



ISSN 2146-4006

# Bozok Medical Journal

Cilt: 14, Sayı: 2, Haziran 2024

## BOZOK TIP DERGİSİ

Volume: 14, Issue: 2, June 2024

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır

Official Journal of Yozgat Bozok University Medical Faculty

[www.bozok.edu.tr](http://www.bozok.edu.tr)



# BOZOK TIP DERGİSİ



## Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Mustafa Fatih ERKOÇ

## Yazı İşleri Müdürü

Doç. Dr. Sercan SARI

## Editör

Prof. Dr. Levent IŞIKAY

## Editör Başyardımcıları

Prof. Dr. Volkan BALTACI

Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN

## Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Hülya ŞİMŞEK (Temel Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Vugar Ali TÜRKSÖY (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Esat ADIGÜZEL (Temel Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Emre GÖKÇEN (Yardımcı Editör)

Doç. Dr. Murat ÇAKIR (Temel Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Taylan ONAT (Yardımcı Editör)

Dr. Handan ONULAY (Temel Tıp Alan Editörü)

Dr. Öğr. Üyesi Ayça ÇAKMAK (Yardımcı Editör)

Doç. Dr. Emine ÖKSÜZ (Hemşirelik Alan Editörü)

Dr. Öğr. Üyesi Ayşen CANIKLIOĞLU (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Hasan Ali BAYHAN (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Dr. Öğr. Üyesi Mahmud Mustafa Özkut (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Nesrin TURHAN (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Op. Dr. Nursen KARTAL (Yardımcı Editör)

Prof. Dr. Ümit KOÇ (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Sercan SARI (Yazım Dil Editörü)

Prof. Dr. Ayşe Gül ALTINTAŞ (Cerrahi Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Volkan Selmi (Yabancı Dil ve Son Okuma Editörü)

Prof. Dr. Çiğdem KADER (Dahili Tıp Alan Editörü)

Doç. Dr. Mehmet CANIKLIOĞLU (İstatistik Editörü ve

Prof. Dr. Nermin TANIK (Dahili Tıp Alan Editörü)

Bilimsel Sekreter)

Dergimiz Türkiye Atıf Dizini (Türkiye Citation Index) ve Türk Medline Ulusal Sağlık Bilimleri Süreli Yayınlar Veritabanı'na kayıtlıdır.

**Yayın Türü** / Type of Publication  
Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

**Tasarım - Dizgi** / Designing- Editing  
Mehmet Kaan BAŞER/ Mustafa ÇELİKKAYA

**Mizanpaj** / Layout  
Mehmet Kaan BAŞER

# BOZOK TIP DERGİSİ

Cilt 14, Sayı 2, 2024

## DANIŞMA KURULU

Ak Hakan, Yozgat	Ede Hüseyin, Katar	Öztekin Ünal, Yozgat
Anlar Ömer, Ankara	Ede Ghaniye, Katar	Öztürk Hayati, Sivas
Aral Yalçın, Yozgat	Ekim Hasan, Yozgat	Öztürk Kahraman, İstanbul
Arikan Fatma İnci, Yozgat	Er Zafer Cengiz, Yozgat	Presmann Mark R, ABD
Arslan Ergin, Yozgat	Erbay Ali Rıza, Ankara	Polat Muhammed Fevzi, Yozgat
Arslan Halil, Ankara	Erbay Ayşe, Yozgat	Sabah Özcan Seda, Yozgat
Atabek Didem, Ankara	Erdem Senay Bengin, Yozgat	Sarı Sercan, Yozgat
Ataseven Hilmi, Sivas	Eren Gök Şebnem, Yozgat	Sarıkaya Pervin, Yozgat
Ateş Yalım, Ankara	Fırat Selma, Ankara	Sarıçioğlu Levent, Antalya
Atılğan Kıvanç, Yozgat	Göçmen Ayşe Yeşim, Yozgat	Saydam Levent, Ankara
Aypar Ülkü, Yozgat	Gümüşlü Saadet, Antalya	Selmi Volkan, Yozgat
Banlı Oktay, Ankara	Günaydın İlhan, Almanya	Sevcan Levent, Yozgat
Bakırtaş Hasan, Ankara	Gürdal Canan, Ankara	Sipahi Mesut, Yozgat
Başer Emre, Yozgat	Gürdal Mesut, Ankara	Solak Ahmet Şükrü, Yozgat
Bavbek Canıgür Nehir, Ankara	Gürel Abdullah, Yozgat	Suher Mehmet Murat, Ankara
Bayhan Seray Aslan, Yozgat	Gürel Gülhan, Yozgat	Şen İlker, Ankara
Bayhan Hasan Ali, Yozgat	Hacimusalar Yunus, Yozgat	Talih Gamze, Yozgat
Boynueğri Süleyman, Ankara	Hamamcı Mehmet, Yozgat	Tanık Nermin, Yozgat
Bozkurt Murat, Ankara	İmamoğlu M. Abdurrahim, Ankara	Tubaş Filiz, Kayseri
Börekeçi Elif, Yozgat	İnan Levent Ertuğrul, Yozgat	Tuncer Baloş Burcu, Ankara
Börekeçi Hasan, Yozgat	İnandıklioğlu Nihal, Yozgat	Turan Elif, Yozgat
Caltekin İbrahim, Yozgat	İntepe Yavuz Selim, Yozgat	Turan Yaşar, Yozgat
Canıklioğlu Aysen, Yozgat	Kader Çiğdem, Yozgat	Tutkun Lütfiye, Yozgat
Cengiz Gül Ferda, Yozgat	Kahraman Fatih Ahmet, Yozgat	Tutkun Engin, Yozgat
Çakmak Ayça, Yozgat	Kantekin Yunus, Yozgat	Türksoy Vugar Ali, Yozgat
Çiçekçioğlu Ferit, Yozgat	Kantekin Ünal Çiğdem, Yozgat	Ulukavak Çiftçi Tansu, Ankara
Çiftçi Bülent, Yozgat	Kara Mustafa, Yozgat	Ulusoy Tangül Sevgi, Yozgat
Çölgeçen Emine, Yozgat	Karaaslan Fatih, Kayseri	Üstün Yaprak, Ankara
Dağistan Hakan, Yozgat	Karaaslan Özgül, Yozgat	Vural Sevilay, Yozgat
Daltaban İskender Samet, Yozgat	Karacabey Sinan, İstanbul	Yalvaç Ethem Serdar, Yozgat
Demir Çaltekın Melike, Yozgat	Karadöl Müjgan, Urfa	Yıldırım Tekin, Yozgat
Demir Vahit, Yozgat	Külah Bahadır, Ankara	Yılmaz Neziha, Yozgat
Demirdaş Ertan, Yozgat	Marklund Marie, İsveç	Yılmaz Seher, Yozgat
Demirtürk Fazlı, Tokat	Metin Bayram, Yozgat	
Diñ Soykan, Yozgat	Onat Taylan, Yozgat	
Doğanyığıt Züleyha, Yozgat	Ozan Zeynep Tuğba, Yozgat	
Durusoy Serhat, Yozgat	Özkan Akyüz Esra, Yozgat	

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 4 kez, Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

**Yazışma Adresi:** Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Çapanoğlu Mah. Cemil Çiçek Cad. Erdoğan Akdağ Yerleşkesi Atatürk Yolu 7. Km 66100 YOZGAT

**YASAL UYARI:** Bu dergide yayımlanan içerik kullanımından doğabilecek sonuçlardan veya yanlışlardan yayınevi ve editörler sorumlu tutulamayacaklardır. İçeriklerde yer alan görüşler ve fikirler yayınevi ve editörlerin görüşlerini yansıtmaz.

# BOZOK TIP DERGİSİ

Cilt 14, Sayı 2, 2024

## YAYIN KURULU

Adıgüzel, Esat; Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Altıntaş, Ayşegül; Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Baltacı, Volkan; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Bayhan, Hasan Ali; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Caniklioğlu, Ayşen; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Caniklioğlu, Mehmet; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çakır, Murat; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çakmak, Ayça; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Gökçen, Emre; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Işıkkay, Levent; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kader, Çiğdem; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kartal, Nursen; İstanbul Nursen Kartal Muayenehanesi  
Koç, Ümit; İstanbul İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Onat, Taylan; Malatya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi  
Onulay, Handan; Ankara Prof. Dr. Yunus Müftü Ana Çocuk Sağlığı Ve Aile Planlaması Merkezi  
Öksüz, Emine; Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Özkoçak Turan, Işıl; Ankara Şehir Hastanesi  
Özkut, Mahmud Mustafa; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Sarı, Sercan; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Selmi, Volkan; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Şimşek, Hülya; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tanık, Nermin; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Turhan, Nesrin; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi  
Türksoy, Vugar Ali; Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 4 kez, Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

**Yazışma Adresi:** Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Çapanoğlu Mah. Cemil Çiçek Cad. Erdoğan Akdağ Yerleşkesi Atatürk Yolu 7. Km 66100 YOZGAT

**YASAL UYARI:** Bu dergide yayımlanan içerik kullanımından doğabilecek sonuçlardan veya yanlışlardan yayınevi ve editörler sorumlu tutulamayacaklardır. İçeriklerde yer alan görüşler ve fikirler yayınevi ve editörlerin görüşlerini yansıtmaz.

# İÇİNDEKİLER

## ORJİNAL ÇALIŞMA

1. Kronik Hepatit B Hastalarının İrdelenmesi ve Tedaviyi Kesme Kriterlerinin İncelenmesi  
*Şeyma ÇİFCİ, Nazlım AKTUĞ DEMİR, Onur URAL, Şua SÜMER, Lütfi Saltuk DEMİR* 62-70
2. Otizm Spekturm Bozukluğu Tanılı Çocuklarda Doğum Sırası ve Hastalığın Şiddeti Arasındaki İlişki:  
Vaka Kontrol Çalışması  
*Tayfun KARA, Orhan KOCAMAN, Pınar AYDOĞAN AVŞAR, Tacettin KURU* 71-77
3. Tıp Fakültesi Kız Öğrencilerinin Doğum Hakkındaki Bilgi ve Yönelimlerinin Değerlendirilmesi  
*Hüseyin KARAKAYA, Utku Berkay AKALIN, Ethem Serdar YALVAÇ, Mustafa BAKIRCI* 78-84
4. Obez Bireylerde Elabela Düzeylerinin Değerlendirilmesi (İNGİLİZCE MAKALE)  
*Neslihan YENİEL, Ayşen CANIKLIOĞLU, Zeynep Tuğba OZAN, Müjgan ERCAN, Muhammet Fevzi POLAT* 85-91
5. İmmünglobulin A Vaskülit Tanılı Çocuk Hastalarda Skrotal Tutulum: Tek Merkez Deneyimi  
*Elif ARSLANOĞLU AYDIN, Nesibe Gökçe KOCAMAZ, İlknur BAĞRUL, Esra BAĞLAN, Emine Nur SUNAR YAYLA, Semanur ÖZDEL* 92-96
6. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmeleri Kardiyak Aritmi İçin Risk Faktörü müdür?  
(İNGİLİZCE MAKALE)  
*Murtaza KAYA, Harun YILDIRIM, Abdil COŞKUN, Hasan AYDIN, Eşref GENÇ, Emine KADIOĞLU, Ali HALICI* 97-103
7. Propolisin İzole Sıçan Kalbinde Miyokardiyal İskemi - Reperfüzyon Hasarına Etkisi  
*H. Fatih AŞGÜN, Turgut Alperen ASLANER* 104-112
8. Yoğun Bakım Ünitesindeki Kritik Hastaların Prognozunun Belirleyicisi Olarak Tiroid Fonksiyonlarına COVID-19 Perspektifinden Bir Bakış (İNGİLİZCE MAKALE)  
*Murat TÜMER, Nihal Deniz BULUT YÜKSEL, Banu KILIÇASLAN, Seda Banu AKINCI* 113-119
9. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ve COVID-19 Koenfeksiyonu  
*Mehmet Samet DEMİREL, Ayşe ERBAY, Elif ÇİFTÇİ, Nuriye YALÇIN ÇOLAK, Şebnem EREN GÖK* 120-123

# CONTENTS

## ORIGINAL ARTICLE

1. The Review of Patients With Chronic Hepatitis B and The Investigation of The Criteria for The Treatment Discontinuation 62-70  
*Seyma CIFCI, Nazlim AKTUG DEMIR, Onur URAL, Sua SUMER, Lütfi Saltuk DEMIR*
  2. The Relationship Between Birth Order and Severity of Disease in Children With Autism Spectrum Disorder: A Case Control Study 71-77  
*Tayfun KARA, Orhan KOCAMAN, Pinar AYDOGAN AVSAR, Tacettin KURU*
  3. Evaluation of Medical Faculty Female Students' Knowledge and Orientations About Birth 78-84  
*Hüseyin KARAKAYA, Utku Berkay AKALIN, Ethem Serdar YALVAC, Mustafa BAKIRCI*
  4. Evaluation of Elabela Levels in Obese Individuals (ENGLISH ARTICLE) 85-91  
*Neslihan YENIEL, Aysen CANIKLIOGLU, Zeynep Tugba OZAN, Müjgan ERCAN, Muhammet Fevzi POLAT*
  5. Scrotal Involvement in Pediatric Patients With Immunoglobulin A Vasculitis: A Single-Center Experience 92-96  
*Elif ARSLANOGLU AYDIN, Nesibe Gokce KOCAMAZ, Ilknur BAGRUL, Esra BAGLAN, Emine Nur SUNAR YAYLA, Semanur OZDEL*
  6. Are The Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Risk Factor for Cardiac Arrhythmia? (ENGLISH ARTICLE) 97-103  
*Murtaza KAYA, Harun YILDIRIM, Abdil COSKUN, Hasan AYDIN, Esref GENÇ, Emine KADIOGLU, Ali HALICI*
  7. Effect of Propolis on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Isolated Rat Heart 104-112  
*H. Fatih ASGUN, Turgut Alperen ASLANER*
  8. A Look at Thyroid Functions as A Predictor on Prognosis of Critically Ill Patients in Intensive Care Units From The Perspective of COVID-19 (ENGLISH ARTICLE) 113-119  
*Murat TUMER, Nihal Deniz BULUT YUKSEL, Banu KILICASLAN, Seda Banu AKINCI*
- ## CASE REPORT
9. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and COVID-19 Coinfection 120-123  
*Mehmet Samet DEMIREL, AySe ERBAY, Elif CIFTCI, Nuriye YALCIN COLAK, Sebnem EREN GÖK*

# KRONİK HEPATİT B HASTALARININ İRDELENMESİ VE TEDAVİYİ KESME KRİTERLERİNİN İNCELENMESİ

## The Review of Patients With Chronic Hepatitis B and The Investigation of The Criteria for The Treatment Discontinuation

Şeyma ÇİFCİ<sup>1</sup>, Nazlım AKTUĞ DEMİR<sup>2</sup>, Onur URAL<sup>2</sup>, Şua SÜMER<sup>2</sup>, Lütfi Saltuk DEMİR<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda HBeAg pozitif Faz 2 ve HBeAg negatif Faz 4 kronik hepatit B (KHB) tedavisi alan hastaların incelenmesi ve aldıkları tedaviler gözden geçirilerek tedavi kesilmesine uygun hastaların belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda Ocak 2009-Ağustos 2018 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takip edilen HBeAg pozitif Faz 2 ve HBeAg negatif Faz 4 KHB tanısı ile tedavi alan 245 hastanın dosyası retrospektif olarak taranmıştır.

**Bulgular:** Hastaların almakta oldukları tedaviler incelendiğinde 124 hastanın tenofovir disoproksil fumarat, 99 hastanın entekavir, 9 hastanın lamivudin, 7 hastanın telbivudin, 1 hastanın adefovir, 5 hastanın ise entekavir + tenofovir disoproksil fumarat kullanmakta olduğu görülmüştür. Uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı olan ve ALT-AST düzeyleri normal seyreden hastalardan 2 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 118, 3 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 87, 5 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 38 hastanın olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takipli ve KHB nedeni ile tedavi alan hastaların mevcut durumları değerlendirilmiştir. Hastalar, tedavilerinin kesilme durumu açısından tedavi kesme kriterleri ışığında irdelenmiştir. Şu anda bu konu ile ilgili kesin kriterler olmaması ve tedavi kesilmesinde takibi önerilen HBsAg titresi hastanemizde çalışılmaması nedeniyle hastaların tedavileri kesilememiştir. İlerleyen süreçte bu konuyla ilgili yeni veriler ışığında hastalarımızın tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** HBV, Kronik Hepatit B, Tedavi Kesilmesi

### ABSTRACT

**Objective:** To examine patients receiving phase-2 HBeAg positive and phase-4 HBeAg negative chronic hepatitis B (CHB) treatment and to determine those appropriate for discontinuation of treatment by reviewing the treatments administered.

**Material and Methods:** Hospital records of 245 patients followed-up in departments of Infectious Diseases and Clinical Microbiology at a university hospital between January 2009 and August 2018 due to diagnosis of phase- 2HBeAg positive and phase-4 HBeAg negative CHB were retrospectively scanned.

**Results:** Given treatments, 124 patients were seen to be treated with tenofovir disoproxil fumarate, 99 with entecavir, nine with lamivudine, seven with telbivudine, one with adefovir, and five patients also received entecavir+tenofovir disoproxil fumarate. Among those with long-term suppressed HBV DNA and normal ALT-AST levels, 118 patients presented with suppressed HBV DNA and normal ALT levels for more than two years; 87 patients were detected to have normal ALT and suppressed HBV DNA levels for more than three years; however, 38 patients were determined to have suppressed DNA levels and normal ALT levels for more than five years.

**Conclusion:** Patients' current status was evaluated for CHB regarding the discontinuation status of the given treatments based on the discontinuation criteria. Due to the lack of current definite criteria regarding the issue, and since the HBsAg titer recommended to be followed-up for discontinuation of the treatment cannot be studied currently in our facility, patients' treatments could be discontinued. In the future, it has been planned to re-evaluate our patients in the light of new data on the entity.

**Keywords:** HBV, Chronic Hepatitis B, Discontinuation of Treatment

<sup>1</sup>Nevşehir Devlet Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Polikliniği,  
Nevşehir,  
Türkiye

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Konya,  
Türkiye

<sup>3</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp  
Fakültesi,  
Halk Sağlığı Anabilim Dalı,  
Konya,  
Türkiye

Şeyma ÇİFCİ, Uzm. Dr.  
(0000-0001-8174-4797)

Nazlım AKTUĞ DEMİR, Prof. Dr.  
(0000-0002-4703-0827)

Onur URAL, Prof. Dr.  
(0000-0003-1355-7572)

Şua SÜMER, Prof. Dr.  
(0000-0003-3508-7516)

Lütfi Saltuk DEMİR, Doç. Dr.  
(0000-0002-8022-3962)

### İletişim:

Uzm. Dr. Şeyma ÇİFCİ  
Nevşehir Devlet Hastanesi Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Polikliniği, Nevşehir, Türkiye

**Geliş tarihi/Received:** 06.05.2022

**Kabul tarihi/Accepted:** 06.10.2023

**DOI:** 10.16919/bozoktip.1113098

Bozok Tıp Derg 2024;14(2):62-70

Bozok Med J 2024;14(2):62-70



## GİRİŞ

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu tüm dünyada ve Türkiye’de siroz ve hepatosellüler karsinomun (HCC) önde gelen nedenlerinden biridir. Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar insanın hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu ve bu enfekte kişilerin yaklaşık olarak 240 milyonunun kronik HBV yüzeysel antijeni taşıyıcısı olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte her yıl ~700 binden fazla kişinin HBV’ye bağlı siroz, HCC gibi komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir.

Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalar için tedavideki başlıca amaç; hastalık progresyonunun ve HCC gelişiminin önlenmesiyle, sağkalım ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (1). Bunun için HBV replikasyonunun sürekli baskılanması ve histolojik düzelmenin sağlanması gereklidir. Bu da uygun hastaya, doğru zamanda, uygun tedavinin verilmesi ile mümkündür (2). Kompense veya dekompanse sirozu olan KHB hastalarında oral antiviral tedaviye ömür boyu devam edilmelidir. Sirozu olmayan HBeAg pozitif KHB’li hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonra tedaviye en az bir yıl daha devam edildikten sonra tedavi kesilebilir. Sirozu olmayan HBeAg negatif KHB’li hastalarda HBsAg negatifliği sağlanmadan tedavi kesilmemelidir (2).

Tedavi kesilmesi konusunda bilgilerimiz 2018 yılına kadar bu şekildeydi. Ancak 2018 yılında yapılan European Association of the Study of Liver Disease (EASL) mezuniyet sonrası viral hepatit kursunda yayımlanan kılavuzda nükleot(z)id analog (NA) tedavisinin, tedavi sonrası takibe devam edilmesi şartıyla sirotik olmayan, viral olarak baskılanmış ve HBeAg negatif KHB’li hastalarda kesilebileceği belirtilmiştir. Ayrıca tedavi kesilmesi ile ilgili HBsAg titresi, serum hepatit B çekirdeği ile ilişkili antijenin (HBcrAg) ve dolaşan viral RNA’ların niceliği üzerine çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir. Fakat tedavi kesilmesi ile ilgili kesin kriterlerin olmaması, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış kesin testlerin bulunmaması, tedavileri kesilen hastaların takibi ile ilgili sorunlar bulunması nedeniyle hastaların tedavilerinin sonlanımı ile ilgili belirsizlik devam etmektedir.

Bu makalede; kliniğimizde takip edilen, Faz 2 ve Faz 4 KHB tanılı hastaların tedavileri gözden geçirilerek, tedavi kesilme kriterlerinin irdelenmesi planlanmıştır.

## GEREK VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde retrospektif olarak planlandı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’ndan izin alındı (Karar Sayısı:2018/310). Ayrıca çalışmada, Helsinki Deklarasyonu (2013) prensiplerine uyuldu. Hastaların bilgilerine hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı.

Ocak 2009-Ağustos 2018 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği’nde takip edilen; HBeAg pozitif KHB (Faz 2) ve HBeAg negatif KHB (Faz 4) enfeksiyonu tanısı ile en az bir yıldır tedavi alan olguların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan aşağıdaki kriterleri karşılayanların dosyaları çalışmaya dahil edildi.

- \*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği’nde takip edilip, Faz 2 ve Faz 4 KHB tanısı ile en az bir yıldır tedavi almak
- \*18 yaş ve üzerinde olmak
- \*Gebe olmamak
- \*HBV-HCV, HBV-HDV ve HBV-HIV koenfeksiyonu olmamak
- \*İmmünosüpresif tedavi almamak
- \*3-6 aylık aralıklarla düzenli takiplere gelmek

Hastalar, EASL 2018 kongresinde yayımlanan kılavuzdaki tedavi kesimi ile ilgili kriterler ışığında tedavi kesilmesi açısından irdelendi. Bu kriterler; tedavi sonrası takibe devam edilmesi koşuluyla, HBeAg negatif KHB olması, HBV DNA’nın uzun süredir negatif olması (süresi ile ilgili kesin bir görüş birliği olmasa da en az 2 yıldır baskılı olması önerilmektedir), alanin aminotransferazın (ALT) uzun süredir normal seyretmesi, hastanın karaciğer biyopsisinde siroz saptanmaması, tedaviyi kesme kararı alındığı zaman bakılan HBsAg titresinin düşük olması şeklindedir.

