lung Fibroblasts. *Exp. Cell. Res.* 2018; 363: 291–298.
45. Ogawa T, Shichino S, Ueha S, Matsushima K. Macrophages in Lung Fibrosis. *Int. Immunol.* 2021; 33: 665–671.
46. Phan THG, Paliogiannis P, Nasrallah GK, Giordo R, Eid AH et al. Emerging Cellular and Molecular Determinants of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021; 78: 2031–2057.
47. Heukels P, Moor CC, von der Thüsen JH, Wijsenbeek MS, Kool M. Inflammation and Immunity in IPF Pathogenesis and Treatment. *Respir. Med.* 2019; 147: 79–91.

Etik Bilgiler

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkıları: Çalışmaya sorumlu yazar olarak Ar. Gör. Dr. Fatih Dökmedemir, danışman öğretim üyesi olarak Prof. Dr. Birgül Piyal kat

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir

Letter to the Editor / Editöre Mektup

Hematolojik Neoplazilerin Karmaşık Genetik Yapısını Aydınlatmada Yeni Nesil Bir Sitogenetik Yaklaşım: Optik Genom Haritalama

A Next Generation Cytogenetic Approach to Elucidate the Complex Genetic Structure of Hematologic Neoplasms: Optical Genome Mapping

Ayşe Gül Bayrak Tokaç

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Özet: Hematolojik neoplazilerin tanısında ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde genetik anomalilerin rolü, konvansiyonel sitogenetik yöntemlerin gelişmesiyle birlikte paralel giden bir araştırma alanı olmuştur. Bu süreç moleküler sitogenetik ve moleküler genetik yöntemler ile farklı bir boyuta taşınmıştır. Bu teknikler çoğu zaman konvansiyonel sitogenetiğin eksik kalan yanlarını tamamlamış ancak yerini alamamıştır. Günümüze geldiğimizde ise Optik Genom Haritalama (OGH), konvansiyonel sitogenetiğin yerini alabilecek en muhtemel aday olarak görünmektedir. OGH, teorik olarak karyotip, FISH ve kromozomal mikroarray yöntemlerini aynı platformda buluşturan yeni nesil bir sitogenetik yaklaşım sergiler. Hücre kültürü gereksinimi ve amplifikasyon gerektirmemesi, hedefe spesifik bir yöntem olmaması en önemli artılarıdır. Klasik yöntemler ile saptanan tüm sayısal ve yapısal anomalileri saptayabilirken aynı zamanda kompleks karyotiplerin yapısını doğru bir şekilde aydınlatılabilir. Ayrıca daha önce tanımlanmamış yeni anomaliler de tespit edebilir ki bu durum hematolojik neoplazilerde minimal rezidual hastalık takibinde yeni belirteçlerin bulunmasına olanak tanır. Tüm bunlar hematolojik neoplazili hastaların klinik yönetimine rehberlik edecek önemli unsurlardır. Ancak OGH, kırık noktaları tekrarlayan bölgeleri veya sentromer ve telomer bölgelerini ve psödoautosomal bölgeleri içeren anomalileri tespit edemez. Bu yöntemin önemli bir dezavantajıdır. Yine de hematolojik neoplazilerin heterojen genetik yapısını tespit etmede genomu yeni bir sitogenetik yaklaşım sunar. Sonuç olarak sitogenetik açıdan baktığımızda hematolojik neoplazilerde tek başına yıllarca en önemli bilgi aracı olan kromozom analizi, gerekli teknik ve analitik iyileştirmelerin ardından belki de gelecekte yerini OGH'ye bırakacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik Neoplaziler, konvansiyonel sitogenetik, Optik Genom Haritalama

Abstract: The role of genetic abnormalities in the diagnosis and treatment of hematologic neoplasms has been an advancing area of research with the development of conventional cytogenetic methods. This process has moved to a different dimension with molecular cytogenetics and molecular genetic methods. These techniques have often complemented but not replaced conventional cytogenetics. Today, Optical Genome Mapping (OGM) appears to be the most likely candidate to replace conventional cytogenetics. OGM represents a next-generation cytogenetic approach that theoretically combines karyotype, FISH, and chromosomal microarray on the same platform. The most important advantages are that it does not require cell culture and amplification and is not a target-specific method. While it can detect all numerical and structural abnormalities detected by classical methods, it can also accurately elucidate the structure of complex karyotypes. It can also detect new abnormalities, which allows the discovery of new markers for minimal residual disease monitoring in hematologic neoplasms. These are all important elements to guide the clinical management of patients with hematologic neoplasms. However, OGM is not able to detect abnormalities involving regions of repeating breakpoints or centromere and telomere regions and pseudoautosomal regions. This is a significant disadvantage of this method. Nevertheless, it offers a new cytogenetic approach to the genome in detecting the heterogeneous genetic makeup of hematologic neoplasms. In conclusion, from a cytogenetic point of view, chromosome analysis, which has been the most important information tool in hematologic neoplasms for years, will probably be replaced by OGM in the future after the necessary technical and analytical improvements.