Çalışmaya alınan hastaların dosyaları taranarak; demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), diğer hepatit markerları, karaciğer biyopsi sonuçları, kullandıkları tedaviler, tedavi süreleri ve yanıtları kaydedildi. Bu verilerin ışığında hastaların EASL kılavuzuna göre tedavi kesme kriterlerine uyup uymadıkları incelendi.

Veriler SPSS 16.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin analizinde ortanca (min-max) ve yüzde dağılım tanımlayıcı istatistikleri kullanılmıştır.

## BULGULAR

Ocak 2009-Ağustos 2018 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takip edilen, Faz 2 ve Faz 4 KHB tanısı ile en az bir yıldır tedavi alan 374 hastanın dosyası retrospektif olarak taranmıştır.

Taranan hastalardan 7 kişi antiHDV pozitif olması, 3 kişi antiHCV pozitif olması ve 119 kişi düzenli takiplere gelmemesi nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma 245 hasta üzerinde yapılmıştır.

Çalışmada bulunan 245 hastanın 146'sının erkek, 99'unun kadın olduğu görülmüştür. Ortanca yaş 48 (21-77) olarak saptanmıştır.

Hastalara yapılan karaciğer biyopsi sonuçları Ishak modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) sistemine göre değerlendirilmiştir. Fibrozis evresi 0 fibrozis yok; 1-2 hafif fibrozis, 3-4 orta fibrozis, 5 ve üzeri ileri fibrozis olarak sınıflandırılmıştır. Olgular fibrozis açısından değerlendirildiğinde 8 hastada fibrozis olmadığı (%3,3), 177 hastada (%72,2) hafif fibrozis, 52 hastada (%21,2) orta fibrozis, 8 hastada (%3,3) ise ileri fibrozis olduğu saptanmıştır. Hastaların karaciğer biyopsi evrelerinin ortalaması 2,14±1,09 olarak tespit edilmiştir. Hastaların karaciğer biyopsi fibrozis evre sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Karaciğer biyopsi aktivite skoruna göre toplam aktivite skorları 0-4 arası olanlar minimal, 5-8 arası hafif, 9-12 arası orta, 13-18 arası olanlar ağır iltihabi aktivite olarak değerlendirilmiştir. Hastalara yapılan karaciğer

biyopsisi HAI sonuçları incelendiğinde 36 hastada (%14,7) minimal iltihabi aktivite, 145 hastada (%59,2) hafif iltihabi aktivite, 57 hastada (%23,3) orta iltihabi aktivite ve 7 hastada (%2,8) da ağır iltihabi aktivite skoru olduğu saptanmıştır. Hastaların karaciğer biyopsi HAI ortalaması 6,84±2,45 olarak tespit edilmiştir.

Hastaların almakta oldukları tedaviler incelendiğinde; 124 hastanın tenofovir disoproksil fumarat (TDF), 99 hastanın entekavir (ETV), 9 hastanın lamivudin (LAM), 7 hastanın telbivudin (LdT), 1 hastanın adefovir (ADV) ve 5 hastanın ise ETV+TDF kullanmakta olduğu görülmüştür. Bu çalışma döneminde tenofovir alafenamid (TAF) ülkemizde geri ödeme kapsamında olmadığı için bu tedaviyi kullanan hastamız yoktur. Hastaların aldıkları tedaviler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Günümüzde kullanılan tüm ilaçların hedefi HBV DNA'nın baskılanmasıdır. Bunun elde edilmesi için gereken HBV DNA baskılanma düzeyi iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, ne kadar düşük olursa o kadar iyi şekilde yorumlanmaktadır (1). Çalışmamızda hastaların HBV DNA düzeyleri incelendiğinde; <20 IU/ml düzeyinde olan hastalarımızın HBV DNA düzeylerinin baskılı olduğu kabul edilmiştir. Çalışmamızda bulunan 245 hastadan 227'sinin (%92,7) HBV DNA düzeyinin baskılı olduğu saptanmıştır. HBV DNA baskılanma sürelerine bakıldığında; 56 hastanın (%22,9) 5 yıldan uzun süredir, 113 hastanın (%46,1) 3 yıldan uzun süredir, 148 hastanın (%60,4) 2 yıldan uzun süredir, 186 hastanın (%75,9) 1 yıldan uzun süredir, 227 hastanın (%92,7) ise 1 yıldır HBV DNA düzeyinin negatif olduğu saptanmıştır. Hastanemizin aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT normal değerleri ALT 0-55 U/L, AST 0-35 U/L'dir. Çalışmamızda bulunan 245 hastadan 242'sinin (%98,8)

**Tablo 1.** Hastaların karaciğer biyopsisi fibrozis evre sonuçları

Biyopsi evresi	Kişi sayısı
0	8
1	54
2	123
3	41
4	11
5 ve üzeri	8
Toplam	245

**Tablo 2.** Hastaların almakta olduğu tedaviler

Tedaviler	Kişi sayısı
Tenofovirdisoproksilfumarat (TDF)	124
Entekavir (ETV)	99
Lamivudin	9
Telbivudin	7
Kombine (TDF+ETV)	5
Adefovir	1
Toplam	245

ALT-AST düzeylerinin normal olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda 59 hastanın (%24) 5 yıldan uzun süredir, 120 hastanın (%49) 3 yıldan uzun süredir, 158 hastanın (%64,4) 2 yıldan uzun süredir, 199 hastanın (%81,2) 1 yıldan uzun süredir ve 242 hastanın (%98,8) ise 1 yıldır ALT-AST düzeylerinin normal seyrettiği tespit edilmiştir. Başvuru anında 29 kişide HBeAg pozitif, 216 kişide ise AntiHBe pozitif olduğu görülmüştür. HBeAg pozitif hastalardan 10 (%34,4)'unda tedavi sonrası HBeAg serokonversiyonunun gelişmiş olduğu görülmüştür. Bu hastaların tedavilerinin bir yılın sonunda kesilmesi planlanmıştır. Kalan 19 hastanın, HBeAg pozitifliğinin devam etmesi nedeniyle tedaviyi kesme kriterlerini karşılamaması sonucu tedavilerine devam edilmiştir. Çalışmada değerlendirilen toplam 245 hasta içerisinde fibrozis evresi 5 ve üzeri olan 8 kişi tespit edilmiştir. Bu 8 kişinin hepsinin AntiHBe pozitif olduğu görülmüştür. AntiHBe pozitif 216 hastadan 8'inin karaciğer biyopsi evresi 5 ve üzeri (siroz) olması nedeniyle bu hastaların da tedavileri kesilemeyeceği için tedavilerine devam etmesi gerektiğine karar verilmiştir. Kalan 208 hastanın HBV DNA baskılanma süresi ve ALT normalizasyon süresi değerlendirilerek almakta oldukları tedavilerinin kesilmesi planlanmıştır. Bu hastalar içerisinde 2 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 118, 3 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 87 ve 5 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 38 hastanın tedavilerinin kesilebileceği planlanmıştır.

## TARTIŞMA

Kronik hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada ve Türkiye'de siroz ve HCC'nin önde gelen nedenlerinden birisidir (3,4).

TKAD (Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği) tarafından ülkemizin genelini kapsayan toplum tabanlı bir viral hepatit prevalans çalışması olan TURHEP (Türkiye hepatit prevalans) çalışmasında 5471 kişiye ulaşılmıştır. Çalışma sonucunda HBsAg pozitif 218 kişi saptanmış, bu kişilerin yaş ortalaması 42,8 olarak bulunmuştur (5). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 572 KHB hastası incelenmiş, hastaların yaş ortalaması 43,4±12,4 yıl olarak tespit edilmiştir (6). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ortalama yaş 48 (21-77) olarak saptanmıştır.

Kronik hepatit B'nin cinsiyete göre ilişkisi incelendiğinde; Kakhki ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada %56,2 oranında erkeklerde, %43,8 oranında kadınlarda hepatit B tespit edildiği bildirilmiştir (7). Ülkemizde yapılan TURHEP çalışmasında KHB saptanan 218 kişiden 89 (%40,8)'u kadın, 129 (%59,1)'u erkek olarak saptanmıştır (5). Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada KHB olan 820 hasta incelenmiş, cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında %61,7 oranında erkek, %38,3 oranında kadın olduğu görülmüştür (8). Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2009 yılı verilerine göre hesaplanan 20 yaş üzeri Türkiye nüfusunun cinsiyet dağılımı ile karşılaştırıldığında erkek hasta oranının beklenenden daha fazla, kadın hasta oranının da beklenenden daha az olduğu görülmektedir. Türkiye genelinde erkeklerin tüm nüfusa oranı %50,2 iken KHB'li hastalarda bu oran %61,7'dir (9). Bizim çalışmamızda 245 hastanın 146'sının erkek (%59,5), 99'unun kadın olduğu saptanmıştır (%40,4). Literatürle uyumlu olarak HBV enfeksiyonu seroprevalansının erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum erkeklerin risk faktörleri ile daha sık karşılaşmaları ve cinsiyetler arasındaki hormonal farklılığın HBV'nin S geninde bulunan 'glucocorticoid-responsive element' genom bölgesini etkilemesi ile ilişkilendirilebilir.

Kronik hepatit B'de karaciğer biyopsilerinin patolojik değerlendirilmesinde 1995 yılında Ishak tarafından tanımlanan modifiye HAI sistemi günümüzde altın standart olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde Konür ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 137 KHB hastası incelenmiş, yapılan karaciğer biyopsisi sonucunda; 25 (%18,2) hastada fibrozis saptanmamışken (evre 0), 77 (%56,2) hastada hafif fibrozis (evre 1-3) ve 35 (%25,6) hastada da belirgin fibrozis (siroz:evre 4-6) saptanmıştır (10). Çakal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 88 KHB hastası incelenmiştir. Karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi sonucu elde edilen fibrozis evre skorları baz alınarak F0-1 (yok/hafif), F2-4 (orta/şiddetli) ve F5-6 (siroz) olarak gruplandırılmış ve her bir grupta sırasıyla 20, 64 ve 4 hasta olduğu görülmüştür. Hastaların önemli bir bölümünün (%72,7) fibrozis evre skoru F2-4 olarak belirlenmiştir (11). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise 572 hastanın karaciğer biyopsileri değerlendirilmiştir ve tüm hastaların başlangıç fibrozis skoru ortalaması 2,3±0,82 saptanmıştır (12). Çalışmamızda hastaların

8'inde fibrozis olmadığı (%3,3), 177 (%72,2)'sinde hafif fibrozis, 52 (%21,2)'sinde orta fibrozis, 8 (%3,3)'inde ise ileri fibrozis olduğu saptanmıştır. Karaciğer biyopsi evrelerinin ortalaması ise  $2,14 \pm 1,09$  olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmının evre 2-3 olduğu görülmektedir. Hastaların büyük kısmının hafif fibrozis evresinde olması, tedaviyi kesme kriterlerinden olan düşük fibrozis evresi gerekliliğini sağlaması açısından önemlidir.

Xiu-Juan Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 320 KHB hastası incelenmiştir. Bu hastaların Knodell nekroinflamasyon skoru değerlendirildiğinde; 0-3 arası 57 kişi, 4-6 arası 104 kişi, 7-9 arası 114 kişi, 10-14 arası 55 kişi olduğu görülmüştür (13). Ülkemizde Şahin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 79 KHB hastası incelenmiş, ortanca HAI'nin 5 (4-6) olduğu saptanmıştır (12). Konür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 102 hasta incelenmiş, HAI ile ilgili yapılan analizde 63 (%61,7) kişide HAI<6 iken 39 (%38,3) kişide HAI 6-18 olarak saptanmıştır (10). Çakal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 88 KHB hastası incelenmiştir. Hastalar nekroinflamatuvar aktivite derecelerine (Grade) göre G1-7 (hafif), G8-11 (orta) ve G12-18 (şiddetli) olarak gruplandırılmış ve her bir grupta sırasıyla 70, 14 ve 4 hasta olduğu görülmüştür. Hastaların önemli bir bölümünün (%79,5) nekroinflamatuvar aktivite derecesinin G1-7 olduğu saptanmıştır (11). Çalışmamızda karaciğer biyopsisi HAI sonuçları incelendiğinde 36 hastanın (%14,7) minimal iltihabi aktivite, 145 hastanın (%59,2) hafif iltihabi aktivite, 57 hastanın (%23,3) orta iltihabi aktivite ve 7 hastanın (%2,8) ise ağır iltihabi aktivite skoru olduğu tespit edilmiştir. Hastalarımızın karaciğer biyopsi HAI ortalaması  $6,84 \pm 2,45$  olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hafif iltihabi aktivitenin çoğunlukta olduğu görülmektedir. Bu durum karaciğer biyopsisi sonuçlarımızın çoğunda hafif fibrozis tespit edilmesi ile ilişkilendirilebilir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu bulunan hastalar için tedavideki başlıca amaç hastalık progresyonunun ve HCC gelişiminin önlenmesiyle sağkalım ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (1). Kronik hepatit B tedavisinde, pegile interferon (PEG-IFN) alfa-2a ve 2b, LAM, ADV, LdT, ETV, TDF ve TAF kullanım onayı almış ilaçlardır (14,15). Günümüzde en sık kullanılan ve güncel kılavuzlarca önerilen tedaviler ETV, TDF ve TAF'tır (1,16). LAM, ADV, LdT direnç için düşük genetik

bariyere sahip olmaları nedeniyle ilk seçenek olarak önerilmemektedir (17). Çalışmamızda 124 hastanın TDF, 99 hastanın ETV, 9 hastanın LAM, 7 hastanın LdT, 1 hastanın ADV, 5 hastanın ise ETV+TDF kullanmakta olduğu görülmüştür. Günümüzde yüksek genetik direnç bariyeri olması ve kılavuzlarda ilk tercih edilecek tedaviler olarak önerilmeleri nedeniyle en sık kullanılan iki ajan TDF ve ETV'dir. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun bu ilaçları kullandığı görülmektedir.

Viral replikasyonun antiviral tedaviyle inhibisyonunun hastaların büyük çoğunluğunda KHB ile indüklenmiş nekroinflamatuvar aktiviteyi ve progresif fibrotik karaciğer süreçlerini ortadan kaldırarak HCC riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle tüm tedavilerin en önemli hedefi HBV DNA'nın baskılanmasıdır (1,18). Günümüzde kullanılan yüksek genetik direnç bariyerli ilaçlar ile HBV DNA baskılanma oranları çalışmalara göre değişmekle beraber 1.yılın sonunda ortalama %61-95, 2.yılın sonunda %80-92,9, 3.yılın sonunda %85,7-97, 4.yılın sonunda %90-100 ve 5.yılın sonunda ise %96-100 oranlarında olduğu görülmektedir (19-29). Çalışmamızda 56 hastanın (%22,9) 5 yıldan uzun süredir, 113 hastanın (%46,1) 3 yıldan uzun süredir, 148 hastanın (%60,4) 2 yıldan uzun süredir, 186 hastanın (%75,9) 1 yıldan uzun süredir, 227 hastamızın (%92,7) ise 1 yıldır HBV DNA düzeyinin negatif olduğu saptanmıştır.

Günümüzde HBeAg negatif KHB olup tedavi alan hastalarda tedavinin ne zaman kesileceğine dair net bir öneri yoktur. EASL 2018 kongresinde yayımlanan kılavuzda tedavi kesilmesi gündeme gelmiştir. Bu kılavuzda uzun süreli viral süpresyon (süresi ile ilgili kesin bir görüş birliği olmasa da en az 2 yıldır baskılı olması önerilmektedir) uygulanan hastalarda NA kesilmesi düşünülebilir. Sirozlu hastalar tedavi sonrası alevlenme ve hepatik dekompanseasyon riski nedeniyle bu stratejiden çıkarılmalıdır. NA tedavisinin durdurulması sadece tedavi kesilmesi sonrası takip edilebilen hastalara önerilebilir. Hastalar tüm bu kriterleri karşıladığında, HBsAg'nin nicelleştirilmesi; tedavi sonrası yanıt ve HBsAg kaybı olasılığı daha yüksek olan hastaların tanımlanmasına yardımcı olur. Nükleoz(t)id analoglarının kesilmesinin hedefi, tam iyileşme olarak kabul edilen HBsAg'nin kalıcı kaybıdır. Bir başka hedef, yeniden tedavi başlanmamasıdır. Bununla birlikte, HBsAg pozitifken hastalık

reaktivasyonu ortaya çıkabileceğinden, bu hastaların uzun süreli takibi gereklidir. NA tedavisi kesilmesinden sonra uzun dönemli sonuçları değerlendiren çoğu seriye göre hastaların yaklaşık %40-60'ına yeniden tedavi başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda HBsAg kaybı %0 ile %30 arasında bildirilmiştir. Ayrıca HBsAg kaybı, NA'nın kesilmesinden uzun bir süre sonra da ortaya çıkabilir. Kantitatif HBsAg seviyesi, reaktivasyon aşamasında HBsAg kaybı geliştirmek üzere olan hastaları tanımlamaya yardımcı olan bir belirteçtir (30-33). Ancak hastanemizde rutin olarak HBsAg titresi çalışılmadığından hastalarımız bu tetkikle değerlendirilememiştir.

Yapılan bir çalışmada daha önce LAM (tedavi süresi:89.3 hafta, aralık:52-243 hafta) ile tedavi edilen, tedavisi kesilen ve sonrasında en az 1 yıl boyunca takip edilen 188 KHB hastasının (83 HBeAg pozitif, 105 HBeAg negatif hasta), LAM tedavisi kesildikten sonraki HBV relaps insidansı %65,9 bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavi kesildikten sonraki 6 yıl içindeki HBsAg kaybı oranı %24 olarak tespit edilmiştir. Cox regresyon analizi, başlangıçtaki düşük ALT düzeylerinin, tedavi sonundaki düşük HBsAg düzeylerinin ve daha uzun tedavi süresinin HBsAg kaybı için bağımsız belirleyiciler olduğunu göstermiştir. Yaşlılık, erkek cinsiyet ve tedavi sonu yüksek HBsAg seviyelerinin HBV nüksü için bağımsız belirleyiciler olduğu bulunmuştur. HBeAg negatif hastalarda, 120 ve 200 IU/ml'lik tedavi sonrası HBsAg titreleri; HBsAg kaybının sırasıyla %79,2'sinin (19/24) ve %93,3'ünün (28/30) tedavi sonrası sürekli yanıtını öngörebilmiştir. Tedavi sonrası HBsAg seviyesini belirledikten ve tedaviyi durdurduktan sonraki 6.ayda HBsAg azalması (>0,22 log IU/ml), HBsAg kaybı için bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, KHB hastalarında tedavi sonrası serum HBsAg düzeylerinin LAM tedavisinin durdurulmasının zamanlamasını yönlendirmede yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır (34).

Başka bir çalışmada ADV ile tedavi edilen (4 veya 5 yıl) ve serum HBV DNA'sı saptanamayan düzeyde olan ve normal aminotransferazları olan 33 HBeAg negatif KHB hastasının, gözlemsel bir kohort çalışması yapılmıştır. Çok değişkenli analize dayalı olarak; daha uzun süreli tedavi, tedavi sonrası ALT düzeyleri, daha önce interferon tedavisi almamış olmak ve tedavi sonrası düşük HBsAg seviyeleri, HBsAg klirensi ile anlamlı

şekilde ilişkili bulunmuştur (32).

Asya'da 156 hafta süreyle NA tedavisi alan 691 hastanın (ortalama 52,3 yaşında, %86'sı erkek, %44,6'sı sirozlu) APASL (Asya Pasifik Karaciğer Çalışma Birliği) tedavi kesme kriterlerine göre tedavileri kesilmiş ve daha sonra prospektif olarak takip edilmiştir. Başlangıç ve tedavi sonrası klinik ve viral özellikler, tedavi süresi, HBV DNA'nın negatifleşme süresi, ALT normalizasyon süresi, tedavi sonrası HBsAg ve HBsAg log azalma süresi, tedavi sonrası HBsAg klirensi olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Tedavi bırakıldıktan sonraki ortalama 155 (2-614) hafta boyunca 42 hastada HBsAg seroklirensi gelişmiştir. Cox regresyon analizinde sürekli yanıtı olan ve relaps olmayan tedavisi kesilen hastalarda HBsAg seroklirensini etkileyen faktörler; saptanamayan HBV DNA'sına daha kısa sürede (<12 hafta) ulaşılması, tedavi sırasında daha yüksek HBsAg azalmasının (>1 log10) görülmesi, daha düşük tedavi sonrası HBsAg seviyesinin (<100 IU/ml) tespit edilmesi olarak belirtilmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonraki izlem sırasında sirozlu 308 hastanın 7'sinde hepatik dekompanseasyon gelişmiş, 3'ü de yeniden tedaviye rağmen hayatını kaybetmiştir (31).

KHB, enfekte hepatositlerin çekirdeklerinde cccDNA bulunması nedeniyle tamamen yok edilememektedir. İntrahepatik cccDNA'nın miktarını anlamak için karaciğer biyopsisi gerekirken, noninvaziv çalışılan bazı serolojik belirteçlerin intrahepatik viral replikatif aktiviteyi gösterebileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda, hepatit B çekirdeği ile ilişkili antijenin (HBcrAg), KHB'de hastalığın takibi ve prognozu için yeni bir serum belirteci olabileceği düşünülmektedir. Tedavi kesilmesi düşünülen hastalarda da kullanılabileceği öngörülmektedir. Tedavi kesilmesindeki HBsAg eşik düzeyleri henüz tanımlanmamıştır. Tedavinin kesilmesi sırasındaki intrahepatik cccDNA havuzunun, tedavi kesildikten sonraki sonuca etkisi bilinmemektedir. Çünkü çalışmaların hiçbirisinde tedavi sonu karaciğer biyopsi analizi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi alan hastaların cccDNA havuz büyüklüğünün ve transkripsiyonel aktivite belirteçlerinin incelenmesi gereklidir (35). Serum hepatit B çekirdeği ile ilişkili antijenin (HBcrAg) ve/veya dolaşan viral RNA'ların niceliği, üzerinde çalışılması gereken iki önemli belirteç olarak görülmektedir. HBcrAg'nin, tedavi alan HBeAg negatif KHB hastalarında alt saptama sınırı

belirlenememiştir. Dolaşımdaki viral RNA'ların da günümüzde onaylanmış bir standart kantifikasyon testi yoktur.

Genel olarak, NA tedavisi kesildikten sonraki HBsAg kaybolma insidansı, tedavi aldığı dönemdeki insidanstan daha yüksek görünmektedir. NA tedaviye daha iyi ve hızlı yanıt veren hastalar tedavi kesilmesine de daha iyi yanıt vermektedir. Tedavi kesildikten sonra klinik nüks gelişen ancak yeniden tedavi başlanmayan hastalarda HBsAg klirens insidansı, tedavi başlanana göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durum tedavi edilmemiş geçici klinik nüksün, enfeksiyonun tedavisi için yeterli bağışıklık kontrolünü sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda NA'nın kesilmesinden sonra sonuçları tahmin edebilecek bağışıklık parametreleri değerlendirilmiştir. Prospektif bir çalışmada, uzun süreli NA tedavisi alan HBeAg negatif sirozu olmayan KHB hastalarının tedavileri kesilmiştir. Bu hastalarda tedavi kesildikten sonra bazı belirteçler çalışılmıştır. Tedaviyi bıraktıktan sonra 15 hastanın 13'ünde virolojik nüks yaşanmıştır. HBV DNA ve HBcrAg'nin yeniden ortaya çıkması; plazma tümör nekroz faktörü, interlökin-10 (IL10), Interlökin-12p70 ve indüklenbilir protein-10 (CXCL10/IP-10)'un indüklenmesiyle ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda bu mediyatörlerin indüklenmesi sonraki aşamada HBsAg'de azalma ile ilişkili bulunmuş ve 3 hastada (%20) uzun süreli takip sonrası HBsAg kaybı yaşanmıştır (36). Gill ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında NA tedavisiyle (>24 ay) viral olarak baskılanmış hastaların tedavi kesilmeden önce ve tedavi kesildikten sonraki durumları incelenmiştir. Araştırmada normal ALT'ye sahip olan (<80 IU/ml) stabil hastalar ve tedavi sonrası yükselmiş ALT'si olan (>150 IU/ml) viral rebound gerçekleşen hastalar olmak üzere iki hasta grubunu değerlendirmişlerdir. İmmünolojik analizler sonucunda, NA kesildikten sonra, dolaşımdaki HBV'ye özgü T hücreleri saptanabilir düzeydeki hastaların HBV replikasyonunu kontrol ettiğini ve hepatik alevlenme olmadığını göstermişlerdir. Viral kontrolü olmayan, karaciğer alevlenmesi gelişen hastalarda ALT yüksekliği ile ilişkili olarak serum CXCL10 ve IL-10 düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ancak bu çalışmaların küçük boyutlu olması nedeniyle spesifik bir sitokin tipi veya HBsAg azalmasını öngören spesifik bir profil tanımlanamamıştır.

Tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde çalışmamızda 2 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 118 hasta, 3 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 87 hasta ve 5 yıldan uzun süredir HBV DNA düzeyi baskılı ve ALT düzeyi normal seyreden 38 hastanın tedavilerinin kesilmesi planlanmıştır. Şu anda bu konu ile ilgili kesin kriterler olmaması, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış kesin testler bulunmaması, tedavileri kesilen hastaların takibi ile ilgili sorunlar bulunması nedeniyle hastalarımızın tedavileri sonlandırılmamıştır. İlerleyen süreçte bu konuyla ilgili yeni veriler ışığında hastalarımızın tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır.

## SONUÇ

Sonuç olarak etkili ve uzun süreli NA tedavisi almış hastaların, almakta oldukları tedavilerinin kesilmesi gündeme gelmiştir. Tedavi kesilmesi durumu seçilmiş HBeAg negatif KHB'li hastalarda fonksiyonel kür veya tedavisiz sağkalım elde etmek için umut verici görülmektedir. Aynı zamanda bu durum, KHB'li hastaların takibinde bilime önemli katkı sağlayabilecek bir gelişme olarak değerlendirilebilir. Tüm bunlara ilaveten NA tedavisini kestikten sonra hastaların takip algoritmasını belirlemek ve gerekli durumlarda yeniden tedaviye başlamak için sensitif ve spesifik göstergeler oluşturmak amacıyla büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2017;67:370-98.
2. Tabak F, Kandemir ÖF, Dökmetaş İ, Tosun S. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2017.
3. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: Bennett J, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principle and practice of infectious disease*. Saunders 2005;2:2059-86.
4. Pawlowsky J-M. Chronic Viral and Autoimmune Hepatitis. In: Goldmann L, Schafer A, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. 25 ed: Elsevier; 2015: 1000-6.
5. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U,

- et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection* 2015;21:1020-6.
6. Bulut R, Kepenek Kurt E, Kandemir B, Erayman İ, Bitirgen M, Kronik Hepatit B Hastalarında Antiviral Tedavi Sonuçları ve Tedavi Esnasında Görülen Yan Etkiler. *Klimik Dergisi* 2021; 34(3): 192-7.
7. Kakhki TD, Bigari B, Azarkar G, Ziaee M. Follow-Up of Chronic Hepatitis B Carriers: A Cross-Sectional Descriptive-Analytical Study. *Modern Care Journal* 2017;14.
8. Baş B. Hepatit B prevalansı ve aile içi bulaşım yolları. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2017;16:12-7.
9. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1986;83:1627-31.
10. Konür Ş, Bilgili MA. Kronik hepatit B hastalarında 25-OH vitamin D düzeyi ile Karaciğer Histopatolojisi Arasındaki ilişkisi. *Van Tıp Derg* 28(2): 238-42
11. Çakal B, Çavuş B, Atasoy A, Örmeci A, Bulakçı M, Güllüoğlu M, et al. Kronik hepatit B hastalarında serum IL-17 düzeylerinin değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg* 2021;84:68-75
12. Sahin A, Namıduru M, Balkan A, Karaoğlan İ, Gulsen MT. Assessment of histopathological alterations in patients with chronic hepatitis B infection following long-term oral antiviral therapy. *Saudi Med J* 2018;39:999-1005.
13. Chang XJ, Sun C, Chen Y, Li XD, Dong Z, Bai WL, et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with serum hepatitis B core-related antigen in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2019;25:4764-78
14. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2012;57:167-85
15. Tabak F, Kandemir ÖF, Dökmetaş İ, Tosun S. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Viral Hepatit Savaşım Derneği (VHSD) 2017:16-39
16. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-83
17. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wurstthorn K, Thomadakis C, Toulomi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016;63:1481-9
18. Başarır İ, Likhan S, Soyaltın UE. Kronik aktif hepatit B tanılı hastalarımızın tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2013;12:58-65
19. Guzelbulut F, Ovünç AO, Oetinkaya ZA, Senates E, Gökden Y, Saltürk AG, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2012;59:477-80
20. Tang L, Covert E, Wilson E, Kottlil S. Chronic Hepatitis B Infection A Review *JAMA* 2018;319(17):1802-13
21. Bilge Ü, An BK, Gümürdülü Y, Soylu A, Akin MS. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos (t) ide-naive patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:247-52
22. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DK, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian metaanalyses. *Gastroenterology* 2010;139(4), 1218-29
23. Cunha-Silva M, Marinho FR, Oliveira PF, Lopes TM, Seva-Pereira T, Lorena SL, et al. Retrospective analysis of hepatitis B virus chronic infection in 247 patients: clinical stages, response to treatment and poor prognostic factors. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2017;21(4), 441-7
24. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Facchetti F, Fargion SR, Colombo M. 2-year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUCnaive patients with chronic hepatitis B: a multicenter European study in clinical practice. *Hepatology* 54 (Suppl.), 1041A
25. Lampertico P, Viganò M, Soffredini R, Facchetti F, Minola E, Fracassetti O, Suter F, et al. Entecavir monotherapy in 418 nuc-naive patients with chronic hepatitis from field practice: high efficacy and favorable safety profile over 3 years of treatment. *AASLD 2011, Poster* (1).
26. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. *J Viral Hepat.* 2012 Jun;19(6):377-86
27. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140(1):132-43
28. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, et al. Five years of treatment with tenofovir DF for chronic hepatitis B infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. 62nd Annual meeting of the American association for the study liver diseases, Nov 4- 8, 2011, Poster Number: 1375
29. Pan CQ, Hu KQ, Yu AS, Chen W, Bunchornravit C, Reddy KR, et al. Response to tenofovir monotherapy in chronic hepatitis B Patients with prior suboptimal response to entecavir. *J Viral Hepat* 2012;19(3):213-9.
30. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Su TH, Siakavellas S, Liu CJ, Kourikou A, et al. Significance of definitions of relapse after discontinuation of oral antivirals in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *hepatology* 2018;68:415-24.
31. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen I, Liaw YF. Incidence and predictors of HBsAg seroclearance after cessation of nucleos (t) ide

analogue therapy in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017; 64

**32.** Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012;143:629-36. e1.

**33.** Berg T, Simon K-G, Mauss S, Schott E, Heyne R, Klass DM, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients–FINITE study. *Journal of hepatology* 2017;67:918-24.

**34.** Chen CH, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Changchien CS, et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J Hepatol* 2014;61:515-22.

**35.** Testoni B, Levrero M, Zoulim F. Challenges to a Cure for HBV Infection. *Semin Liver Dis* 2017;37:231-42.

**36.** Höner zu Siederdisen C, Rinker F, Maasoumy B, Wiegand SB, Filmann N, Falk CS, et al. Viral and host responses after stopping long-term nucleos (t) ide analogue therapy in HBeAgnegative chronic hepatitis B. *The Journal of infectious diseases* 2016;214:1492-7.



# OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA DOĞUM SIRASI VE HASTALIĞIN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ: VAKA KONTROL ÇALIŞMASI

## The Relationship Between Birth Order and Severity of Disease in Children With Autism Spectrum Disorder: A Case Control Study

Tayfun KARA<sup>1</sup>, Orhan KOCAMAN<sup>1</sup>, Pınar AYDOĞAN AVŞAR<sup>2</sup>, Tacettin KURU<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Son yıllarda otizm spektrum bozukluğu (OSB) olgularının artan prevalansı araştırmacıların OSB ile ilişkili faktörlere odaklanmasına yol açmıştır. Çalışmamızda OSB'li çocuklarda doğuma dair parametreler ve hastalığın belirti şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 213'ü OSB tanılı ve 152'si sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 365 katılımcı çocuk alındı. Tüm katılımcılar DSM-5 temelli psikiyatrik muayene ile değerlendirildi. Katılımcıların sosyodemografik verileri araştırmacılar tarafından hazırlanan formlar ile elde edildi. Vaka grubuna ilave olarak OSB belirti şiddetini değerlendirmek için Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulandı. Elde edilen bulgular istatistiksel yöntemler ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda OSB tanılı çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek baba yaşı ( $p=0,047$ ), 3,74 kat yüksek erkek cinsiyet oranı ( $p<0,001$ ), daha düşük gelir düzeyi ( $p=0,054$ ), daha düşük anne ve baba eğitim düzeyleri (sırasıyla,  $p=0,004$  /  $p=0,009$ ) olduğu görülmüştür. Etkilenen çocuğun doğum sırası ve sağlıklı çocukların doğum sıraları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,363$ ). Etkilenen çocuğun doğum sırası ve toplam çocuk sayısı ile ÇODÖ skorları arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (sırasıyla,  $r=0,085$   $p=0,279$  /  $r=0,101$   $p=0,203$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda doğum sırası ile OSB varlığı ve şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak OSB'li ailelerde ileri baba yaşı, düşük sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi olduğu görülmüştür. Bu bulguların OSB'nin nedenlerine ilişkin gelecekteki araştırmalarda dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın, OSB'deki klinik heterojenliğe katkıda bulunan bu mekanizmanın anlaşılmasını ilerletmek için önemli etkileri vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Otizm Spektrum Bozukluğu, Çevresel Risk Faktörleri, Doğum Sırası, Aile

### ABSTRACT

**Objective:** The increasing prevalence of cases of autism spectrum disorders (ASD) in recent years has led research to focus on identifying factors associated with ASD. In our study, we aimed to examine the relationship between birth parameters and symptom severity of the disease in children with ASD.

**Material and Methods:** A total of 365 participating children, 213 of whom were diagnosed with ASD and 152 of whom were healthy controls, were included in the study. All participants were evaluated with a DSM-5 based psychiatric examination. Sociodemographic data of the participants were obtained with forms prepared by the researchers. The Childhood Autism Rating Scale (CARS) was applied to the case group to evaluate the severity of ASD symptoms. The obtained results were compared with statistical methods.

**Results:** In our study, children with ASD had a higher father's age ( $p=0,047$ ), 3.74 times higher male sex ratio ( $p<0,001$ ), lower income level ( $p=0,054$ ), lower maternal and paternal education levels compared to the control group (respectively  $p=0,004$  /  $p=0,009$ ). There was no significant difference between the birth order of the affected child and the birth order of the healthy children ( $p=0,363$ ). There was no significant correlation between the birth order of the affected child and the total number of children and CARS scores (respectively,  $r=0,085$   $p=0,279$  /  $r=0,101$   $p=0,203$ ).

**Conclusion:** In our study, no relationship was found between birth order and ASD and its severity. However, it was observed that families with ASD had older fathers, lower socioeconomic level and education level. We think that these findings should be taken into account in future research on the causes of ASD. Our study has important implications for advancing the understanding of this mechanism that contributes to clinical heterogeneity in ASD.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder, Environmental Risk Factors, Birth Order, Family

<sup>1</sup>Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Antalya,  
Türkiye.

<sup>2</sup>Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve  
Hastalıkları,  
Antalya,  
Türkiye.

<sup>3</sup>Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları,  
Antalya,  
Türkiye.

Tayfun KARA, Doç. Dr.  
(0000-0002-2156-3457)  
Orhan KOCAMAN, Dr. Öğr. Ü.  
(0000-0002-7504-5604)  
Pınar AYDOĞAN AVŞAR, Uzm. Dr.  
(0000-0001-5938-3243)  
Tacettin KURU, Uzm. Dr.  
(0000-0002-0313-558X)

### İletişim:

Doç. Dr. Tayfun KARA  
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh  
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Kestel Mah. Üniversite Cad. No:80  
Alanya, Antalya, Türkiye

**Geliş tarihi/Received:** 06.07.2023

**Kabul tarihi/Accepted:** 02.03.2024

**DOI:** 10.16919/bozoktip.1323434

Bozok Tıp Derg 2024;14(2):71-77

Bozok Med J 2024;14(2):71-77

## Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal iletişimdeki temel eksiklikler, kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışların varlığı ile tanımlanan nörogelişimsel bir bozukluktur (1). OSB etiyojisinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir (2). Birçok çalışma OSB nedenselliğinde önemli genetik katkılar olduğunu ve hastalığın kalıtsal doğasını doğrulamıştır (3). Ayrıca epigenetik modifikasyonların da OSB'ye dair patofizyolojiye önemli katkıları olduğu bildirilmiştir (4). Bu genetik nedenlerin yanısıra yapılan araştırmalar OSB etiyojisinde çevresel faktörlerin ve doğumla ilgili değişkenlerin de önemli roller oynadıklarını göstermiştir (5). OSB'nin etiyojisinin çok faktörlü olduğu ve OSB patolojisinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin olduğu açıktır.

Bir çocuğun ailedeki kardeş sıralamasındaki sıralı konumunun entelektüel işleyiş süreçlerine, kişiliğine ve davranışlarına dair etkileri birçok çalışmada araştırma konusu olmuştur. Bu çalışmalarda obsesif-kompulsif bozukluk, şizofreni, cinsiyet kimliği bozukluğu, somatizasyon bozukluğu, depresyon, alkol kötüye kullanımı, OSB, anoreksiya nevroza ile doğum sırası ilişkisi incelenmiştir (6). Daha önce doğum sırası ve OSB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda geç doğan kardeşlere kıyasla ilk doğan çocuklarda ve dördüncü veya daha sonra doğanlarda daha yüksek oranda OSB gelişmesi riski olduğu bildirilmiştir (7). 2009'da yapılan bir meta-analiz çalışmasında, doğum sırası ile OSB riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada üçüncü veya daha sonra doğan çocuklara kıyasla, ilk doğan çocuklar arasında OSB riskinde %61 artış olduğu saptanmıştır (8).

Doğum sırası etkisinin hem biyolojik (genetik) hem de demografik (sosyal) nedenlerden kaynaklanabileceği iddia edilmektedir. Etiyolojiden bağımsız olarak bu risk, doğum sırasına göre artabilir veya azalabilir, dolayısıyla son doğanların veya ilk doğanların etkilenme olasılığı araştırılan duruma göre daha yüksek olabilecektir (9). Ciddi bir hastalığı olan çocuğun doğumundan sonra üremenin kısıtlanması doğum sırası etkisinin en basit demografik nedeni olabilir (10). Daha genel olarak, gelecekteki doğum olasılığı daha önceki çocuktaki hastalığın ciddiyetine ve etkilenen çocukların sayısına bağlıdır (10). Doğum sırası etkisine ilişkin ikinci bir demografik açıklama, belirli yaş gruplarında

(ileri yaş gibi) yoğun hastalık sürveyansıdır. Böylece ebeveynlerin riskin yüksek olduğu yaşlarında doğan çocukları incelenen hastalığa sahip çocuklardır (10). Bu hastalığın riski babanın veya annenin yaşına bağlı olabilir ve bu nedenle artan doğum sırası yaş ilerlemiş olacağı için artabilir (11). Diğer bir neden ise, erken gebeliklerin anneyi daha sonraki gebeliklere karşı giderek daha duyarlı hale getirdiği yaşa bağlı olmayan, sıralamaya bağlı olan maternal-fetal uyumsuzluğa bağlı daha karmaşık immünolojik başka örüntülerin ortaya çıkabilme ihtimalidir (10). Otizm spektrumuna katkıda bulunan belirli genetik nedenlerin tanımlanması, OSB nedenlerinin aydınlatılması adına önemli yararlar sağlamıştır. Ancak, çevresel faktörlerin OSB riskine önemli katkısını destekleyen kanıt miktarının azlığı göz önüne alındığında, çevresel faktörlerin araştırılmasının güçlendirilmesi gerektiği açıktır. Biz de çalışmamızda OSB ile doğuma dair parametreler ve bu parametrelerden biri olan doğum sırası ile hastalığın belirti şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 213'ü OSB tanılı ve 152'si sağlıklı olmak üzere toplam 365 çocuk (3-6 yaş aralığında) katılımcı alındı. Tüm katılımcılar deneyimli çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanları tarafından DSM-5 temelli psikiyatrik muayene ile değerlendirildi. Vaka grubuna çalışmaya dahil edilen OSB tanılı çocuk dışındaki herhangi bir aile üyesinde kronik bir medikal hastalık veya psikiyatrik bozukluk varlığı olan aileler alınmadı. Yine vaka grubunda komorbid psikiyatrik tanı alan çocuklar çalışmaya alınmadı. Biyolojik olmayan anne ve babalar, bilişsel olarak formları okuyup ölçekleri tamamlayacak beceride olmayanlar da çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu gönüllü ailelerin psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı çocukları ve hastanemiz sağlam çocuk polikliniğine başvuran, 3- 6 yaş aralığındaki çalışma grubuyla eşleşen sağlıklı çocuklar arasından seçildi. Olgulara ait sosyodemografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi için psikiyatri uzmanları tarafından yapılandırılmış çoktan seçmeli ve yazılı olarak cevaplandırılacak sorulardan oluşan bilgi formu hazırlandı. Çocuklardaki OSB belirti şiddetini değerlendirmek için Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulandı. Tüm katılımcı çocukların ailelerinden yazılı ve sözlü onamı alındı.

Çalışma için etik kurul onayı Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 15.02.2023 tarihli 2-14 onay numarası ile alındı.

Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ); Çocuktaki davranışların gözlemlenmesine dayalı uygulayan klinisyen tarafından tamamlanana bir ölçektir. Toplamda 15 maddeden oluşan ve her bir maddenin 1-4 puan arası değerlendirildiği likert tipi bir ölçektir. Toplam skorda 38-60 arası puan alanlar şiddetli düzeyde OSB belirtilerini, 30-38 arası puan alanlar hafif-orta düzeyde OSB belirtilerini, 15 ile 29 arası puan alanlar ise OSB belirtisi olmayan grubu oluşturmaktadır (12). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması İncekaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (13).

Kategorik değişkenler için frekans, yüzde değerleri hesaplandı. Sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ve medyan değerleri saptandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin incelenmesi Ki-kare analizi ile yapıldı. Normal dağılımlı bir seride üç ve daha fazla bağımsız ortalama arasındaki farkın hesaplanmasında One-Way ANOVA kullanıldı. Normal dağılım varsayımını gerçekleştirilmeyen değişkenlerde, bağımsız iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Uygun olan durumlarda kategorik değişkenler Fisher exact test ile değerlendirildi. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler NCSS 11 (Number Cruncher Statistical System, 2017 Statistical Software) Programı ve MedCalc Statistical Software version 18 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma OSB tanısına sahip 213 çocuk ve 152 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 365 katılımcı ile tamamlandı. Vaka grubunda katılımcıların 176'sı erkek, 37'si kız idi. Kontrol grubundaki katılımcıların ise 85'i erkek, 67'si kız idi. Vaka grubunda erkek cinsiyet oranının kontrol grubuna kıyasla 3,74 kat daha yüksek olduğu görüldü. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık mevcuttu ( $p=0,001$ ). Vaka ve kontrol grupları arasında kardeş sayıları ve anne yaşları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Ancak baba yaşlarının vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0,047$ ). Vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük gelir düzeyi ( $p=0,054$ ) olduğu saptandı. OSB tanılı çocukların ailelerinin daha düşük sosyoekonomik koşullara sahip olduğu görüldü. OSB tanılı çocukların anne ve baba eğitim düzeylerinin de (sırasıyla  $p=0,004/$   $p=0,009$ ) kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Etkilenen çocuğun doğum sırası her iki grup için karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırmada sağlıklı çocukların doğum sıraları ile OSB tanılı çocukların doğum sıraları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,363$ ). OSB tanılı çocuğun doğum sırası ile bu çocukların ÇODÖ ölçek skorları arasındaki ilişkiye dair analiz yapıldı. Yapılan ilişki analizinde doğum sırası ve ÇODÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $r=0,085$   $p=0,279$ ). Benzer şekilde toplam çocuk sayısı ile ÇODÖ skorları arasında da anlamlı düzeyde ilişki olmadığı saptandı ( $r=0,101$   $p=0,203$ ). OSB tanılı çocukların ölçek skorlarının doğum sırasına göre dağılımları yapılarak incelendiğinde de ÇODÖ skorları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,240$ ). Ayrıca ikili karşılaştırmalarda da çocuk sıralamasının ÇODÖ skorları ile ilişkili olmadığı görülmüştür ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

OSB tanılı çocuklarda doğum sırası ve kardeş sayısı ile ÇODÖ ölçek skorundan elde edilen şiddet sonucu (ölçek alt boyutları) karşılaştırıldı. Hafif-orta veya ağır şiddette OSB bulgularına sahip olmak ile doğum sırası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,642$ ). Aynı grup için kardeş sayısı ile OSB şiddeti karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ( $p=0,482$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Çalışmamız OSB ile doğuma dair parametreler ve hastalığın belirti şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonrasında vaka ve kontrol grupları arasında doğum sırası parametresi açısından farklılık olmadığı görülmüştür. Ayrıca doğum sırası ve OSB belirti şiddeti arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak OSB tanılı çocuğa sahip ailelerde ileri baba yaşı, düşük sosyoekonomik düzey ve düşük ebeveyn eğitim düzeyleri olduğu görülmüştür.