Keywords: Hematologic Neoplasms, conventional cytogenetic, Optical Genome Mapping

ORCID ID of the authors: [AGBT.0000-0003-2228-0632](https://orcid.org/0000-0003-2228-0632)

Received 08.12.2023

Accepted 18.01.2024

Online published 02.01.2024

Correspondence- Ayşe Gül BAYRAK TOKAÇ- İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD., Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
e-mail: abayrak@istanbul.edu.tr

1. Giriş

Hematolojik neoplazilerin genetik anomaliler ile tanımlanmaya başlaması ve tedavi yaklaşımlarının bu anomaliler ışığında değişmesi konvansiyonel sitogenetiğin gelişmesiyle birlikte paralel giden bir araştırma alanı olmuştur. 1960 yılında Philadelphia (Ph) kromozomunun tanımlanmasıyla başlayan bu süreç konvansiyonel sitogenetiğin yanında Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH), Multikolor FISH, Kromozomal Mikroarray (KMA), Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QRT-PZR), Yeni Nesil Dizileme (YND) gibi moleküler sitogenetik tablo ve moleküler genetik yeni yöntemler ile farklı bir boyuta taşınmıştır. Bu yeni teknikler çoğu zaman konvansiyonel sitogenetiğin eksik kalan yanlarını tamamlamış ancak hiçbirisi konvansiyonel sitogenetiğin tahtını yerinden sarsamamıştır. Günümüze geldiğimizde ise Optik Genom Haritalama (OGH), bu tahtın yakınlarında dolaşmaya, tahta ortak olmaya hatta konvansiyonel sitogenetiğin yerini alabilecek en muhtemel aday olarak gelişmeye devam etmektedir. Bu durum ile konvansiyonel sitogenetiğin sonu mu geliyor sorusu yeniden aklımızın bir köşesini meşgul etmeye başlamıştır.

Teknik açıdan bakıldığında OGH, çalışma örneklerinden izole edilen ultra yüksek moleküler ağırlıklı DNA'nın Saphyr® cihazında (Bionano Genomics, San Diego, CA, USA) çalışılmasıyla elde edilen dataların analizini içeren bir yöntemdir. Yeterli DNA için minimum 1,5 milyon hücreye ihtiyaç vardır. Elde edilen sonuçlar bir referans genomla (hg38) karşılaştırılarak özel bir yazılım ile analiz edilir (1).

OGH, teorik olarak karyotip, FISH ve kromozomal mikroarray tekniklerini aynı platformda buluşturan yeni nesil bir sitogenetik yaklaşım sergiler. Teknikte ultra yüksek moleküler ağırlıklı DNA'nın kullanılması, 500 bp'den 1 Mbp'ye kadar yapısal anomalilerin tespit edilebilmesine olanak sağlar. Karyotip çalışmasında olduğu gibi kazanım ve kayıpları, translokasyon, inversiyon, delesyon gibi değişimleri, tanımlanmamış yeni anomalileri saptayabilir.

Karmaşık yeniden düzenlenmelerin olduğu kompleks karyotip durumlarında FISH testinde olduğu gibi translokasyona karışan kromozomların doğru tespitini sağlayabilir, marker kromozomların kaynağını tespit edebilir. Kromozomal mikroarray de olduğu gibi kayıp ve kazanımları belirleyebilir. Ayrıca OGH, kromozom analizindeki gibi kültür yapılmasını ya da PZR'deki gibi amplifikasyon gerektirmez. Hedefe spesifik analiz yapan FISH ya da PZR yöntemleri gibi spesifik bir bölgeyi incelemeyebilir. Tüm genom dizilimi (WGS) ile karşılaştırıldığında, %5 varyant allel frekansı (VAF) tespiti ve 300x kapsama ile oldukça bilgi vericidir. Kullanıcı dostu data analizi ile kolay analiz imkânı sağlar. Tüm bu özellikleri ile özellikle genetik anomaliler açısından heterojen olan hematolojik neoplazilerin genetik analizlerinde önemli bir rol oynayacağı kesindir. Tüm bunların yanında yöntemin mevcut kısıtlarını da atlamamak gerekir. OGH, kromozomların kırık noktaları tekrarlayan bölgeleri veya sentromer ve telomer bölgelerini içeriyorsa (Robertsonian tipi translokasyonlar, telomer füzyonları, izodisentrik kromozomlar) bu yapısal anomalileri tespit edemez. Ayrıca psödootozomal bölge PAR1'i içeren anomaliler, X ve Y kromozomlarındaki dizilerin benzerliğinden dolayı tespit edilemez. OGH, konvansiyonel sitogenetik ve FISH ile tespit edilebilen düşük orandaki klonal anomalileri de (<%10-15) belirlemede yetersiz kalır. Oysa hematolojik neoplazilerde prognostik açıdan önemli farklı anomalilere sahip hücre klonlarına sıklıkla rastlanır. Ayrıca OGH ile poliploidi klonları da tespit edilemez. Bu durum özellikle hiperdiploidi ve hipodiploidinin sıklıkla görüldüğü Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) veya Multipl Miyeloma (MM)'nin tanı ve prognostik sınıflandırmasında önemlidir. Böyle durumlar için konvansiyonel sitogenetik ya da KMA hala başvurulacak en doğru yöntemlerdir (2,3). Tablo 1'de OGH ile sitogenetik ve sitogenetik temelli tekniklerin avantaj ve dezavantajları verilmiştir.