Birçok çalışmada, OSB etiyojisinde genetik ve

**Tablo 1.** Vaka ve kontrol grupları sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		VAKA (n:213)	KONTROL (n152)	p
Yaş (ay)		49,51 + 11,42 46 (36-72)	50,8±10,93 49 (36-72)	0,139*
Cinsiyet	Erkek	176 (82,6)	85 (55,9)	0,001
	Kız	37 (17,4)	67 (44,1)	
Kardeş Sayısı		2,16 +1,01 2(1-7)	2,03 + 0,87 2 (1-6)	0,289*
Anne yaşı		33,18+5,42 33 (20-48)	32,26+5,01 32(21-44)	0854*
Baba yaşı		36,97+5,53 37 (26-63)	35,86+4,89 35(24-53)	0,047*
Anne eğitim durumu	Okuryazar	5 (2,3)	4 (2,6)	0,004
	İlköğretim	123 (57,7)	63 (41,6)	
	Lise	53 (24,9)	41(26,9)	
	Üniversite	32 (15,1)	44 (28,9)	
Baba eğitim durumu	Okuryazar	2 (0,9)	1 (0,7)	0,009
	İlköğretim	105 (49,3)	61 (40,1)	
	Lise	73 (34,2)	44 (28,9)	
	Üniversite	33 (15,6)	46 (30,3)	
Anne Çalışma Durumu	Ev hanımı	197 (92,4)	106 (69,8)	<0,001
	Serbest	8 (3,8)	14 (9,2)	
	Kurumsal	8 (3,8)	32 (21)	
Baba Çalışma Durumu	Çalışmıyor	7 (3,3)	9 (5,9)	0,385
	Serbest	92 (43,2)	69 (45,4)	
	Kurumsal	114 (53,5)	74 (48,7)	
Hane Gelir Düzeyi	AÜ Altında	14 (6,6)	14 (9,3)	0,0054
	1- 2 AÜ	148 (69,4)	81 (53,2)	
	2-4 AÜ	32 (15)	27 (17,8)	
	4 AÜ üstü	19 (9)	30 (19,7)	

Fisher'in kesin olasılık testi, \*Mann Whitney U Testi, AÜ: Asgari ücret

epigenetik etkenlerin katkıları olduğu bulunmuştur (3, 14). Ayrıca yapılan araştırmalar OSB etiolojisinde çevresel faktörlerin ve doğumla ilgili değişkenlerin de önemli rol oynadığını göstermiştir (15). Daha önce yapılan çalışmalarda doğum sırası ile OSB arasında ilişki saptanmıştır. Doğum sırası, gebelik sırasındaki komplikasyonlar, doğum ağırlığı, doğum öyküsü gibi çevresel özelliklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada çok belirgin olmasa da bu parametrelerin OSB'ye katkıda buldukları saptanmıştır (16). Doğum sırası ile OSB

fenotipleri arasında ilişki olduğu, işlevsellik ve zeka puanlarının artan doğum sırası ile azaldığı görülmüştür. Daha sonra doğan OSB tanılı çocukların entellektüel olarak daha zayıf olduğu görülmüştür. Ayrıca kardeşi olan çocuklarla karşılaştırıldığında, tanı anında kardeşi olmayan OSB'li çocuklarda bilişsel işlevsellikte azalmalar saptanmıştır (17). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında üçüncü veya daha sonra doğan çocuklara kıyasla ilk doğan çocuklarda OSB riskinde %61 artış olduğu saptanmıştır (8). Andoy ve arkadaşlarının

**Tablo 2.** Çocuk sırası ve sayısı ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

		VAKA (n:213)	KONTROL (n152)	p
Doğum Sırası	1	88 (41,5)	73 (48,3)	0,363*
	2	66 (31,1)	52 (34,4)	
	3	45 (21,2)	21 (14)	
	4	10 (4,7)	4 (2,6)	
	5 ve üzeri	3 (1,5)	1 (0,7)	
		ÇODÖ Toplam Puan		
Doğum Sırası – ÇODÖ ilişkisi		r:0,085		0,279**
Çocuk sayısı - ÇODÖ ilişkisi		r:0,101		0,203**
Doğum Sırası	1.çocuk	42,15 +6,68		0,240***
	2.çocuk	42,47+6,71		
	3.çocuk	42,08 +5,72		
	4 ve üzeri çocuk	46,83+7,62		
Doğrulama Testi		1.-2. çocuk		0,998***
		1.-3. çocuk		0,999***
		1.-4. çocuk		0,079***
		2.-3. çocuk		0,997***
		2.-4. çocuk		0,115***
		3.-4. çocuk		0,733***

\*Ki-kare testi, \*\* Spearman'ın korelasyon katsayısı, \*\*\*Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey Gerçekten Önemli Fark Testi, Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

**Tablo 3.** Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği alt boyutlarının kardeş sayısı ve doğum sırası açısından karşılaştırılması

		Hafif -Orta OSB (ÇODÖ: 30-37)	Ağır OSB (ÇODÖ ≥ 38)	Toplam	p
Kardeş sayısı	1	15 (34,9%)	30 (%25,6)	45 (%28,1)	0,482
	2	18 (%41,9)	47 (%40,2)	65 (%40,6)	
	3	8 (%18,6)	27 (%23,1)	35 (%21,9)	
	4 ve üzeri	2 (%4,7)	13 (%11,1)	15 (%9,4)	
Doğum Sırası	1	19(%44,2)	46(%39,3)	65(%40,6)	0,642
	2	15(%34,9)	36(%30,8)	51(%31,9)	
	3	8 (%18,6)	26 (%22,2)	34 (%21,3)	
	4 ve üzeri	1 (%2,3)	9 (%7,7)	10 (%6,3)	

Fisher'in kesin olasılık testi, Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

doğum sırası ve OSB ilişkisini kontrol grubu ile karşılaştırarak incelediği bir çalışmada OSB'li çocukların %54,8'i ilk çocuk iken, kontrol grubunda ise bu oran %38,6 saptanmıştır (18). Ülkemizde yapılan bir çalışmada OSB'li çocuklardan oluşan vaka grubunda ilk doğan çocuk olma oranının kontrol grubuna göre

anlamli düzeyde daha sık olduğu belirlenmiştir (19). Ülkemizde yapılan çalışmalarda doğum sırası ve OSB ilişkisi açısından ilişki varlığı ve yokluğu konusunda değişken sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda OSB doğum sırası ilişkisi anlamlı bulunmuşken, bazı çalışmalarda ilişki olmadığı saptanmıştır(20, 21). Daha önce

ülkemizde yapılan bir çalışmada kardeş sayısı ve doğum sırası ile otizm şiddetini belirten CARS skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (19). Ancak yapılan başka bir çalışma bir önceki çalışmanın aksine, doğum sırası arttıkça çocukların daha şiddetli otizm fenotiplerine sahip olduğunu (CARS  $\geq$  35), ilk doğan çocukların ise daha az şiddetli fenotipler gösterdiği (CARS < 35) saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda doğum sırası ile OSB varlığı ve şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumun çalışmalardaki katılımcı sayıları ve kültürel özelliklerden de etkilendiğini düşünüyoruz.

Çocuğun doğumu sırasında ilerlemiş olan baba yaşının çocukta OSB riskini artırdığı ve ilişkili olduğu daha önce yapılan geniş kapsamlı meta analizlerin de dahil olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (8, 16, 22, 23, 24). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalar ile benzer şekilde baba yaşlarının kontrol grubuna kıyasla OSB tanılı çocuklarda daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonucun olası biyolojik mekanizmalarından birinin ilerleyen yaşla ilişkili artmış de novo mutasyonlar olduğu düşünülmektedir (23, 25). Babalarda bu durum yaşam boyu devam eden spermatogenez sırasında oluşan mutasyonlara yönelik kümülatif riskle açıklanmaktadır (26). Yaşa bağlı olarak gelişen DNA metilasyonları gibi epigenetik mekanizmalar embriyo gelişimi, nörogelişimsel süreçler, büyüme ve metabolik yollara dair gen ağlarını hedef alır. Sperm epigenomundaki bu yaşa bağlı epigenetik değişikliklerin OSB ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (27). İfade edilebilir durumdaki genin epigenetik mekanizmalarla baskılanması olarak genomik baskılanma diğer bir suçlanan nedendir (23). İleri baba yaşı ile OSB arasındaki bağlantının altında yatan nörobiyolojik mekanizmalara dair yapılan bir çalışmada, artan baba yaşı sağ ventral posterior singulat korteksin kortikal kalınlığının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (28). İlerleyen yaşın özellikle babalarda daha fazla epigenetik etkilenme ve spermatogenez için genetik mutasyon yükü üzerinden çocuğu etkileyerek hastalığın doğasını etkilediğini düşünüyoruz. OSB ile gelir düzeyine dair ilişkiyi inceleyen çalışmaların tutarlı olmadığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda sosyoekonomik durum ile OSB arasında tutarlı ilişkiler tespit ederken, daha güncel çalışmalar gelir düzeyi ile OSB arasında çok az veya hiç ilişki bulmama eğilimindedir (29). Bizim çalışmamızda

OSB tanılı vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük gelir düzeyi olduğu görülmüştür. Düşük gelir düzeyinin çocuğun sağlık imkanlarına ve eğitim olanaklarına ulaşımını güçleştirerek duruma katkıda bulunduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Bu araştırmalarda sadece bir zaman kesitinde neden ve sonuç ilişkisi birlikte incelendiği için saptanan nedensel ilişkiler ihtiyatla yorumlanmalıdır. Çalışma verileri işlenirken vaka grubundaki çocukların bilişsel düzeyleri için ayrıca bir değerlendirme yapmamız da çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Ancak çalışmamızın vaka sayısının büyüklüğü ve değerlendirme araçlarının etkinliğinin olumlu anlamda elimizi güçlendirdiği kanaatindeyiz.

## SONUÇ

Çalışmamızda OSB ile doğum sırasına dair parametreler ve hastalığın belirti şiddeti arasında ilişki saptamadık. Ancak OSB'li ailelerde ileri baba yaşı, düşük sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi olduğunu gördük. Bu bulguların OSB'nin nedenlerine ilişkin gelecekteki araştırmalarda dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın, OSB'deki klinik heterojenliğe katkıda bulunan bu mekanizmanın anlaşılmasını ilerletmek için önemli etkileri vardır.

## Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. Masini E, Loi E, Vega-Benedetti AF, Carta M, Doneddu G, Fadda R, et al. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8290.
3. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: Genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2012;3:281–92.
4. Yoon SH, Choi J, Lee WJ, Do JT. Genetic and epigenetic etiology underlying autism spectrum disorder. *J. Clin. Med.* 2020;9:966–93.
5. Lyall K, Song L, Botteron K, Croen LA, Dager SR, Fallin MD, et al. The Association Between Parental Age and Autism-Related

- Outcomes in Children at High Familial Risk for Autism. *Autism Res.* 2020;13(6):998-1010.
6. Risal A, Tharoor H. Birth order and psychopathology. *J Family Med Prim Care.* 2012;1(2):137-40.
7. Tsai LY, Stewart MA. Etiological implication of maternal age and birth order in infantile autism. *J. Autism Dev. Disord.* 1983;13(1):57-65.
8. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195(1):7-14.
9. Haldane JB, Smith CA. A simple exact test for birth-order effect. *Ann Eugen.* 1948;14(2):117-24.
10. Turner T, Pihur V, Chakravarti A. Quantifying and modeling birth order effects in autism. *PLoS One.* 2011;6(10):e26418.
11. Erickson JD. Down syndrome, paternal age, maternal age and birth order. *Ann Hum Genet.* 1978;41(3):289-98.
12. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord.* 1980;10(1):91-103.
13. İncekaş-Gassaloğlu S, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2016; 27:266-74.
14. Ramaswami G, Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorder. *Handb. Clin. Neurol.* 2018;147:321-9.
15. Gao Y, Yu Y, Xiao J, Luo J, Zhang Y, Tian Y, et al. Association of Grandparental and Parental Age at Childbirth With Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e202868.
16. Banerjee N, Adak P. Birth related parameters are important contributors in autism spectrum disorders. *Sci Rep.* 2022;12(1):14277.
17. Alvares GA, Licari MK, Stevenson PG, Bebbington K, Cooper MN, Glasson EJ, et al. Investigating associations between birth order and autism diagnostic phenotypes. *J Child Psychol Psychiatry.* 2021;62(8):961-70.
18. Andoy Galvan JA, Ramalingam PN, Patil SS, Bin Shobri MAS, Chinna K, Sahrir MS, et al. Mode of delivery, order of birth, parental age gap and autism spectrum disorder among Malaysian children: A case-control study. *Heliyon.* 2020;6(10):e05068.
19. Ugur C, Tonyali A, Goker Z, Uneri OS: Birth order and reproductive stoppage in families of children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2019, 29:509-14.
20. Gözün Kahraman, Yuvacı M. Erken Çocukluk Dönemi Otizm Taramasının Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal,* 2019; 6 (1):67-81.
21. Armahan S. (2022). Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların kardeş ilişkilerinin incelenmesi. *Trakya Üniversitesi. Erişim tarihi: 1 Temmuz 2023.* <http://dSPACE.trakya.edu.tr/xmlui/handle/trakya/8002>
22. Durkin M, Maenner M, Newschaffer J, Lee L, Cunniff C, Daniels J. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am. J. Epidemiol.* 2008;168(11):1268-76.
23. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S. Advancing paternal age and autism. *Arch. Gen. Psychiatr.* 2006;63(9):1026-32.
24. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(1):29-41.
25. Goldmann JM, Wong WS, Pinelli M, Farrah T, Bodian D, Stittrich AB, et al. Parent-of-origin-specific signatures of de novo mutations. *Nat Genet.* 2016;48(8):935-9.
26. Jónsson H, Sulem P, Kehr B, Kristmundsdóttir S, Zink F, Hjartarson E, et al. Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland. *Nature.* 2017;549(7673):519-22.
27. Ashapkin V, Suvorov A, Pilsner JR, Krawetz SA, Sergeev O. Age-associated epigenetic changes in mammalian sperm: implications for offspring health and development. *Hum Reprod Update.* 2023;29(1):24-44.
28. Kojima M, Yassin W, Owada K, Aoki Y, Kuwabara H, Natsubori T, et al. Neuroanatomical Correlates of Advanced Paternal and Maternal Age at Birth in Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex.* 2019;29(6):2524-32.
29. King MD, Bearman PS. Socioeconomic Status and the Increased Prevalence of Autism in California. *Am Sociol Rev.* 2011;76(2):320-46.

# TIP FAKÜLTESİ KIZ ÖĞRENCİLERİNİN DOĞUM HAKKINDAKİ BİLGİ VE YÖNELİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## Evaluation of Medical Faculty Female Students' Knowledge and Orientations About Birth

Hüseyin KARAKAYA<sup>1</sup>, Utku Berkay AKALIN<sup>2</sup>, Ethem Serdar YALVAÇ<sup>2</sup>, Mustafa BAKIRCI<sup>2</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Tıp Fakültesi 1., 2. ve 3. dönem öğrencilerinin doğum bilgisi, doğuma yönelim ve korkularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Tıp Fakültesinde öğrenim gören belirli yaş grubundaki kız öğrencilerin bilgi ve tecrübelerini değerlendiren 16 soruluk 52 alt başlık olmak üzere anket çalışması yapılmıştır.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan 18-24 yaş arası kız öğrencilerin yaş ortalaması 20,2 ± 1,2 olduğu, %28'i il de, %12'si ilçe de %60'ı ise kasaba da yaşamaktadır. Doğum korkusu hakkında %90 bilgi sahibi olduğunu ifade ederken, %79'u ise normal doğumun zor olduğunu belirtmiştir. Doğum hakkındaki bilgilerini %3'ü annesinden, %7'si abla-kardeşten, %4 sağlık personelinden, %10 öğretmeninden, %58 sosyal medyadan ve kalan %18'i arkadaşından öğrenmiştir. Anketin son kısmında katılımcılara doğum şekli sorulduğunda; katılımcıların %80 i sezaryen doğum planlarken %20'si normal spontan vajinal doğum planlamaktadır.

**Sonuç:** Yapılan çalışmamızda öğrencilerin ileride çocuk sahibi olmak istedikleri ancak doğum için korku içinde oldukları görülmüştür. Öğrenciler doğumda çaresiz kalacaklarını düşünmektedirler. Bu sebepten dolayı sezaryene göre normal vajinal doğumdan daha fazla korktuğu bulunmuştur. Doğum ile ilgili bilgilerini ise sosyal medyadan öğrendikleri için tam olarak doğru olmadığı düşünülmektedir. Doğum ile ilgili fizyolojik bilgilerin öğrenilmesi için daha akılda kalıcı projelere ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kız Öğrenci; Doğum; Doğum Korkusu

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to assess the knowledge of birth, birth orientation, and fears among first, second, and third-year female medical students.

**Material and Methods:** A survey consisting of 16 questions and 52 subheadings was conducted to evaluate the knowledge and experiences of female students within a specific age group studying at the Medical Faculty.

**Results:** The average age of the participating female students between 18-24 years old was 20.2 ± 1.2. Among them, 28% lived in a city, 12% in a district, and 60% in a town. While 90% claimed to have knowledge about birth fears, 79% stated that normal birth is difficult. Regarding their knowledge about birth, 3% learned from their mothers, 7% from sisters, 4% from healthcare personnel, 10% from teachers, 58% from social media, and the remaining 18% from friends. In the final section of the survey, when asked about their preferred method of delivery when they want to have children, 80% planned for a cesarean section, while 20% planned for a normal birth.

**Conclusion:** The study revealed that students desire to have children in the future but fear childbirth. They believe they will feel helpless during childbirth, which results in a greater fear of vaginal birth compared to cesarean section. It is believed that their knowledge about childbirth, acquired mainly from social media, may not be entirely accurate. More memorable educational projects are needed to impart accurate physiological knowledge about childbirth.

**Keywords:** Female Students; Delivery; Fear of Birth

<sup>1</sup>Ardahan Göle Devlet Hastanesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim  
Dalı,  
Ardahan,  
Türkiye.

<sup>2</sup>Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim  
Dalı,  
Yozgat,  
Türkiye.

Hüseyin KARAKAYA, Op. Dr.  
(0000-0002-5534-3161)  
Utku Berkay AKALIN, Arş. Gör.  
(0000-0001-8555-515X)  
Ethem Serdar YALVAÇ, Prof. Dr.  
(0000-0001-9941-4999)  
Mustafa BAKIRCI, Dr. Öğr. Ü.  
(0000-0002-4063-4409)

### İletişim:

Op. Dr. Hüseyin KARAKAYA  
Ardahan Göle Devlet Hastanesi

**Geliş tarihi/Received:** 31.01.2024

**Kabul tarihi/Accepted:** 12.03.2024

**DOI:** 10.16919/bozoktip.1429557

Bozok Tıp Derg 2024;14(2):78-84

Bozok Med J 2024;14(2):78-84



## GİRİŞ

İnsanlığın var oluşundan bu yana süre gelen çoğalma eylemi daha önceleri normal spontan vajinal doğum ile olurken, günümüzde artan teknolojik gelişmeyle normal spontan vajinal doğum, suda doğum ve sezaryen doğum gibi çeşitli doğum seçeneklerini beraberinde getirmiştir. Doğum çeşitleri ortaya çıktıktan sonra insanlar için doğum seçeneği artmıştır. Bu sebeple insanlar doğum için karar vermede zorluklar yaşamaktadır (1). Tıbbi nedenlerle sezaryen dışında anne isteği de ön plana gelmiştir. Tıbbi nedenlerle sezaryen endikasyonları ise; uterin cerrahi, fetal distres, sefalopelvik uyumsuzluk, çoğul gebelikler, non-verteks prezentasyon, plasenta previa, dekolman plasenta, ilerlemeyen doğum eylem ve iri fetüsten oluşmaktadır.

Gebelik planı yapan anne adaylarının duygu durumlarındaki değişkenlik, doğumda büyük oranda ağrı hissetme, gebelik ile ilgili oluşabilecek komplikasyonlar, kaygı düzeyinin artmasından dolayı gebelik planının ertelenmesine sebep olabilir (2). 2021 yılındaki bir çalışmada anne adaylarının yanında babalarında doğum konusunda kaygı düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur (3).

Sezaryen oranı Dünya Sağlık Örgütü tarafından %15 olarak belirlense de ülkemizde bu oran %54 tür ve bu oran giderek artmaktadır. Ülkemizde artan sezaryen oranları tam olarak anlaşılammış olup birkaç sebep ortaya konmuştur. Bunlardan birisi de spontan vajinal doğum korkusudur. Gebelik sürecinden başlayan doğum korkusu gebelerin psikososyal ve yaşam kalitesini etkileyen bir durumdur. Bu korkuyu gebe kalmadan önceki süreçte yenmek ve bu korkuyu oluşturan sebepleri öğrenmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (4,5).

Çalışmamızda tıp fakültesi kız öğrencilerinin doğum korkusunun değerlendirilmesi, doğum ile ilgili bilgi ve yönelimlerinin ele alınması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Anket çalışmamız Yozgat'ta üniversitede tanımlayıcı, kesitsel nitelikte yapılmıştır. Çalışma 18-24 yaş kız Tıp Fakültesi öğrencileri üzerinde aydınlatılmış onam alındıktan sonra yapılmıştır. Kadın Hastalıkları ve Doğum stajı Dönem 4 te başladığı için, Dönem 1-2 ve 3 öğrencileri çalışmaya dahil edilip Dönem 4 -5 ve 6 öğrencileri dışlanmıştır. Anket çalışması 16 soru

ve çoktan seçmeli sorulardan oluşmaktadır. (Tablo 1) Fakülte onayı ve etik kurul onayı alındıktan sonra kız öğrencilerin kimlik bilgileri gizli olacak şekilde, öğrencilerin birbirinden bağımsız şekilde anketi doldurup, kapalı zarf içinde araştırmacıya teslim edilmesi istenmiştir.

Verilerin analizi ve değerlendirilmesinde SPSS 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmıştır. Annelerin tanımlayıcı özellikleri ve ölçek puanlarının tanımlayıcı istatistikleri için sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. İstatistik bütün değerlendirmelerde pearson testi kullanılmıştır. Tablo 1 de ele alınan sorular birbiriyle karşılaştırılmıştır.  $P < 0,05$  istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu Çalışma 2017-KAEK-189-2023.04.08-5 numarası ile Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

## BULGULAR

Araştırmaya katılan 18-24 yaş arası kız öğrencilerin yaş ortalaması  $20,2 \pm 1,2$  olduğu, %28'i il de , %12'si ilçe de %60'ı ise kasaba da yaşamaktadır. Gelir durumuna bakıldığında ise %16 iyi , %19 orta %65 ise kötü olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan 160 öğrencinin %60'ı ileride çocuk sahibi olmak istediğini belirtmiştir.

Doğum hakkındaki bilgilerinin %3'ü annesinden, %7'si abla-kardeşten , %4'ü sağlık personelinden, %10'u öğretmeninden, %58'i sosyal medyadan ve kalan %18'i arkadaşından öğrenmiştir. Size verilen bu bilgiler arasında doğumun zorluğunu ön planda tutan soru var mıydı?" sorusuna katılımcıların %47'si 'evet' şeklinde yanıt vermiştir.

Katılımcıların "Cinsel ilişki ağırlı bir süreç midir?" sorusuna % 85'i evet yanıtını verirken , %17'si ise cinsel tacize uğradığını beyan etmiştir. Doğum korkusu hakkında %90'ı bilgi sahibi olduğunu ifade ederken , %79'u ise normal doğumun zor olduğunu belirtmiştir. Doğum korkusu başlıkları ele alındığında en yüksek oranda(%40) doğumda çaresiz kalacağını düşünmüşlerdir. (Figür 1)

Katılımcıların %86'sı normal doğumdan çok sezaryen doğumun daha kolay olduğunu ifade etmiş, ayrıca %5'i sezaryen doğumun daha ağrısız olması , %1'i bebeğin sağlıklı doğacağı düşüncesi, %22'si doğum süresinin kısalığı, %11'i doğum zamanının planlanması,

**Tablo 1.** Öğrencilere Uygulanan Anket Soru Formu

1. Yaşınız
2. Büyüdüğünüz yer
a. İl
b. İlçe
c. Kasaba-köy
3. Gelir durumunuz
a. İyi
b. Orta
c. Kötü
4. İleride çocuk sahibi olmak ister misiniz?
a. Evet
b. Hayır
5. Doğum hakkındaki bilgi kaynağınız
a. Anne
b. Abla/kardeş
c. Sağlık personeli
d. Öğretmen
e. Sosyal Medya/İnternet
f. Arkadaşlar
6. Size verilen bu bilgiler arasında doğumun zorluğunu ön planda tutan ifadeler var mıydı?
a. Evet
b. Hayır
7. Çocukluk ya da genç kızlık döneminizde cinsel tacize uğradınız mı?
a. Evet
b. Hayır
8. Sizce cinsel ilişki ağırlı bir süreç midir?
a. Evet
b. Hayır
9. Sizce normal doğum zor mudur?
a. Evet
b. Hayır
10. Doğum korkusu hakkında bilginiz var mı?
a. Evet
b. Hayır
11. Aşağıdaki doğum korkusu başlıklarından hangisi sizi en çok tedirgin eder?
a. Normal doğum esnasında bebeğin ölmesi
b. Normal doğum esnasında bebeğin zarar görmesi
c. Beklenmedik bir biçimde sezaryene gereksinim duyulması
d. Doğum sancıları/ağrıları

**Tablo 1.** devamı

e.	Kadınının sergilediği davranışların doğum esnasında çocuğa zarar vermesi
f.	Ölüm korkusu
g.	Doğum boyunca yalnız olma
h.	Doğum yapabilecek yetenekte olmama
i.	Doğumda çaresiz kalma
j.	Doğumda komplikasyonların gelişmesi (plasentanın ayrılmaması gibi)
k.	Doğumda panik olması
l.	Epizyotomi (Doğumun kolaylaştırılması için hekim tarafından yapılan dış genital kesi)
m.	Dış genital bölgede yırtılma
n.	Göbek kordonunun bebeğin boynuna dolanması ve komplikasyona neden olması
o.	Rahim yırtılması
p.	Doğum kanalı yırtılması
q.	Kontrol kaybı yaşama duygusu
11.	Sezaryen ile doğum daha kolay bir doğum yöntemi midir?
a.	Evet
b.	Hayır
12.	Sezaryen ile doğumu tercih eden kişiler sizce aşağıdaki başlıklardan en çok hangisi nedeni ile tercih etmektedirler?
a.	Ağrısız doğum olduğu için
b.	Bebeğim daha sağlıklı doğacağı için
c.	Çabuk gerçekleşeceği için
d.	Doğum zamanını kendim belirleyeceğim için
e.	Genital bölgede doğuma bağlı hasar olmayacağı için
f.	Bebeğimin sağlık sorunları nedeni ile uygun koşul ve zamanda doğumun gerçekleşmesi için
13.	Sezaryen sonrası olabilecek komplikasyonlar normal doğum ile kıyaslanırsa daha az mı, daha çok mudur?
a.	Sezaryen ile doğum sonrası komplikasyonlar daha azdır
b.	Normal doğum sonrası komplikasyonlar daha azdır
14.	Aşağıdaki başlıklardan hangisi sezaryen ile doğum sonrası görülebilir?
a.	Bir daha çocuğum olmayabilir
b.	Doğum sonrası kesi yerinde ağrımlı olabilir
c.	Bebeğim normal doğuma göre daha çok problem yaşayabilir
d.	Hemen ayağa kalkamayacağım için normal doğumdan daha çok sıkıntılı bir dönem yaşarım
e.	Bunların hiçbiri olmaz
15.	Tüm yukarıdaki bilgiler sonrasında çocuk sahibi olmak istediğinizde siz hangi yolla doğum yapmayı tercih edersiniz?
a.	Normal Doğum
b.	Sezaryen ile Doğum

Figür 1. Doğum korkusu dağılım Grafiği



%8'i genital bölgede hasar oluşmama, bebekle ilgili sağlık sorunlar olduğunda uygun koşul ve %2'si zamanda doğum planlaması gibi durumlardan dolayı sezaryen tercih etmiştir. Sezaryen sonrası oluşabilecek komplikasyon ile normal doğum sonrası komplikasyon kıyaslandığında %74'ü normal komplikasyonların doğumda daha fazla olduğunu ifade etmiştir.

Katılımcılara "Hangisi sezaryen doğum sonrası görülebilir?" sorusu sorulduğunda; %7'si bir daha çocuk olmayabilir, %10' u doğum sonrası kesi yerinde ağrı olabilir, %16'sı bebeğin normal doğuma göre daha çok problem yaşabileceğini ifade etmiştir. %12'si ise hemen ayağa kalkamayacağı için normal doğumdan daha sıkıntılı bir dönem yaşacağını düşünürken %53'ü bunlardan hiç biri olmayacağını belirtmiştir.

Anketin son kısmında katılımcılara çocuk sahibi olmak istediğinizde nasıl bir doğum tercih ederiniz? diye sorulduğunda %80'i sezaryen doğum planlarken %20'si

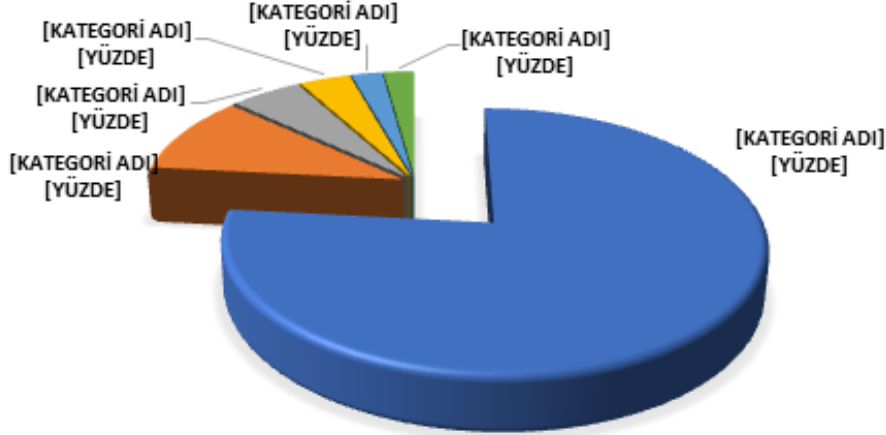
normal doğum planlamaktadır (Figür 2).

Plansız bir gebelik süreci olacağı için, cinsel tacize uğrayanlarla doğumun zor olduğunu düşünenler karşılaştırılmıştır ve istatistik olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Cinsel tacize uğrayanlar doğumun zor olduğunu düşünmekte ancak yine de çocuk sahibi olmak istediğini ifade etmektedir.

### TARTIŞMA

Tıp Fakültesi Dönem 1, 2 ve 3 öğrencilerinin doğum hakkındaki bilgi beceri ve doğuma karşı bakış açıları ve korkularını belirlemek amacıyla yapılan araştırmanın bulguları literatür sonuçları ile değerlendirilmiştir. Araştırmada, Tıp Fakültesinde eğitim gören kız öğrencilerinde sezaryen ile doğum düşüncesinin, normal doğum ile doğurmayı düşünenlerden daha fazla olduğu görülmüştür. Katılımcıların %90'ı normal doğumdan korktuğunu ifade etmiş ve %79'u ise normal

## DOĞUM HAKKINDAKİ BİLGİ KAYNAĞI



Figür 2. Doğum hakkındaki bilgi kaynağı grafiği

spontan vajinal doğumun zor bir süreç olduğunu ifade etmiştir. Ege Üniversitesinde 2020 yılında hemşirelik öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (6).

Lisa Rublein ve Beate Muschalla'nın 2022 yılında Almanya'da gebe olmayan kadınların doğum hakkında bilgi ve becerilerini ele alan çalışmasında %97 oranında üniversite mezunu olduğu görülmüş, ancak bunların %82,6'sı doğum ile ilgili bilgiyi sosyal medya ve televizyondan öğrendiği bulunmuştur (7). Tıp fakültesi üniversite öğrencileri üzerinde yapılan çalışmamızda ise doğum bilgisini %77 oranında sosyal medya-internet üzerinden öğrendiği görülmüştür.

Gunnervik ve arkadaşlarının İsveç'teki çalışmalarına göre poliklinikte çalışan hemşireler ve doğumhanede çalışan ebeler karşılaştırılmış. Hemşireler sezaryenin anne isteği olarak yapılması gerektiğini düşünürken ebeler her ne olursa olsun normal doğumu desteklemişlerdir (8). Yaptığımız anket çalışmasında ise öğrenciler %80 oranında sezaryenin normal doğumdan daha kolay olduğu düşünülmektedir.

İran da 2015 yılında Zeinab Heidari ve Shahnaz Kohan tarafından ebeler ve hemşirelerin doğum bilgisi ve doğuma karşı eğilimlerini ele alan çalışmada ise %93,5'i sezaryene karşı nötr davranış sergilerken, %6,5 oranı ise olumsuz tutum içinde olduğu bulunmuştur (9).

Finlandiya da sezaryen oranı % 15 olarak bulunmuş

ve şaşırtıcı karşılanmıştır. İlginç bir şekilde Finlandiya kadın doğum hekimleri daha tutucu bir davranış içine girmiş ve gebeler korkular dahi normal doğumu desteklemişlerdir (10).

Çalışmamızda gebe olmayan anne adaylarının %90 doğumla ilgili bilgi sahibi olduğunu belirtse de %40 çaresiz kalacağını düşünmektedir. Doğumla ilgili toplum olarak bilginin az olması çaresiz kalmanın sebebi olabilir. Bu yüzden öğrencilik döneminden başlamak üzere eğitim kurumlarında bilgi düzeyinin artırılması gerekmektedir. Ayrıca evliliğe adım aşamasında danışmanlık hizmetinin artırılması, gebe okullarındaki eğitimin desteklenmesi gerekmektedir.

### SONUÇ

Çalışmamızda öğrencilerin normal vajinal doğumdan korktuğu ve bu sebeple sezaryen ile doğuma yönelim gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca öğrenciler tarafından sezaryen ile doğumun daha kolay olduğu düşünülmektedir. Öğrencilerin %60'ı kasabada yerleşim gösterdiği, doğum ile ilgili bilgilerin sosyal medyadan öğrendiği saptanmıştır. Bu nedenle doğum korkusunun azaltılması için özellikle orta öğretimde gerek erkek gerekse kız öğrencilerine bu konuda ilk bilginin verilmesi ve bu bilgilerin rasyonel ve akılda kalıcı bir şekilde anlatılması gerekmektedir. Ayrıca; tüm sağlık kuruluşlarında gebelik süresince, gebelere

muayene süresinin artrlması ve hastaya daha detaylı bilgi verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle gebe okullarında verilen eğitimin daha yaygın bir şekilde verilmesi ve normal vajinal doğumun fizyolojik bir süreç olduğunu gebelere kazandırmak gerektiği kanısındayız.

### **Tasdik ve Teşekkür**

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### **KAYNAKLAR**

1. Barut S, Uçar T. Gebelerde doğum öz yeterlilik algısının doğum korkusu ile ilişkisi. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg. Ağustos 2018;11(2):107-15
2. Žigić Antić L, Nakić Radoš S, Jokić-Begić N. Are non-pregnant women afraid of childbirth? Prevalence and predictors of fear of childbirth in students. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2019 Sep;40(3):226-31
3. Moran E, Bradshaw C, Tuohy T, Noonan M. The Paternal Experience of Fear of Childbirth: An Integrative Review. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jan 29;18(3):1231
4. Bülbül T, Özen B, Çopur A, Kayacık F. GEBELERİN DOĞUM KORKUSU VE DOĞUM ŞEKLİNE KARAR VERME DURUMLARININ İNCELENMESİ. JHS. December 2016;25(3):126-30
5. Çiçek O, Mete S. Sık karşılaşılan bir sorun: doğum korkusu. Dokuz Eylül üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Derg. 2015;8(4):263–8
6. Güleç D. Hemşirelik Öğrencilerinde Doğum ve Ebeveynliğe Hazırlık Dersinin Doğum Korkusu ve Travmatik Doğum Algısına Etkisi. J Higher Edu Sci. 2020;10:423–28
7. Rublein L, Muschalla B. Childbirth fear, birth-related mindset and knowledge in non-pregnant women without birth experience. BMC Pregnancy Childbirth. 2022 Mar 24;22(1):249
8. Reime B, Klein MC, Kelly A, Duxbury N, Saxell L, Liston R, et al. Do maternity care provider groups have different attitudes towards birth? BJOG. 2004 Dec;111(12):1388-93
9. Heidari, Z., Kohan, S. The Comparison of Knowledge and Attitude of Midwifery and Nursing Students towards Natural Childbirth and Cesarean Section. Journal of Midwifery and Reproductive Health, 2015; 3(4): 437-43.
10. Hemminki E, Klemetti R, Gissler M. Cesarean section rates among health professionals in Finland, 1990-2006. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(10):1138-44

## Evaluation of Elabela Levels in Obese Individuals

### OBEZ BİREYLERDE ELABELA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Neslihan YENİEL<sup>1</sup>, Aysen CANIKLIOĞLU<sup>1</sup>, Zeynep Tugba OZAN<sup>2</sup>, Müjgan ERCAN<sup>3</sup>,  
Muhammet Fevzi POLAT<sup>1</sup>

#### ABSTRACT

**Objective:** Obesity is a condition that occurs as a result of excessive weight gain. Obesity is related with the high risk of several diseases like cardiovascular diseases and diabetes mellitus. Elabela is a peptide that has emerged recently and is known to affect food intake by binding to apelinergic receptors. This study aimed to investigate the serum levels of Elabela in obese and non-obese individuals.

**Material and Methods:** This study involved 24 people with obesity and 25 healthy adult people as control group. Height, weight, gender, age, waist-hip circumference, blood pressure of participants were recorded and routine blood tests were measured. Serum concentrations of Elabela were determined using enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results:** When comparing the obese group to the controls, no statistically significant differences were observed between the two groups in terms of diastolic blood pressure, blood urea nitrogen, creatinine, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein. Similarly, both groups did not differ statistically regarding Elabela levels. The obese group exhibited significantly elevated levels of body mass index, waist/hip ratio, systolic blood pressure values, glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, triglyceride, insulin, homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) compared to the control group. The obese group demonstrated a significantly lower level of high-density lipoprotein cholesterol in comparison to the control group.

**Conclusion:** In this study, it was found that there was no relationship between Elabela levels and obesity. However, this issue needs to be supported by further studies to clarify.

**Keywords:** *Apelinergic Receptor; Obesity; Elabela*

#### ÖZET

**Amaç:** Obezite aşırı kilo artışı sonucu ortaya çıkan bir durumdur ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış, diyabet oluşumunda artış gibi pek çok hastalıkla ilişkilidir. Elabela son zamanlarda ortaya çıkan ve apelinergic reseptörlere bağlanarak yiyecek alımı üzerine etki gösterdiği bilinen peptid yapılarıdır. Bu çalışmanın amacı obez ve obez olmayan bireylerde serum Elabela düzeylerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya 24 obez ve kontrol grubu olarak 25 sağlıklı erişkin birey dahil edildi. Tüm katılımcıların boy, kilo, cinsiyet, yaş, bel-kalça çevresi, kan basıncı değerleri kaydedildi ve rutin kan testleri çalışıldı. Serum Elabela düzeyleri enzim ilişkili immünosorbent yöntemle ölçüldü.

**Bulgular:** Obez grup ile kontroller karşılaştırıldığında iki grup arasında diyastolik kan basıncı, kan üre nitrojeni, kreatinin, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve C-reaktif protein açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Benzer şekilde her iki grupta Elabela düzeyleri açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmadı. Obez grupta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında vücut kütle indeksi, bel/kalça oranı, sistolik kan basıncı değerleri, glukoz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, trigliserit, insülin, insülin direnci için homeostatik model değerlendirme (HOMA-IR) değerlerinde anlamlı düzeyde artış görüldü. Obezlerde, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışmada Elabela düzeyleri ile obezite arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Fakat bu konunun netliğe kavuşması için daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Apelinergic Reseptör; Obezite; Elabela*

<sup>1</sup>Yozgat Bozok Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,  
Yozgat.

<sup>2</sup>Yozgat Bozok Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Yozgat.

<sup>3</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri  
Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,  
Afyon.

Neslihan YENİEL, Biyolog  
(0009-0008-3437-0874)

Aysen CANIKLIOĞLU, Dr. Öğr. Ü.  
(0000-0001-8128-6044)

Zeynep Tuğba OZAN, Doç. Dr.  
(0000-0002-4654-8982)

Müjgan ERCAN, Doç. Dr.  
(0000-0002-9291-4197)

Muhammet Fevzi POLAT, Prof. Dr.  
(0000-0002-9818-8763)

#### İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Aysen CANIKLIOĞLU  
Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yozgat.

**Geliş tarihi/Received:** 16.02.2024

**Kabul tarihi/Accepted:** 17.05.2024

**DOI:** 10.16919/bozoktip.1438185

Bozok Tıp Derg 2024;14(2):85-91

Bozok Med J 2024;14(2):85-91

## INTRODUCTION

Obesity is defined as a multisystem disease in which genetic - environmental factors and lifestyle play a role (1). It can lead to many ailments, including cardiovascular disease, type 2 diabetes, high blood pressure, stroke, diverse forms of cancer, and mental well-being. According to the World Health Organization's (WHO) 2022 statistics, over 1 billion individuals worldwide are afflicted by obesity, including 650 million adults, 340 million adolescents, and 39 million children. It is foreseen that there will be serious increases in these numbers in a near future (2).

The apelinergic system comprises the apelin receptor (APJ/APJR) and the natural ligands for this receptor, namely Apelin and Elabela (also recognized as APJ early endogenous ligand, Apela, Toddler, Ela). The APJ receptor has been demonstrated to exert diverse physiological impacts on the control of fluid balance, food consumption, glucose metabolism, cardiovascular function regulation, angiogenesis, cardiac development, cardiac contractility, vascular tone, cardiac hypertrophy, type 2 diabetes, and obesity (3-5).

Elabela is a peptide hormone found after Apelin and acts by binding to apelinergic receptors. It was first described by Reversade's group as the first ligand of APJ in zebrafish embryos and shown to have effects on endodermal differentiation and cardiogenesis. Elabela is primarily present in embryonic stem cells, vascular endothelium, kidney, prostate tissue, and placenta. Elabela is similar to apelin, both bind to the same receptor APJ and cause similar effects (3). Although they have similar effects, these two peptides differ from each other in that they employ distinct signaling pathways and induce diverse biological effects. Additionally, there have been reports indicating that Elabela produces its effects via a receptor other than the APJ receptor (6). Elabela regulates vascular and cardiac functions in adults, stimulates angiogenesis, relaxes mouse aortic blood vessel and exerts anti-hypertensive effect, inhibits renal remodeling, inhibits fibrosis, and also has effects on water homeostasis (7-11). Apart from these, it has been established that Elabela has anorexigenic (appetite-reducing) impact in mouse (12). In the literature, although there are studies examining the relationship of Apelin with

obesity, there is no clinical study investigates the relationship of Elabela with obesity. In the present study, our objective was to examine whether there is a difference between serum Elabela levels in obese individuals compared to the normal population and to evaluate the role of Elabela in obesity.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

This study is a cross-sectional case-control study conducted at the Department of Internal Medicine and Medical Biochemistry, Yozgat Bozok University Faculty of Medicine between 2021-2022. Twenty-four adults (18-56 years) diagnosed with obesity (body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (obese group), and 25 age- and sex-matched healthy volunteers without obesity (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) (control group) were involved in this study. Height, weight, waist circumference, hip circumference, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) measurements were made for all participants. Waist/hip circumference ratios were calculated. Smoking habits and alcohol use were questioned. All demographic data were recorded.

Individuals with a history of recent surgery or trauma, lactation, pregnancy, lipid-lowering drug use, chronic drug use (prescription/nonprescription), chronic disease (including cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus, chronic infections, chronic kidney disease, malignancy) were not included in the study. This study was performed under the ethical standards outlined by the Declaration of Helsinki and received approval from the Yozgat Bozok University Clinical Research Ethics Committee (Approval number: 2017-KAEK-189-2021.04.28-04). All the individuals included in the study were briefed about the study, and their informed written consent was obtained.

### Methods

Blood samples from all individuals in the study were taken between 08:00 and 10:00 in the morning after at least 10 hours of fasting, into yellow capped gel tubes. The venous blood samples were centrifuged at 4000 rpm throughout 10 minutes at +4°C to obtain serum. Routine laboratory parameters were studied in serum. For the Elabela measurement, the remaining serum samples were stored at -80°C till the day of analysis.