Tablo 1. OGH ile sitogenetik ve sitogenetik temelli tekniklerin karşılaştırılması.

OGM	Sitogenetik ve sitogenetik temelli teknikler (KA, FISH, KMA)*
Tek bir testte sitogenetik ve sitogenetik temelli teknikleri içeren bilgiye sahip olunabilir. Hücre bölünmesinden bağımsız bir uygulama olduğu için kültüre gerek duyulmaz Yapısal varyantlar 500 bp–1 Mbp ; aralığında; Kopya sayısı varyantları >0,5 Mb (VAF > %5–10'da) ise saptanabilir. Kompleks karyotipleri daha iyi tanımlar Tek bir testte tüm genom hakkında bilgi verir	Gerekli görüldüğünde anomaliyi doğrulamak için farklı testler uygulamak gerekebilir. KA için hücre kültürü gerekli, Sitogenetik temelli tekniklerde kültür gerekli değil KA >5-10 Mb anomalileri, FISH >100 kb anomalileri, KMA, 100-500 kb aralığındaki kromozomal delesyon ve duplikasyonları saptar KA, kompleks karyotipleri tanımlamada yetersiz FISH, hedefe spesifik, tanıya bağımlı çalışılmalı KMA, inversiyon, resiprokal translokasyonlar gibi dengeli kromozomal anomalileri tespit edemez
Robertsonian translokasyonlar, telomer füzyonları, izodisentrik kromozomlar ve cinsiyet kromozomlarını içeren translokasyonları, Poliploidi veya tek nükleotid varyasyonlarını (SNV) tespit edemez Subklonların tespitinde yetersiz	KA ve FISH poliploidileri tanımlamada etkin KA, tek hücre düzeyinde analiz yapma avantajına sahiptir ve klonalite hakkında bilgi sağlar FISH ile düşük orandaki klonal anomaliler tespit edilebilir Hematolojik neoplazilerde KA ve FISH teknikleri rutin olarak kullanılır, KMA rutin amaçlı kullanılmamaktadır

*KA, kromozom analizi; KMA, kromozomal mikroaray; VAF, varyant allel frekansı

Literatürdeki birçok çalışmada, anomali içeren klonlar >%5 allelik fraksiyonda ise OGH'nin hematolojik neoplazilerde, klasik sitogenetik yöntemlerle tespit edilen sayısal ve yapısal varyantları, tanımlanması zor kompleks karyotipleri, normal tespit edilen karyotiplerde saptanamamış kriptik translokasyonları tespit ettiği ve konvansiyonel sitogenetik ile yeterli sayıda metafazın elde edilemediği durumlarda bile anlamlı bilgiler sağladığı bildirilmiştir. Böylece hastaların klinik yönetimini değiştirdiği ve sitogenetik testlerle karşılaştırıldığında anomali tespitini üst düzeye çıkardığı ifade edilmiştir (4). Ayrıca OGH ile saptanan yeni anomalilerin tanımlanması, hastaya özel minimal rezidüel hastalık (MRD) belirteçlerinin bulunmasına olanak tanır. Bu da klinik yönetime rehberlik edecek önemli bir unsurdur (5).

Olumlu sonuçların dışında literatürde OGH tekniğinin kısıtlarını bildiren yayınlar da mevcuttur. ALL'de OGH ile kromozom analizi, FISH, tek nükleotid polimorfizm (SNP) array ve multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada anomalilerin %90 oranında OGH ile tespit edildiği; %10'luk tutarsızlığın %5'inin, filtreleme sorunları, düşük alel frekansı ya da bazı

bölgelerin düşük kapsama alanı nedeniyle, %5'inin ise kelimenin tam anlamıyla gözden kaçırıldığı bildirilmiştir. Bunun yanında standart tekniklerle tespit edilemeyen 12 ilave anomalinin OGH tarafından bulunduğu ancak bunların sadece 7'sinin doğrulanabildiği ifade edilmiştir (6).