Measurement of glucose, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride and C-reactive protein (CRP) levels in Roche Cobas® 6000 c501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biochemistry autoanalyzer, insulin levels were determined in Roche Cobas® 6000 e601 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) immunoassay autoanalyzer. Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated according to the formula (13):  $HOMA-IR = (Glucose \text{ (mg/dL)} \times Insulin \text{ (mU/L)}) / 405$  Human Elabela ELISA kit (Bioassay technology laboratory Shanghai, China, Lot number: 202205002) was used to measure serum Elabela levels. This kit is a competitive kit used for the quantitative determination of Elabela in serum. As indicated by the kit manufacturer, the coefficient of variation (CV) for intra-assay was less than 10%; for inter-assay, it was less than 12%, and the sensitivity was 0.00713 ng/mL.

### Statistical Analysis

The conformity of the data obtained from the groups to the distribution was evaluated with the Shapiro-Wilk test. Comparisons between categorical data were made using the chi-square test. Comparisons between groups for normally distributed numeric variables were evaluated using the independent

samples t-test, and for numeric variables not normally distributed, intergroup comparisons were evaluated with the Mann-Whitney U test. Calculated results were presented as mean ± standard deviation for tests that followed a normal distribution, and as median (min-max) for variables that did not conform to a normal distribution. The number of participants in the groups was expressed as 'n' in the tables. Relationships between numerical variables were evaluated with Spearman's Rank correlation coefficient. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The data obtained from the study were evaluated with the IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) package program.

### RESULTS

A total of 49 individuals, 24 obese (12 female, 12 male) and 25 healthy controls (19 female, 6 male) were included in this study. The mean age values of obese and control groups were  $37.25 \pm 7.37$  and  $32.8 \pm 9.1$  years, respectively. Any significant differences were not found between the groups in terms of average age, gender differences, DBP and smoking. SBP, BMI and waist/hip ratio were significantly higher in obese group (Table 1). Glucose, AST, ALT, triglyceride, CRP, insulin, HOMA-IR values exhibited a significant increase in the obese group once again, and HDL-C levels were lower. No statistically significant differences were observed

**Table 1.** Demographic data of the obese and control groups

Variables	Obese (n=24)	Control (n=25)	p-Value
Age (years)	37.25 ± 7.37	32.8 ± 9.1	0.067
Gender			0.112
Female	12 (50%)	19 (76%)	
Male	12 (50%)	6 (24%)	
SBP (mmHg)	120.00 (90-130)	100.00 (95-130)	0.025*
DBP (mmHg)	80.00 (60-85)	70.00 (60-85)	0.129
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	34.55 (30.37-54.03)	21.71 (17.1-24,91)	<0.001**
Waist/hip ratio	0.89 (0.74-1.12)	0.83 (0.71-1.17)	0.026*
Smoking (≥5 pcs/day)	3 (12.5%)	2 (8%)	0.667

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  Data are shown as mean ± standard deviation, median (min-max) and percentage. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BMI: body mass index

between the groups regarding BUN, creatinine, total cholesterol, LDL-C and Elabela levels (Table 2). No correlation was found between Elabela and numerical

variables. Table 3 presents the outcomes of the correlation analysis conducted among numerical variables.

**Table 2.** Laboratory findings of the obese and control groups

Variables	Obese n=24	Control n=25	p-Value
Glucose (mg/dL)	94.02 ± 7.88	86.36 ± 6.10	<0.001**
BUN (mg/dL)	12.28 ± 3.12	11.11 ± 2.86	0.177
Creatinine (mg/dL)	0.75 ± 0.11	0.72 ± 0.12	0.437
AST (U/L)	16.55 (10.0-39.9)	14.20 (10.1-20.8)	0.026*
ALT (U/L)	18.35 (10.7-36.2)	11.5 (5.9-28.0)	<0.001**
Total cholesterol (mg/dL)	170.15 (126.9-225.2)	161.1 (121.5-200.0)	0.522
Triglyceride (mg/dL)	111.1 (26.1-246.8)	81.0 (32.9-199.3)	0.002*
HDL-C (mg/dL)	42.85 ± 10.02	55.44 ± 12.89	<0.001**
LDL-C (mg/dL)	100.22 (60.04-159.5)	95.14 (64.06-125.6)	0.222
CRP (mg/L)	2.67 (0.6-13.49)	1.28 (0.6-4.01)	0.005*
Insulin (mU/L)	16.9 (4.5-61.6)	7.9 (2.6-14.8)	<0.001**
HOMA-IR	3.9 (0.89-15.69)	1.7 (0.51-3.07)	<0.001
Elabela (ng/mL)	0.58 ± 0.37	0.55 ± 0.30	0.744

\* p<0.05, \*\*p<0.01 Data are shown as mean ± standard deviation and median (min-max). BUN: blood ure nitrogen, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-insulin resistance

**Table 3.** Correlation Analysis Between Numerical Variables

	Age	BMI	SBP	DBP	Waist/hip	Glucose	BUN	Creatinine	AST	ALT	Cholesterol	Triglyceride	HDL	LDL	Insulin	CRP	HOMA-IR
Age																	
BMI	0.13																
SBP	0.06	.402**															
DBP	-0.027	.283*	.674**														
Waist/hip	0.222	.415**	.360*	0.263													
Glucose	0.22	.322*	0.258	0.157	-0.003												
BUN	0.195	0.169	.304*	0.182	.354*	-0.022											
Creatinine	.396**	0.211	0.28	0.093	.482**	0.01	.476**										
AST	.327*	0.195	0.03	-0.061	-0.121	.459**	0.092	0.146									
ALT	.312*	.490**	0.221	-0.019	0.267	.475**	0.242	.358*	.574**								
Cholesterol	.344*	0.04	-0.041	-0.236	0.045	0.033	0.075	0.155	.393**	.342*							
Triglyceride	.478**	.340*	0.159	0.001	0.131	0.247	0.113	.398**	.414**	.405**	.443**						
HDL	-0.211	-.479**	-.362*	-.318*	-.358*	-.372**	-0.065	-0.269	0.047	-0.176	.342*	-.409**					
LDL	.468**	0.157	0.034	-0.168	0.245	0.094	0.108	0.202	.326*	.398**	.895**	.389**	0.069				
Insulin	-0.046	.648**	.356*	0.229	0.134	.541**	0.088	0.091	.330*	.533**	0.061	0.243	-.315*	0.051			
CRP	0.087	.546**	0.181	0.205	0.257	0.085	0.007	0.079	0.029	.340*	-0.041	0.001	-0.163	0.137	0.271		
HOMA-IR	-0.019	.626**	.376**	0.241	0.112	.627**	0.062	0.08	.363*	.553**	0.058	0.263	-.346*	0.056	.990**	0.269	
Elabela	-0.027	-0.001	-0.232	0.032	-0.238	0.082	-0.157	-0.114	0.124	0.044	-0.163	-0.066	-0.028	-0.168	0.066	0.267	0.083

\* p<0.05, \*\*p<0.01, BMI: Body mass index, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, BUN: Blood ure nitrogen, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, CRP: C\_reactive protein, HOMA-IR: Homeostasis model assesment-insulin resistance

## DISCUSSION

The development mechanism of obesity, which is defined as a multisystemic disease and seen as a contemporary disease, has not yet been fully understood. Studies on the causes of obesity and the development of new treatment strategies are still ongoing and remain popular. In this study, the levels of Elabela, which were shown to be effective on appetite, biochemical parameters and the relationship between them were investigated in obese individuals.

Around 60-70% of individuals with obesity experience dyslipidemia. Irregularities in lipid levels commonly observed in obese individuals are increased triglyceride, very low-density lipoprotein cholesterol, Apo B and non-HDL-C levels. HDL-C and Apo A-I levels are typically low. While LDL-C levels typically fall within the normal range, there is usually a rise in small, dense LDL, leading to an increase in the quantity of LDL particles (14–17). Specifically, obesity in children and young adults is associated with a higher occurrence of elevated triglycerides and reduced levels of HDL-C levels (18). In some studies, obese individuals exhibited elevated levels of total cholesterol, triglycerides, and LDL-C, along with lower levels of HDL-C. (19–21). In this study, consistent with existing literature, the obese group demonstrated elevated triglyceride levels and lower HDL-C levels. However, there were no distinctions between the groups in terms of total cholesterol and LDL-C levels.

Visser et al. showed that as BMI and waist/hip ratio increased, CRP values also increased, that is, CRP was higher in obese individuals. These findings support the presence of low levels of systemic inflammation in obese individuals (22). Similarly, in another study observed elevated serum CRP levels in obese individuals when compared to healthy people. A positive correlation was found between waist circumference and CRP value, and between hip circumference and CRP in the obese group (23). Individuals with acute or chronic infections were not included in our study, and significantly elevated CRP levels were observed in the obese group, and a robust positive correlation existed between BMI and CRP. As stated in the literature, increased CRP levels appear as an indicator of low-level systemic inflammation in obese individuals.

Elabela is synthesized from a 54 amino acid precursor

polypeptide. This polypeptide loses its signal sequence and is cleaved to the mature peptide Elabela-32, which consists of 32 amino acids. Further degradation of Elabela-32 yields isoforms such as Elabela-21 and Elabela-11. These isoforms are also functionally active (3). Studies have reported the pleiotropic effects of the apelinergic system and its ligands in many tissues. It plays a role in neuronal protection together with fluid homeostasis in the central nervous system; it decreases atherosclerosis; increases steroidogenesis and proliferation of granulosa cells. Apart from these, it is stated that increases glucose uptake into cells and insulin sensitivity, decreases lipolysis, decreases free radical secretion and plays a role in the pathogenesis of diabetes (24).

In an animal study, Santoso et al., found that intracerebroventricular injection of Rat Ela-21 into adult mice had a reducing effect on food intake. This effect was by activating neurons that synthesize arginine vasopressin and corticotropin-releasing hormone in the paraventricular nucleus (PVN) in the hypothalamus. So Elabela is characterized as a hormone with appetite-suppressing properties that acts on the brain (12). APJ is present in different parts of the central nervous system, including the PVN, which plays a role in the regulation of food intake (25). In addition, it is stated that peripheral Elabela has the capability to penetrate the blood-brain barrier, reaching the central nervous system. (12). Based on the anorexigenic effect of Elabela in mice; we measured serum Elabela levels in obese and healthy individuals. To the best of our knowledge, this study is the first to assess the connection between Elabela levels and obesity. As a result, we determined that there was no difference in serum Elabela levels between obese and healthy individuals. Again, no correlation was found between Elabela levels and other numerical variables. This may be due to the inability of Elabela to adequately cross the blood-brain barrier and not have an effect on nutritional centers in humans. In the study by Santoso et al., the Ela-21 isoform was administered intracerebroventricularly. In this study, the levels of Ela-32, the mature and widely measured isoform of Elabela, were measured. Although both isoforms act on the APJ, there may be differences in affinity for the receptors in the feeding centers. Its isoform may be

Ela-21, which has an effect on food intake, and therefore, no difference in peripheral circulating Ela-32 levels has emerged in obese individuals.

In studies conducted, low levels of Elabela are associated with diabetic nephropathy. In a study by Zhang et al., a negative correlation was shown between the degree of albuminuria and Elabela levels in patients with Type 2 diabetes mellitus (26). Önalın et al. also found that Elabela levels were lower in patients with Type 2 diabetes and associated with the degree of albuminuria; and negative correlated with LDL-C, glucose and BUN levels (27). Obese individuals who do not have a chronic disease such as diabetes or hypertension that may affect Elabela levels were included in this study. The obese group exhibited elevated levels of glucose, insulin, and HOMA-IR values. No correlation was found between Elabela levels and glucose, insulin, HOMA-IR, lipid profile. The relationship of Elabela with glucose metabolism and insulin resistance in non-diabetic individuals needs to be clarified with further studies.

The small number of participants and the fact that only one isoform of Elabela was studied are among the limitations of this study.

## CONCLUSION

Although there was no difference in obese individuals in terms of Elabela levels in this study, it would not be correct to reach a definite conclusion owing to the limited participant count. We believe that more valuable information about the role of Elabela in obesity can be revealed with more comprehensive studies with more participants.

## Acknowledgement

The authors declare no conflicts of interest. There is no funding for this study.

## REFERENCES

1. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L, Padez C. The contribution of genetics and environment to obesity. *Br Med Bull* 2017;123:159–73.
2. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity. Available at: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>. Accessed July 28, 2023.
3. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B. ELABELA: a hormone essential

for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell* 2013;27:672–80.

4. Pauli A, Norris ML, Valen E, Chew GL, Gagnon JA, Zimmerman S, et al. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors. *Science* 2014;343:1248636.
5. Xu J, Chen L, Jiang Z, Li L. Biological functions of Elabela, a novel endogenous ligand of APJ receptor. *J Cell Physiol* 2018;233:6472–82.
6. Zhang Y, Wang Y, Lou Y, Luo M, Lu Y, Li Z, et al. Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin. *Peptides (NY)* 2018;109:23–32.
7. Murza A, Sainsily X, Coquerel D, Côté J, Marx P, Besserer-Offroy É, et al. Discovery and Structure-Activity Relationship of a Bioactive Fragment of ELABELA that Modulates Vascular and Cardiac Functions. *J Med Chem* 2016;59:2962–72.
8. Wang Z, Yu D, Wang M, Wang Q, Kouznetsova J, Yang R, et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems. *Sci Rep* 2015;5:8170.
9. Yang P, Read C, Kuc RE, Buonincontri G, Southwood M, Torella R, et al. Elabela/Toddler Is an Endogenous Agonist of the Apelin APJ Receptor in the Adult Cardiovascular System, and Exogenous Administration of the Peptide Compensates for the Downregulation of Its Expression in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2017;135:1160–73.
10. Schreiber C, Holditch S, Generous A, Ikeda Y. Sustained ELABELA Gene Therapy in High-salt Diet-induced Hypertensive Rats. *Curr Gene Ther* 2017;16:349–60.
11. Deng C, Chen H, Yang N, Feng Y, Hsueh AJW. Apela Regulates Fluid Homeostasis by Binding to the APJ Receptor to Activate Gi Signaling. *J Biol Chem* 2015;290:18261.
12. Santoso P, Maejima Y, Kumamoto K, Takenoshita S, Shimomura K. Central action of ELABELA reduces food intake and activates arginine vasopressin and corticotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuroreport* 2015;26:820–6.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.
14. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2013;7:304–83.
15. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2595–600.
16. Franssen R, Monajemi H, Stroes ESG, Kastelein JJP. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am* 2011;95:893–902.
17. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next

Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes* 2016;65:1767–78.

18. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2015;373:1307–17.

19. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med* 1993;153:1093–103.

20. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women. *Arch Intern Med* 1994;154(4):401–10.

21. Howard B V, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:855–67.

22. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131–5.

23. Bastard J-P, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338–42.

24. Respekta N, Pich K, Dawid M, Mlyczyńska E, Kurowska P, Rak A. The Apelinergic System: Apelin, ELABELA, and APJ Action on Cell Apoptosis: Anti-Apoptotic or Pro-Apoptotic Effect? *Cells* 2023;12:150.

25. Pope GR, Roberts EM, Lolait SJ, O'Carroll AM. Central and peripheral apelin receptor distribution in the mouse: species differences with rat. *Peptides (NY)* 2012;33:139–48.

26. Zhang H, Gong D, Ni L, Shi L, Xu W, Shi M, et al. Serum Elabela/Toddler Levels Are Associated with Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. *Cell Physiol Biochem* 2018;48:1347–54.

27. Onalan E, Doğan Y, Onalan E, Gozel N, Buran I, Donder E. Elabela levels in patients with type 2 diabetes: can it be a marker for diabetic nephropathy? *Afr Health Sci* 2020;20(2) :833–40.

# İMMUNGLOBULİN A VASKÜLİTİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA SKROTAL TUTULUM: TEK MERKEZ DENEYİMİ

## Scrotal Involvement in Pediatric Patients With Immunoglobulin A Vasculitis: A Single-Center Experience

Elif ARSLANOĞLU AYDIN<sup>1</sup>, Nesibe Gökçe KOCAMAZ<sup>1</sup>, İlknur BAĞRUL<sup>1</sup>, Esra BAĞLAN<sup>1</sup>, Emine Nur SUNAR YAYLA<sup>1</sup>, Semanur ÖZDEL<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada skrotal tutulumu olan immunglobulin A (IgA) vaskülitisi tanısı alan çocuk hastaların değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** 1 Mart 2019- 1 Ekim 2022 tarihleri arasında IgA vaskülitisi tanısı alan, skrotal tutulumu olan hastaların klinik ve demografik özellikleri, skrotal tutulumu olmayan hastaların özellikleriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** 159 erkek hastanın 15 (%9,5)'inde skrotal tutulum saptandı. Skrotal tutulumu olan hastaların skrotal tutulumu olmayanlara göre tanı yaşı daha küçüktü. Skrotal tutulumu olmayanlarda gastrointestinal tutulum daha yüksek saptandı. Hastaların %60'ında bilateral skrotal tutulum görüldü. Skrotal tutulumu olan hastaların yaklaşık dörtte üçü steroid tedavisi aldı. Hiçbir hastada relaps ve komplikasyon görülmedi.

**Sonuç:** IgA vaskülitisi seyrinde skrotal tutulum varlığında hastaların tedavi ve izlemi değişebileceği için IgA vaskülitisi tanısı alan erkek hastalarda skrotum muayenesi mutlaka yapılmalı ve ihmal edilmemelidir.

**Anahtar Kelimeler:** *İmmunglobulin A Vaskülitisi; Penis Tutulum; Skrotal Tutulum*

### ABSTRACT

**Objective:** The study aimed to evaluate the characteristics of pediatric patients diagnosed with immunoglobulin A (IgA) vasculitis with scrotal involvement.

**Material and Methods:** Patients diagnosed with IgA vasculitis between March 1st, 2019 and October 1st, 2022 were included in this study. The clinical and demographic characteristics of patients with scrotal involvement were compared with those of patients without scrotal involvement.

**Results:** Scrotal involvement was detected in 15 (9.5%) of 159 male patients. Patients with scrotal involvement were younger at diagnosis. Gastrointestinal involvement was found to be higher in patients without scrotal involvement. Most patients had bilateral scrotal involvement. About three-quarters of patients with scrotal involvement received steroid therapy. No relapses or complications were observed in any of the patients.

**Conclusion:** Scrotal involvement is an important involvement for male patients diagnosed with IgA vasculitis. Approximately 10% of male patients have scrotal involvement and may need steroid treatment. Scrotal examination should be performed in male patients diagnosed with IgA vasculitis. Our treatment and follow-up approach may change in the presence of scrotal involvement.

**Keywords:** *Immunoglobulin A Vasculitis; Penile Involvement; Scrotal Involvement*

<sup>1</sup>Ankara Etlik Şehir Hastanesi,  
Çocuk Romatoloji Bölümü,  
Ankara,  
Türkiye.

Elif ARSLANOĞLU AYDIN, Dr.  
(0000-0002-1287-4683)  
Nesibe Gökçe KOCAMAZ, Dr.  
(0000-0003-2149-3396)  
İlknur BAĞRUL, Dr.  
(0000-0002-5585-0198)  
Esra BAĞLAN, Dr.  
(0000-0001-5637-8553)  
Emine Nur SUNAR YAYLA, Dr.  
(0000-0003-1646-2341)  
Semanur ÖZDEL, Dr.  
(0000-0001-5602-4595)

### İletişim:

Dr. Elif ARSLANOĞLU AYDIN  
Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk  
Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

**Geliş tarihi/Received:** 16.10.2023

**Kabul tarihi/Accepted:** 02.03.2024

**DOI:** 10.16919/bozoktip.1376780

Bozok Tıp Derg 2024;14(2):92-96

Bozok Med J 2024;14(2):92-96

## Giriş

İmmünglobulin A vaskülit (IgAV), küçük damar duvarında immünglobulin A içeren immün komplekslerin birikmesiyle karakterize, deri, eklem, gastrointestinal sistem ve böbreklerin tutulumuyla seyreden, sıklıkla 10 yaş altında görülen, çocukluk çağının en sık görülen sistemik vaskülitidir (1). Deri, eklemler, gastrointestinal sistem ve böbrekler sıklıkla etkilenen organlardır (1). Trombositopenik olmayan palpabl purpura 2008 European League against Rheumatism/ The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society kriterlerine göre zorunlu kriterdir (2). Hastalar kalça ve ekstremitelerde palpabl purpura, artrit, karın ağrısı ve nefrit gibi semptomlarla başvururlar (1). Hafif karın ağrısı, kusma, gastrointestinal sistemde kanamalar, invajinasyon, perforasyon gibi gastrointestinal tutulum bulguları hastaların %60-70'inde görülürken, %30-80 hastada böbrek tutulumu vardır (3). IgAV'de skrotal tutulum, penil tutulum, saçlı deri tutulumu, pulmoner tutulum diğer organ tutulumlarına göre daha az oranda görülür (4-6). Literatürde IgAV'de skrotal tutulum insidansı %2-38 arasında bildirilmiştir (7).

Bu çalışmada, hastanemiz çocuk romatoloji bölümünde takipli, skrotal tutulumu olan IgAV tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1 Mart 2019-1 Mart 2023 tarihleri arasında hastanemiz çocuk romatoloji kliniğine başvuran, IgAV tanısı alan ve kliniğimizde düzenli takip edilen erkek hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların klinik, demografik, laboratuvar verileri elektronik hasta kayıtlarından elde edildi. Skrotumda şişlik, ağrı ve hassasiyet varlığı skrotal tutulum olarak kabul edilirken, skrotumda sadece basit purpurik döküntü skrotal tutulum olarak değerlendirilmedi (8). Çalışma için hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (AEŞH-EK1-2023-240, Tarih: 26.07.2023). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun yapıldı. Çalışma geriye dönük olduğu için hastalardan onam alınmadı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences package program version 26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel analiz için kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler ise normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca (çeyreklerarası aralık) ve normal dağılan değişkenler için ortalama ( $\pm$ standart sapma) ile sunuldu. Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 159 erkek hastanın 15 (%9)'ünde skrotal tutulum saptandı. Skrotal tutulumu olan hastaların IgAV tanı yaşı ortanca (çeyreklerarası aralık) değeri 84 (57-121) ay bulundu. Skrotal tutulumu olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 1'de verildi. Tanı yaşı ortanca (çeyrekler arası aralık) değeri skrotal tutulum olan hastalarda 61 (50-78) ay, skrotal tutulumu olmayan hastalarda 85 (58-124) ay bulundu. Skrotal tutulumu olan hastaların tanı yaşı ile skrotal tutulumu olmayan hastaların tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,004$ ). Skrotal tutulumlu IgAV hastalarının tanı yaşının daha küçük olduğu görülmüştür. Skrotal tutulumu olan hastaların %27'sinde, skrotal tutulumu olmayan hastaların %58'inde gastrointestinal tutulum gösterildi. Gastrointestinal tutulum açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,021$ ). Her iki grupta tanı anındaki laboratuvar parametreleri değerleri benzerdir.

Skrotal tutulumu olan 15 hastanın dokuzunda (%60) bilateral tutulum görüldü. Hastaların hepsinde skrotumda şişlik, kızarıklık ve hassasiyet mevcuttu (Figür 1). Dört (%27) hastada peniste şişlik, kızarıklık ve ağrı şeklinde penil tutulum görüldü. Skrotal ultrasonografi yedi (%47) hastaya yapıldı. Beş hastada epididimit, iki hastada hidrosel, ultrasonografi ile değerlendirilen hastaların tamamında skrotum cildi, cilt altı dokuları, fasyada ödem saptandı. On bir (%73) hastaya kısa

**Tablo 1.** Skrotal tutulumu olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değerlendirilen Parametreler	Skrotal Tutulumlu Hastalar (n=15)	Skrotal Tutulumu Olmayan Hastalar (n=144)	p değeri
Tanı yaşı, ay, ortalama (çeyreklerarası aralık)	61 (50-78)	85 (58-124)	0,004*
Son 1 ay içinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olanlar, n (%)	8 (53)	47 (32)	0,1
Kas iskelet sistemi tutulumu olanlar, n (%)	10 (67)	74 (51)	0,2
Gastrointestinal sistem tutulumu olanlar, n (%)	4 (27)	83 (58)	0,02*
Böbrek tutulumu olanlar, n (%)	2 (13)	7 (5)	0,2
Hemoglobin, ortalama (±standart sapma) (g/dl)	13 (±1,1)	13,3 (±1,7)	0,7
Beyaz küre sayısı, ortalama (çeyreklerarası aralık), (x1000/mm <sup>3</sup> )	11,3 (9-15,1)	10,3 (8,4-13)	0,4
Platelet sayısı, ortalama (çeyreklerarası aralık), (x1000/mm <sup>3</sup> )	422 (350-524)	378 (321-449)	0,1
Absolu nötrofil sayısı, ortalama (çeyreklerarası aralık), (x1000/mm <sup>3</sup> )	7 (4,8-9,5)	6,1 (4,4-8,2)	0,4
Absolu lenfosit sayısı, ortalama (çeyreklerarası aralık), (x1000/mm <sup>3</sup> )	3 (2,2-4,6)	2,8 (2,2-3,8)	0,4
C-reaktif protein, ortalama (çeyreklerarası aralık) (g/L)	7 (3-22)	8,2 (3-20,7)	0,9
Albümin, ortalama(±standart sapma) (g/dl)	4,2 (±0,4)	4,1 (±0,4)	0,7

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Figür 1.** Skrotal tutulum olan bir hastanın görüntüsü



sürekli steroid tedavisi (2 mg/kg metilprednizolon), dört (%27) hasta analjezik ve antibiyotik tedavisi aldı. Skrotal ultrasonografi yapılan yedi hasta çocuk cerrahisi bölümüne konsulte edildi ancak hiçbir hastaya cerrahi işlem yapılmadı. Skrotal tutulum olan bütün hastalarda tam iyileşme görüldü. Hiçbir hastada komplikasyon ve relaps görülmedi.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada skrotal tutulumu olan 15 IgAV hasta değerlendirildi. Skrotal tutulumu olan hastaların tanı

yaşlarının skrotal tutulumu olmayan hastaların tanı yaşlarına göre daha küçük olduğu ve skrotal tutulumu olan hastaların daha az oranda gastrointestinal tutulumu olduğu gösterildi. Çalışmamızda skrotal tutulum oranı %9 olarak bulundu. Ben-Sira ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %15'inde, Buscatti ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %19'unda skrotal tutulum bildirilmiştir (9, 10).

Literatürde skrotal tutulumla seyreden IgAV tanılı hastalar genellikle vaka bildirileri olarak paylaşılmıştır. Skrotal tutulumu olan ve olmayan IgAV tanılı hastaların



linik özelliklerini karşılaştıran çok az sayıda çalışma vardır (4, 8, 9).

Skrotal tutulum genellikle akut bir durum olarak karşımıza çıkar. Buscatti ve arkadaşlarının çalışmasında skrotal tutulumu olan hastaların yaklaşık %90'ında tek taraflı, akut tutulum göstermişlerdir (9). İşlek ve arkadaşları dokuz skrotal tutulumlu hastanın sekizinde bilateral tutulum bildirmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda %60 hastada bilateral tutulum görüldü. İmmunglobulin A vaskülitinde seyrinde bazen diğer klinik bulgular ortaya çıkmadan önce, ilk bulgu olarak skrotal tutulum karşımıza çıkabilir (12-15). Ha ve arkadaşlarının 26 skrotal tutulumu olan IgA vaskülit tanılı hastalarından iki tanesinde skrotal tutulum ilk bulgu olarak ortaya çıkmıştır (8). Çalışmamızda ise sadece bir hastada IgAV'nin karakteristik purpurik döküntüleri oluşmadan önce skrotumda ağrı ve kızarıklık şikayetinin başladığı, izlemede iki gün sonra her iki alt ekstremitede palpable purpura şeklinde döküntülerinin oluştuğu görüldü.

Sunar Yayla ve Bakkaloğlu çalışmalarında skrotal tutulumu olan ve olmayan hastalarda artrit, cilt altı ödem, gastrointestinal ve renal tutulumun gruplar arasında benzer olduğunu, skrotal tutulumu olan hastaların tanı yaşının daha küçük olduğunu göstermişlerdir (4). Çalışmamızda da skrotal tutulum olan grupta tanı yaşı ortanca değeri daha küçük bulunmuştur. Ha ve arkadaşları skrotal tutulumlu olgularda lokalize ödem ve merkezi sinir sistemi tutulumunun daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır (8). Buscatti ve arkadaşları, skrotal tutulumu olan grubun diğer organ tutulumları açısından skrotal tutulumu olmayan gruba göre farklı olmadığını göstermişlerdir (9). Bizim hastalarımızda ise renal ve kas-iskelet sistemi tutulumu her iki grupta benzer oranlarda görülürken, gastrointestinal sistem tutulumu skrotal tutulumu olan grupta daha az oranda görülmüştür. Bunun nedenlerinden biri skrotal tutulumu olan hastalara erken dönemde steroid tedavisi vermiş olmamız ve gastrointestinal tutulumun ortaya çıkmasını dolaylı olarak engellemiş olmamız olabilir.

Skrotal tutulum genellikle kendi kendini sınırlayan benign bir tablodur. Ancak bazı durumlarda kısa süreli steroid tedavisi kullanılabilir. Ben-Chaime ve arkadaşları kısa süreli steroid tedavisinin aşırı ödem ve ağrıyı hafiflettiği bir olgu bildirmişlerdir (11).

Ha ve arkadaşları çalışmalarında skrotal tutulumu olan 26 hasta değerlendirmişler, yedi hasta steroid, beş hasta antibiyotik, dokuz hasta hem steroid hem antibiyotik tedavisi alırken, beş hasta ilaçsız izlenmiştir. Skrotal semptomların iyileşmesinde tedavilere göre farklılık saptanmamıştır (8). Bizim çalışmamızda hastalarımızın büyük çoğunluğu (%73) kısa süreli steroid tedavisi almışlardır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri tek merkezli, retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bir başka kısıtlılık ise bütün hastalara renkli doppler ultrasonografi yapılmamış olmasıdır. Ancak literatürde IgAV'de skrotal tutulumlu hastaları değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Bu yüzden çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## SONUÇ

İmmunglobulin A vaskülitinde seyrinde skrotal tutulum görülebileceği unutulmamalı ve IgAV tanısı alan erkek hastalarda skrotum muayenesi ihmal edilmemelidir. Ayrıca skrotal tutulumun IgAV'nin ilk presentasyonu olabileceği de unutulmamalıdır. IgAV'de skrotal tutulumda genellikle cerrahi müdahaleye gerek kalmaz. Skrotumda şişlik, kızarıklık şikayetleri olan hastalarda IgAV tanısı akılda tutulmalı, hastalar bu açıdan dikkatle muayene edilmelidir. Böylece hastaların gereksiz ve fazla tetkik edilmesinin önüne geçilebilir. Ayrıca skrotal tutulum IgAV'de çeşitli organ tutulumları açısından anlamlı olabilir. Ancak literatürde henüz bu konuda görüş birliği sağlanmış değildir. Organ tutulumları, tedavi protokolü ve prognoz açısından çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1607-16.
2. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloğlu A, Herlin T, Brik R, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final

classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):798-806.

3. Du L, Wang P, Liu C, Li S, Yue S, Yang Y. Multisystemic manifestations of IgA vasculitis. *Clin Rheumatol* 2021;40(1):43-52.
4. Sunar Yayla EN, Bakkalolu SA. Clinical features of paediatric immunoglobulin A vasculitis patients with scrotal involvement. *Mod Rheumatol*. 2023 Aug 25;33(5): 1016-20
5. Kaya Akca U, Batu ED, Serin O, Ipek OF, Aydın O, Teksam O, et al. Penile involvement of immunoglobulin a vasculitis/Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Urol*. 2021;17(3):409.e1-8.
6. Di Pietro GM, Castellazzi ML, Mastrangelo A, Montini G, Marchisio P, Tagliabue C. Henoch-Schönlein Purpura in children: not only kidney but also lung. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):75.
7. Modi S, Mohan M, Jennings A. Acute Scrotal Swelling in Henoch-Schonlein Purpura: Case Report and Review of the Literature. *Urol Case Rep*. 2016;6:9-11.
8. Ha TS, Lee JS. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr* 2007;96:552-5.
9. Buscatti IM, Abrão HM, Kozu K, Marques VLS, Gomes RC, Sallum AME, et al. Characterization of scrotal involvement in children and adolescents with IgA vasculitis. *Adv Rheumatol* 2018;58:38.
10. Ben-Sira L, Laor T. Severe scrotal pain in boys with Henoch-Schönlein purpura: incidence and sonography. *Pediatr Radiol*. 2000;30(2):125-8.
11. Ben-Chaim J, Korat E, Shenfeld O, Shelhav A, Jonas P, Goldwasser B. Acute scrotum caused by Henoch-Schönlein purpura, with immediate response to short-term steroid therapy. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1509-10.
12. Clark WR, Kramer SA. Henoch-Schönlein purpura and the acute scrotum. *J Pediatr Surg*. 1986;21:991-2.
13. Palumbo E. Diagnosis of Henoch-Schonlein purpura in a child presenting with bilateral acute scrotum. *Acta Biomed*. 2009;80:289-91.
14. Akgun C. A case of scrotal swelling mimicking testicular torsion preceding Henoch-Schönlein vasculitis. *Bratisl Lek Listy*. 2012;113:382-3.
15. İşlek İ, Dilber C, Kalaycı AG, Albayrak D, Gürses N. Henoch-Schönlein Vaskülit ve Skrotal Tutulum. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 1995;4(1):13-5.

# ARE THE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE A RISK FACTOR FOR CARDIAC ARRHYTHMIA?

## Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmeleri Kardiyak Aritmi İçin Risk Faktörü müdür?

Murtaza KAYA<sup>1</sup>, Harun YILDIRIM<sup>1</sup>, Abdil COSKUN<sup>1</sup>, Hasan AYDIN<sup>2</sup>, Esref GENÇ<sup>2</sup>, Emine KADIOGLU<sup>3</sup>, Ali HALICI<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Objective:** Hypoxemia, hypercapnia, and increased automaticity during exacerbations contribute to abnormal atrial and ventricular repolarization in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), raising the risk of arrhythmias. This study aimed to predict the likelihood of arrhythmias by analyzing electrocardiograms (ECGs) of patients experiencing COPD attacks.

**Material and Methods:** A total of 120 patients (66 in the COPD group and 54 in the control group) were included. Statistical analysis compared QT and QTc interval maximum (max), minimum (min), and dispersion (disp); T-wave peak to end (Tp-e) max, min, and disp; Tp-e max/QT max, Tp-e max/QTc max ratios; and P wave max, min, and disp durations among patients.

**Results:** Of the males in the study, 48 (64%) were in the COPD group and 27 (36%) in the control group, while 18 (40%) of the females were in the COPD group and 27 (60%) in the control group. There were no significant differences in patient ages or levels of sodium and potassium ( $p = 0.189, 0.353, \text{ and } 0.071$ ). Significant differences were found in QT max and min between groups, while QT disp showed no significant difference ( $p < 0.001, p < 0.001, \text{ and } p = 0.490$ ). Tp-e max, min, and disp values differed significantly between the COPD and control groups ( $p = 0.041, p < 0.001, \text{ and } p = 0.001$ , respectively). No significant difference was observed between groups in terms of P max duration ( $p = 0.442$ ), but significant differences were found in P min and disp durations ( $p = 0.003 \text{ and } p < 0.001$ , respectively). Receiver operating characteristic analysis identified 30 ms as the cutoff for both P disp and Tp-e disp values, showing a significant difference.

**Conclusion:** This study is the first to detect increased dispersions of P wave and Tp-e intervals (without an increase in QTc disp.) during the evaluation of atrial and ventricular arrhythmia risks during COPD acute attacks.

**Keywords:** *Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Electrocardiography; Arrhythmia*

### ÖZET

**Amaç:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan hastalarda hipoksemi, hiperkapni ve otomatisite ile artan aritmi riskini, KOAH ataklarını geçiren hastaların elektrokardiyogramlarını (EKG) değerlendirerek ön-görmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Toplamda 120 hasta (KOAH grubunda 66 ve kontrol grubunda 54 hasta) dahil edildi. İki grup arasındaki farklar, hastaların EKG parametrelerinde (milisaniye cinsinden) QT ve QTc aralığı maksimum (max), minimum (min) ve dispersiyon (disp); T dalga pikten sona (Tp-e) max, min ve disp; Tp-e max/QT max, Tp-e max/QTc max oranları; ve P dalgası max, min ve disp süresini belirleyerek istatistiksel olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen erkeklerin 48'i (%64) KOAH grubundaydı ve 27'si (%36) kontrol grubundaydı, kadınların 18'i (%40) KOAH grubundayken 27'si (%60) kontrol grubundaydı. Hastaların yaşları ile sodyum ve potasyum seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla  $p = 0,189, 0,353 \text{ ve } 0,071$ ). Gruplar arasında QT max ve min arasında anlamlı bir fark bulunurken, QT disp açısından fark bulunmadı (sırasıyla  $p < 0,001, p < 0,001 \text{ ve } p = 0,490$ ). KOAH ve kontrol grupları arasında Tp-e max, min ve disp değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmaktaydı (sırasıyla  $p = 0,041, p < 0,001 \text{ ve } p = 0,001$ ). Gruplar arasında P max süresi açısından anlamlı bir fark bulunmazken ( $p = 0,442$ ), P min ve disp süreleri arasında anlamlı farklar belirlendi (sırasıyla  $p = 0,003 \text{ ve } p < 0,001$ ). P disp ve Tp-e disp değerleri için yapılan ROC analizinde, her iki parametre için de kesim değeri olarak 30 ms belirlendi.

**Sonuç:** Bilgilerimize göre, P dalga ve Tp-e aralıklarının dispersiyonlarının (QTc disp artışı olmaksızın) yükseldiği ve KOAH akut ataklarındaki atriyal ve ventriküler aritmia riskinin değerlendirilmesinde farklılık olduğu ilk çalışma olduğu görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; Elektrokardiyografi; Aritmi*

<sup>1</sup>University of Kutahya Healthy Sciences, Medical Faculty, Department of Emergency Medicine, Kutahya, Türkiye.

<sup>2</sup>Kutahya Evliya Celebi Training and Research Hospital, Emergency Services, Kutahya, Türkiye.

<sup>3</sup>Konya City Hospital, Department of Emergency Medicine, Konya, Türkiye.

Murtaza KAYA, Dr. Öğr. Ü.

(0000-0003-4012-4131)

Harun YILDIRIM, Dr. Öğr. Ü.

(0000-0002-9161-263X)

Abdil COSKUN, Dr.

(0000-0003-3291-3448)

Hasan AYDIN, Dr.

(0000-0002-8528-262X)

Esref GENÇ, Dr.

(0000-0002-5340-0601)

Emine KADIOGLU, Doç. Dr.

(0000-0003-0950-0477)

Ali HALICI, Dr. Öğr. Ü.

(0000-0003-1392-4694)

### İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Murtaza KAYA  
Emergency Medicine Department  
Kutahya Health Sciences University  
Medical School, Kutahya, Türkiye

**Geliş tarihi/Received:** 24.08.2023

**Kabul tarihi/Accepted:** 04.03.2024

**DOI:** 10.16919/bozoktip.1348023

Bozok Tıp Derg 2024;14(2):97-103

Bozok Med J 2024;14(2):97-103

## INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents a significant global health challenge, contributing substantially to morbidity, mortality, and economic strain. In 2016 alone, it accounted for nearly three million deaths, constituting approximately 5.4% of all global fatalities (1). This figure surpasses deaths from sudden cardiac arrest in the general population by two to three times when mortality causes are analyzed within this demographic (2). Studies indicate that cardiac repolarization abnormalities and increased dispersion among COPD patients lead to malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac deaths (3,4). Longitudinal observations of COPD patients reveal various pathophysiological mechanisms such as heightened ventricular afterload, right ventricular hypertrophy, and structural alterations associated with emphysema, all of which contribute to electrocardiographic (ECG) alterations (5). Additionally, existing research underscores a heightened risk of arrhythmias during acute COPD exacerbations (6,7). These arrhythmias often stem from abnormal atrial and ventricular repolarization due to increased automaticity, typically occurring during exacerbations characterized by changes in oxygen, carbon dioxide, and pH levels (8,9).

Detecting ECG changes in patients experiencing acute exacerbations of COPD can significantly impact patient outcomes. It's crucial to consider that COPD exacerbations may also disrupt cardiac rhythm.

In this study, our objective is to predict the likelihood of arrhythmias by comparing ECG changes among patients admitted to the emergency department for acute COPD exacerbations.

## MATERIALS AND METHODS

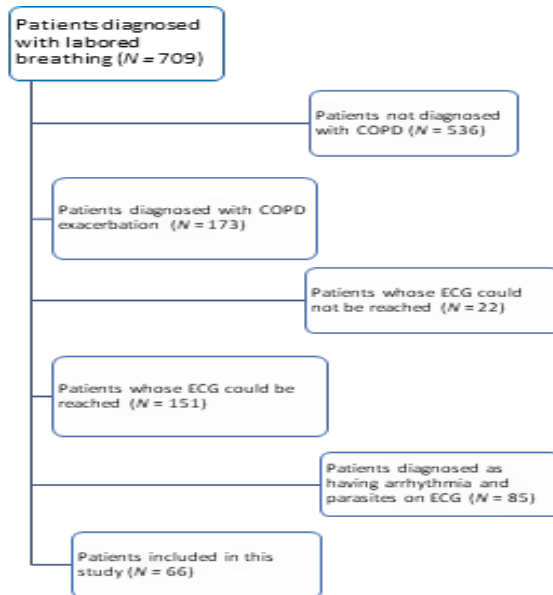
Patients presenting with dyspnea and diagnosed with acute COPD exacerbation at a tertiary emergency department between January 1, 2019, and June 30, 2019, were included in this study. A total of 709 patients identified with dyspnea code R06.0 according to the tenth revision of the International Classification of Diseases were retrospectively analyzed. Among these, 536 patients without prior COPD follow-up were excluded, leaving 173 patients whose emergency service records were reviewed. Twenty-two patients

with unavailable ECG records and 85 patients exhibiting ECG artifacts or arrhythmias were further excluded, resulting in the inclusion of 66 patients with evaluable acute data (Figure 1). Additionally, 54 individuals without respiratory complaints or diagnosed cardiac pathology (who underwent ECG for exclusion purposes) during the same period were included as the control group. Demographic characteristics (age and gender), ECG parameters (P wave, QT interval, and T wave peak–end duration [Tp-e]), and electrolyte levels (sodium and potassium) of the study groups were analyzed. The study was approved by the Kütahya Health Sciences University Noninvasive Ethnic Group (March 17, 2021/05-12). Routine treatment data for COPD and control groups were retrieved from the hospital information management system and patient records, with no additional voluntary consent obtained from patients or their families.

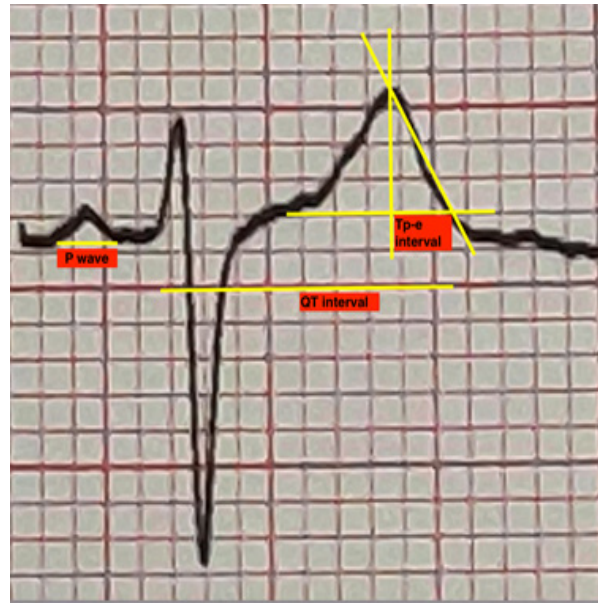
In ECG evaluation, 12-lead ECGs captured via smartphones and uploaded to computers were interpreted by an experienced emergency medicine physician (Figure 2). ECG recordings of all patients were obtained using a MAC 800 ECG machine (2017) device at a speed of 25 mm/s and amplitude of 10 mm/mV. Maximum (max) duration in the longest lead and minimum (min) in the shortest lead were calculated for ECG parameters, with dispersion (disp) durations determined by their difference. The QT interval, from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave, was measured. Correction of QT (QTc) interval using the Bazett formula was calculated. Tp-e, the distance between T wave peak (Tp) and isoelectric line or last endpoint, was determined using the tangent method (10). QT max, QT min, QT disp, QTc max, QTc min, QTc disp, Tp-e max, Tp-e min, Tp-e disp, P max, P min, and P disp were calculated. Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios were included in the dataset.