ALL'de yapılan diğer bir çalışmada ise 41 hastanın sadece birinde konvansiyonel sitogenetik ile tespit edilen düşük orandaki hipodiploidinin OGH ile saptanamadığı bildirilmiştir (7).

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)'de yapılan bir çalışmada ise OGH ile karyotip, FISH ve KMA sonuçlarının karşılaştırılmasında, perisentromer veya telomer bölgelerinde kırılmaların olduğu translokasyonların, Y kromozomunu içeren kazanımların ve kromotripsise dahil olan 138 Kb'lık küçük bir delesyonun saptanamadığı bildirilmiştir (8).

Hem sitogenetik hem de moleküler tekniklerdeki gelişmeler hematolojik neoplazilerin heterojen genetik çeşitliliğini tespit etmede uzun bir yol katedilmesini sağlamıştır. Gelecekte sitogenetik anomalilerin tanımlanması için OGH'nin ve nokta mutasyonları (SNV) ile küçük yapısal varyantların tespit edilmesinde YND'nin bir arada kullanımı tam ve kapsamlı bir genomik

analiz için mükemmel bir birliktelik sunabilir (3).

Sonuç olarak sitogenetik açıdan baktığımızda hematolojik malignitelerde tek başına yıllarca

en önemli bilgi aracı olan kromozom analizi, gerekli teknik ve analitik iyileştirmelerin ardından belki de gelecekte yerini OGH'ye bırakacaktır.

KAYNAKLAR

1. Nilius-Eliliwi V, Gerding WM, Schroers R, Nguyen HP, Vangala DB. Optical Genome Mapping for Cytogenetic Diagnostics in AML. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6):1684. Published 2023 Mar 9.
2. Smith AC, Neveling K, Kanagal-Shamanna R. Optical genome mapping for structural variation analysis in hematologic malignancies. *Am J Hematol*. 2022;97(7):975-982.
3. Coccato, N., Anelli, L., Zagaria, A., Tarantini, F., Cumbo, C., Tota, G., Minervini, C. F., Minervini, A., Conserva, M. R., Redavid, I., Parciante, E., Macchia, M. G., Specchia, G., Musto, P., & Albano, F. Feasibility of Optical Genome Mapping in Cytogenetic Diagnostics of Hematological Neoplasms: A New Way to Look at DNA. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(11):1841. Published 2023 May 24.
4. Levy, B., Baughn, L. B., Akkari, Y., Chartrand, S., LaBarge, B., Claxton, D., Lennon, P. A., Cujar, C., Kolhe, R., Kroeger, K., Pitel, B., Sahajpal, N., Sathanoori, M., Vlad, G., Zhang, L., Fang, M., Kanagal-Shamanna, R., & Broach, J. R. Optical genome mapping in acute myeloid leukemia: a multicenter evaluation. *Blood advances*, 2023; 7(7), 1297–1307.
5. Suttrop, J., Lüthmann, J. L., Behrens, Y. L., Göhring, G., Steinemann, D., Reinhardt, D., Neuhoﬀ, N. V., & Schneider, M. Optical Genome Mapping as a Diagnostic Tool in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Cancers*, 2022; 14(9), 2058.
6. Lestringant, V., Duployez, N., Penther, D., Luquet, I., Derrieux, C., Lutun, A., Preudhomme, C., West, M., Ouled-Haddou, H., Devoldere, C., Marolleau, J. P., Garçon, L., Jedraszak, G., & Ferret, Y. Optical genome mapping, a promising alternative to gold standard cytogenetic approaches in a series of acute lymphoblastic leukemias. *Genes, chromosomes & cancer*, 2021; 60(10), 657–667.
7. Rack, K., De Bie, J., Ameye, G., Gielen, O., Demeyer, S., Cools, J., De Keersmaecker, K., Vermeesch, J. R., Maertens, J., Segers, H., Michaux, L., & Dewaele, B. Optimizing the diagnostic workflow for acute lymphoblastic leukemia by optical genome mapping. *American journal of hematology*, 2022; 97(5), 548–561.
8. Puiggros, A., Ramos-Campoy, S., Kamaso, J., de la Rosa, M., Salido, M., Melero, C., Rodríguez-Rivera, M., Bougeon, S., Collado, R., Gimeno, E., García-Serra, R., Alonso, S., Moro-García, M. A., García-Malo, M. D., Calvo, X., Arenillas, L., Ferrer, A., Mantere, T., Hoischen, A., Schoumans, J., ... Espinet, B. Optical Genome Mapping: A Promising New Tool to Assess Genomic Complexity in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Cancers*, 2022; 14(14), 3376.

Etik Bilgiler

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: AGBT. Konsept: AGBT. Tasarım: AGBT. Veri Toplama veya İşleme: AGBT. Analiz veya Yorum: AGBT. Literatür Taraması: AGBT. Yazma: AGBT.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.