## Statistical Analysis

SPSS v.20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was utilized for statistical analysis. Normality was tested using the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed numeric variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD), non-normally distributed variables as median (interquartile range [IQR]), and



**Figure 1.** Flowchart of the patients selected for this study.



**Figure 2.** ECG parameters.

categorical variables as frequencies and percentages. Student's t-test and Mann-Whitney U test were used for normally and non-normally distributed numeric variables, respectively. Chi-squared or Fisher exact test was employed for categorical variables. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was conducted for variables with significant between-group differences. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR+), and negative likelihood ratio (LR-) were calculated using the Youden Index cutoff. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 120 patients participated in the study, with 66 in the COPD group and 54 in the control group. Among the participants, 48 (64%) males were in the COPD group and 27 (60%) in the control group, while 18 (40%) females were in the COPD group and 27 (60%) in the control group. COPD was more prevalent in males than in females across the study groups ( $p = 0.011$ ). The mean age in the COPD group was 68.5 years, while it was 66.5 years in the control group, with no significant difference observed between the two groups ( $p = 0.189$ ). Regarding electrolyte parameters, the mean sodium levels in the COPD and

control groups were 140 mmol/L and 140 mmol/L, respectively, and the mean potassium levels were 4.1 mmol/L and 4.2 mmol/L, respectively. No statistically significant differences were found in the electrolyte values between the two groups ( $p = 0.353$ ,  $p = 0.071$ ). Detailed results are presented in Table 1.

ECG parameters were assessed in milliseconds (ms). In both the control and study groups, the median QT max was 360 ms and 400 ms, QT min was 300 ms and 320 ms, and QT disp was 40 ms and 40 ms, respectively. While there was a significant difference between QT max and min values, no statistically significant difference was observed in terms of QT disp ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , and  $p = 0.490$ ). The mean ( $\pm$ SD) QTc max duration in the control and study groups was  $439.9 \pm 32.11$  and  $449.9 \pm 37.52$  ms, respectively, and QTc min was  $377.8 \pm 30.25$  and  $380.7 \pm 31.18$  ms, respectively, with no statistically significant difference detected between the two groups ( $p = 0.122$  and  $p = 0.595$ ). QTc disp was measured as 54.5 ms in the study group and 51.0 ms in the control group, with no significant difference between the groups ( $p = 0.820$ ).

The median Tp-e max, min, and disp durations in the study and control groups were as follows: 80ms-80ms, 50ms-60ms, and 40ms-20ms, respectively, with a statistically significant difference between the groups

( $p = 0.041$ ,  $p < 0.001$ , and  $p = 0.001$ ). The median P max, P min, and P disp were 100ms, 60ms, 40ms in the study group and 80ms, 60ms, 20ms in the control group, respectively. While there was no difference in P max between the groups ( $p = 0.445$ ), there was a statistically significant difference in P min and disp ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ). Detailed results are provided in Table 2.

Cutoff values were determined via ROC analysis for P disp and Tp-e disp, which exhibited significant differences between groups. The Area under the curve (AUC) values were 0.712 and 0.671, respectively

(Figure 3). According to the highest Youden Index, the determined cutoff value was evaluated as 30 ms. According to the four-cell chart based on this, sensitivity values were 87.88% and 80.3%, and specificity values were 55.56% and 61.11% for P disp and Tp-e disp, respectively. The PPV, NPV, LR+, and LR- values (calculated using the data from the four-cell chart on the website <https://www.aciltipakademisi.org/istatistik-hesaplama-aracлари/>) for P disp were 70.73%, 78.95%, 1.98, and 0.22, respectively, and for Tp-e disp were 71.62%, 71.74%, 2.06, and 0.32, respectively (Table 3).

**Table 1.** General characteristics and electrolyte values

		Control group (N = 54)	COPD group (N = 66)	p
Age (year) <sup>a</sup>		66.5, 14 (40–82)	68.5, 18 (38–95)	0.189*
Gender	Men	27 (36%)	48 (64%)	0.011**
	Women	27 (60%)	18 (40%)	
Sodium (mmol/L) <sup>a</sup>		140, 3 (129–143)	140, 5 (126–146)	0.353*
Potassium (mmol/L) <sup>a</sup>		4.20, 0.58 (3.30–6.30)	4.10, 0.90 (2.70–6.10)	0.071*

\* Mann–Whitney U-test; \*\* Chi-squared test. IQR: Interquartile Range, COPD: chronic obstructive pulmonary disease  
 a: Median, IQR (min-max)

**Table 2.** Comparison of ECG parameters of the two groups.

ECG parameters (ms)	Control group (N = 54)	COPD group (N = 66)	p
QT max <sup>a</sup>	400.45 (320–480)	360.60 (280–520)	<0.001*
QT min <sup>a</sup>	320.40 (280–400)	300.40 (240–440)	<0.001*
QT disp <sup>a</sup>	40.40 (0–140)	40.20 (20–120)	0.490*
QTc max <sup>b</sup>	449.9 ± 37.52	439.9 ± 32.11	0.122**
QTc min <sup>b</sup>	380.7 ± 31.18	377.8 ± 30.25	0.595**
QTc disp <sup>a</sup>	51.49 (0–153)	55.30 (26–134)	0.820*
Tp-e max <sup>a</sup>	80.40 (40–160)	80.20 (50–120)	0.041*
Tp-e min <sup>a</sup>	60.20 (40–100)	50.20 (30–80)	<0.001*
Tp-e disp <sup>a</sup>	20.40 (0–80)	40.10 (20–80)	0.001*
Tp-e /QT <sup>a</sup>	0.240, 0.05 (0.12–0.38)	0.250, 0.04 (0.15–0.33)	0.615*
Tp-e/QTc <sup>a</sup>	0.190, 0.080 (0.11–0.34)	0.189, 0.054 (0.11–0.27)	0.301*
P max <sup>a</sup>	80.40 (40–200)	100.20 (50–160)	0.445*
P min <sup>a</sup>	60.40 (40–80)	60.20 (30–80)	<0.001*
P disp <sup>a</sup>	20.20 (0–140)	40.13 (10–100)	<0.001*

\* Mann–Whitney U-test; \*\* Student’s t-test. Bold p values are statistically significant. IQR: Interquartile Range, SD: Standard deviation, COPD: chronic obstructive pulmonary disease a: Median, IQR (min-max) b: Mean ± SD Tp-e: T wave peak–end duration, QTc: corrected QT interval duration, max: maximum, min: minimum, disp: dispersion

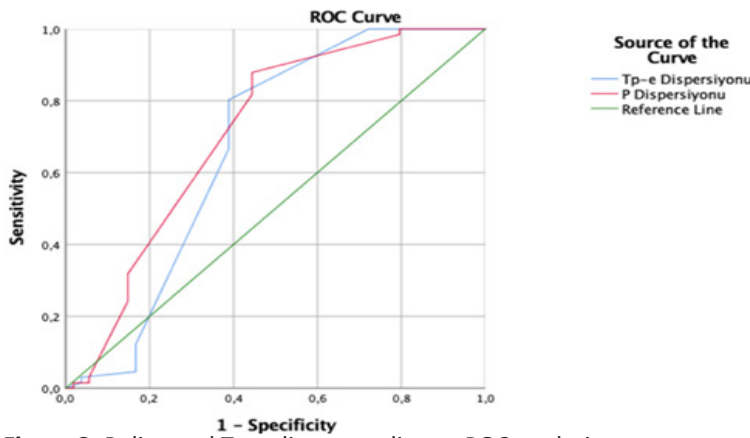


Figure 3. P disp and Tp-e disp according to ROC analysis.

Table 3. Diagnostic sensitivity tests for P Wave and Tp-e dispersion according to ROC analysis.

	Cutoff (ms)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Youden Index	AUC
P dispersion	30	87.88	55.56	70.73	78.95	1.98	0.22	0.434	0.712
Tp-e dispersion	30	80.3	61.11	71.62	71.74	2.06	0.32	0.414	0.671

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, LR+: positive likelihood ratio, LR-:negative likelihood ratio, AUC: Area Under Curve, Tp-e: T wave peak-end

## DISCUSSION

COPD stands out as a major cause of mortality and morbidity (11). While predominantly observed in male smokers, its prevalence is increasing among females (12). Ntritsos et al.'s systematic review and meta-analysis in 2018 reported a higher prevalence of COPD in males than females, with the gender gap diminishing around the age of 40. In urban areas, the prevalence was 13.03% in males and 8.34% in females, while in rural areas, it was 10.69% in males and 5.96% in females (13). In our study, COPD was more prevalent in males than females ( $p = 0.011$ ). Although there was no statistically significant difference in mean ages between the study and control groups ( $p = 0.189$ ), COPD incidence rates were higher in older patients. Electrolyte imbalances, particularly potassium, calcium, and magnesium, have proarrhythmic effects by altering cardiac ionic flow kinetics, with sodium playing a lesser role (14). While Ogan N et al. observed differences in K and Na electrolytes between study and control groups, mean values in both groups fell within the normal range. No significant differences were found in sodium and potassium levels between the groups ( $p =$

0.353 and  $p = 0.071$ ), consistent with previous studies. COPD carries an increased risk of cardiovascular diseases such as conduction abnormalities, arrhythmias, and ischemic heart disease. ECG abnormalities in COPD patients, including fatal arrhythmias, contribute to increased mortality rates (16, 17). Atrial fibrillation, multifocal atrial tachycardia, and ventricular arrhythmias are common in COPD patients (18). Risk factors such as inhaled bronchodilators, age, smoking, hypoxemia, and respiratory acidosis contribute to arrhythmias (19). In our study, we evaluated ECG parameters comprehensively to predict both atrial and ventricular arrhythmias in COPD patients. The QT interval, reflecting ventricular depolarization and repolarization, requires correction for heart rate to compare with reference values due to its heart rate dependence (20). While significant differences were observed between COPD and control groups in terms of QT max and min values ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ), no difference was found in QT disp ( $p = 0.490$ ). Similarly, there were no differences in QTc max, min, and disp between the groups ( $p = 0.122$ ,  $p = 0.595$ , and  $p = 0.820$ ). Although Sarubbi et al. reported differences in QTc

disp, their study population was younger, suggesting age-related differences (21). These ECG parameters were not predictive of patient hospitalization, thus not definitive markers (21). Sievi et al. reported similar average QTc values in COPD patients ( $437.9 \pm 29.5$ ) to our study ( $439.9 \pm 32.11$ ) (2). The lack of differences between our study's control and treatment groups may be attributed to the similar ages and presence of other chronic diseases in the control group.

Tp-e duration has been studied as a marker for repolarization abnormalities and T wave arrhythmias in various conditions, including hypertension, ischemic heart disease, Brugada syndrome, Chagas disease, and pulmonary embolism (22). While there is no literature predicting Tp-e duration and arrhythmias specifically in COPD patients, Tasolar et al. found higher Tp-e, corrected Tp-e, and Tp-e/QTc ratios in smokers compared to nonsmokers (27). Consistent with this, our study found significant differences in Tp-e max, min, and disp between COPD and control groups ( $p = 0.041$ ,  $p < 0.001$ , and  $p = 0.001$ ), suggesting Tp-e duration could predict ventricular arrhythmias. Bhatt SP et al. state that P-wave dispersion is higher during the acute phase compared to the stable phase, and tends to be greater in patients experiencing more frequent exacerbations. (29). Also, our study found a significant difference in P disp between the groups, possibly due to unstable ECG evaluations during COPD attacks. Similarly, Cimci et al. reported increased wave dispersion in the COPD group compared to controls (30). Cutoff values determined by ROC analysis for P disp and Tp-e disp, which differed significantly between groups, were both 30 ms. While AUC values were not high, LR- values were meaningful. Our study provides a basis for future prospective studies due to the limited research in this area.

Limitations include the control group's similar age to the treatment group and lack of consideration for chronic diseases in controls besides COPD. Despite manual measurement in a digital environment, microscopic ECG evaluation was not performed. Small sample size and retrospective design are additional limitations. Prospective cohort studies are necessary to explore these findings further and evaluate arrhythmia development in COPD patients.

## CONCLUSION

To the best of our knowledge, this study is the first to identify an increase in the dispersions of P-wave and Tp-e intervals (without an increase in QTc dispersion) during the evaluation of atrial and ventricular arrhythmia risks in COPD acute attacks. It is imperative for doctors in the emergency service, where treatment for COPD attacks is administered, to conduct a detailed ECG evaluation of these patients to enable early diagnosis of arrhythmia-related mortality.

## Acknowledgement

There is no conflict of interest between the authors. There is no funding for this study.

## REFERENCES

1. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015 ;5(2):020415
2. Sievi NA, Clarenbach CF, Camen G, Rossi VA, van Gestel AJ, Kohler M. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. *BMC Pulm Med*. 2014 ;2:14:55.
3. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):362-7
4. Larssen MS, Steine K, Hilde JM, Skjærten I, Hodnesdal C, Liestøl K, et al. Mechanisms of ECG signs in chronic obstructive pulmonary disease. *Open Heart*. 2017;4(1):e000552
5. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1995;98(3):272-7
6. Hudson LD, Kurt TL, Petty TL, Genton E. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction. *Chest*. 1973;63(5):661-5
7. Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V, Meoli I, Grella E, Santangelo L, et al. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of an electropathy?. *Int J Cardiol*. 1997;58(3):287-92
8. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic, and electrophysiologic indices in humans. *Chest*. 1996;109(5):1215-21.
9. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol*. 2015;199:264-73



10. Rosenthal TM, Masvidal D, Abi Samra FM, Bernard ML, Khatib S, Polin GM, et al. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention. *Europace*. 2018;20(4):698-705
11. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017 ;5(9):691-706.
12. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 ;14(9):1145-54.
13. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 May 10;13:1507-14
14. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J*. 2011;18(3):233-45
15. Ogan N, Günay E, Baha A, Çandar T, Akpınar EE. The Effect of Serum Electrolyte Disturbances and Uric Acid Level on the Mortality of Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turk Thorac J*. 2020 ;21(5):322-8
16. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*. 2013 ;162(4):237-51
17. Zaghla AH, Atroush HA, Samir A, Samir A, Kamal M. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt. J. ChestDis. Tuberc*. 2013;62:377-85
18. Sode BF, Dahl M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur Heart J*. 2011 ;32(19):2365-75
19. Górecka D. Cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997 ;52(3):278-81
20. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev*. 2014 ;10(3):287-94
21. Dogan NO, Pekdemir M, Yılmaz S, Yaka E, Avcu N, Durmus U, et al. Role of Electrocardiographic Manifestations in Admission Decision in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019 ;29(2):109-14
22. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, et al. The Tpeak-Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2017 ;14(8):1131-7
23. Kasapkara HA, Şentürk A, Bilen E, Ayhan H, Karaduman BD, Turinay ZŞ, et al. Evaluation of QT dispersion and T-peak to T-end interval in patients with early-stage sarcoidosis. *Rev Port Cardiol*. 2017 ;36(12):919-24.
24. Yıldız C , Köylü R , Günaydın Y, Akıllı B , Yıldız G , Yıldırım OT. et al. Evaluation of the Changes in T Peak-T End Interval and T Peak-T End/ QT Ratio in Tricyclic Antidepressant Intoxication. *Eurasian J Top*. 2020;2(3):57-63
25. Yılmaz M, Bilgel ZG, Altın C, Güllü H, Özın B, Müderrisoğlu H. et al. Evaluation of P wave dispersion for prediction of atrial fibrillation and corrected QT interval dispersion, Tp-e interval, Tp-e/corrected QT ratio for prediction of ventricular arrhythmic events in patients with cardiac syndrome X. *MedMed J*. 2019;34(1):27-33
26. Bilge S, Tezel O, Acar YA, Cüce F, Karadaş Ö, Taşar M. et al. Investigation of the Value of T peak to T end and QTc Intervals as Electrocardiographic Arrhythmia Susceptibility Markers in Acute Ischemic Stroke. *Noro Psikiyatı Ars*. 2020 ; 57(3):171-6.
27. Taşolar H, Ballı M, Bayramoğlu A, Otlı YÖ, Cetin M, Altun B., et al. Effect of smoking on Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios as indices of ventricular arrhythmogenesis. *Heart Lung Circ*. 2014;23(9):827-32.
28. Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(2):85-94.
29. Bhatt SP, Nanda S, Kintzer JS. Arrhythmias as trigger for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2012;106(8):1134-8
30. Cimci M, Borekci S, Kilickiran AB, Hysi E, Ongen HG, Karadag B, et al. Assessment of atrial electromechanical delay and P wave dispersion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında atriyal elektromekanik gecikmenin ve P dalga dispersiyonun değerlendirilmesi. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48(3):263-9

# PROPOLİSİN İZOLE SIÇAN KALBİNDE MİYOKARDİYAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA ETKİSİ

## Effect of Propolis on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Isolated Rat Heart

H. Fatih AŞĞÜN<sup>1</sup>, Turgut Alperen ASLANER<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Açık kalp cerrahisi esnasında oluşan miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarının, vitamin E gibi antioksidanlar tarafından azaltılabildiği gösterilmiştir. Bir arı ürünü olan propolis, antioksidan ve immünstimülan etkileri ile bilinir. Bu çalışmada oral propolis uygulamasının antioksidan mekanizmalar üzerinden miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarına etkileri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** 32 adet siçan propolis (grup P), vitamin E (grup E), kontrol (grup K) ve sham (grup S) gruplarına eşit olarak dağıtıldı. Oral propolis ve vitamin E sırasıyla grup P ve E'deki deneklere 21 gün süre ile gavaj yolu ile uygulandı. Deney günü Langendorff düzeneğine asılan siçan kalplerinde 30 dakikalık perfüzyonla stabilizasyon sağlandı. Akabinde grup P, E ve K'ye kardioplejik solüsyon verildi, grup S'ye verilmedi. Ardından 45 dk iskemi ve 30 dk reperfüzyon uygulandı. Deney süresince sol ventrikül ve aort basınçları kaydedildi. Koroner perfüzyon atk sıvısından iskemi öncesi ve sonrasında alınan örneklerde laktat dehidrogenaz, kreatinin kinaz, kreatinin kinaz-miyokard bandı ve troponin I, total antioksidan durum, total oksidan durum, toplam tiyol, doğal tiyol ve disülfid düzeyleri ölçüldü. Oksidatif stres indeksi, doğal tiyol/toplam tiyol oranı, disülfid/doğal tiyol oranı ve disülfid/toplam tiyol oranı hesaplandı.

**Bulgular:** Grup P'de iskemi öncesi aort basıncı diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde düşük ( $p=0,046$ ), iske mi sonrası sol ventrikül sistolik ve türetilmiş basınçları ise diğer gruplara kıyasla anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0,018$  ve  $p=0,011$ ). Grup E ve K'de antioksidan kapasite anlamlı düzeyde yüksekken oksidatif stres düşük bulunmuştur. Grup P ve E'de toplam tiyol ve disülfid düzeyleri anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasında iskemi öncesi ve sonrası periyotlarda laktat dehidrogenaz, kreatinin kinaz, kreatinin kinaz-miyokard bandı ve troponin I ölçümleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

**Sonuç:** Doğal tiyol yüksekliği ve disülfid düşüklüğü miyokardiyal iskemide daha az ventrikül hasarı ile ilişkilidir. Propolis kullanımı disülfid düzeyinde azalmaya, aort basıncında düşmeye ve iskemi sonrası sol ventrikül basıncında artışa yol açar. Ancak uzun süreli oral propolis kullanımı miyokardın antioksidan kapasitesini artırma z ve kardioplejik arreste bağlı akut iskemide miyokard hasarının azaltılmasına anlamlı katkıda bulunmaz.

**Anahtar Kelimeler:** *Antioksidan Kapasite; Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Hasarı; Propolis; Tiyol-Disülfid Homeostazi*

### ABSTRACT

**Objective:** Myocardial ischemia-reperfusion damage can be reduced by antioxidants. Propolis, a bee product, is known for its antioxidant and immune-stimulating effects. We investigated the effects of oral propolis on myocardial ischemia-reperfusion injury through antioxidant mechanisms.

**Material and Methods:** 32 rats were equally distributed to propolis (group P), vitamin E (group E), control (group K) and sham (group S) groups. Oral propolis and vitamin E were administered by gavage for 21 days to rats in groups P and E, respectively. On the day of the experiment, rat hearts were suspended in Langendorff apparatus and after 30 minutes of perfusion, cardioplegic solution was administered to groups P, E and K, but not to group S. Ischemia for 45 min and reperfusion for 30 min were then performed. Left ventricular and aortic pressures were recorded throughout the experiment. Lactate dehydrogenase, creatinine kinase, creatinine kinase-myocardial band and troponin I, total antioxidant status, total oxidant status, total thiol, natural thiol and disulfide levels were measured from coronary perfusion effluent before and after ischemia. Oxidative stress index, natural thiol/total thiol ratio, disulfide/natural thiol ratio and disulfide/total thiol ratio were calculated.

**Results:** In Group P, aortic pressure before ischemia was significantly lower ( $p=0.046$ ) and left ventricular systolic and derived pressures after ischemia were significantly higher compared to the other groups ( $p=0.018$  and  $p=0.011$ , respectively). Antioxidant capacity was significantly higher and oxidative stress was lower in groups E and K. Total thiol and disulfide levels were significantly lower in groups P and E. There was no statistical difference between lactate dehydrogenase, creatinine kinase, creatinine kinase-myocardial band and troponin I measurements before and after ischemia ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** High natural thiol and low disulphide are associated with less ventricular damage. Propolis decreases disulphide level and aortic pressure, and increases left ventricular pressure after ischemia. However, long-term oral propolis use does not increase the antioxidant capacity of the myocardium, and does not reduce myocardial damage in acute ischemia induced by cardioplegic arrest.

**Keywords:** *Antioxidant Capacity; Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury; Propolis; Thiol-Disulfide Homeostasis*

<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Çanakkale.

H. Fatih AŞĞÜN, Prof. Dr.  
(0000-0002-8969-5886)  
Turgut Alperen ASLANER, Perfüzyonist  
(0000-0002-6973-215X)

### İletişim:

Prof. Dr. H. Fatih AŞĞÜN  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi  
Anabilim Dalı, 17010, Çanakkale

**Geliş tarihi/Received:** 02.11.2023  
**Kabul tarihi/Accepted:** 21.03.2024  
**DOI:** 10.16919/bozoktip.1385011

Bozok Tıp Derg 2024;14(2):104-112  
Bozok Med J 2024;14(2):104-112

## GİRİŞ

Çeşitli koruma tekniklerine rağmen açık kalp cerrahisinde değişen derecelerde miyokardiyal hasar oluşmaktadır. Bu hasarın ana kaynağı aortik çapraz klemp sürecindeki iskemi ve ardından yaşanan reperfüzyondur. Her ne kadar güncel miyokard koruma teknikleri ile kalbin elektromekanik aktivitesi etkin şekilde durdurulabiliyor, böylece miyositlerin oksijen ihtiyacı çok büyük ölçüde azaltılabiliyor ve yaşanan iskeminin etkileri hafifletilebiliyorsa da bu süreç boyunca ortamda oksijen ve enerji substratlarının mevcut olmaması, hücrel asidozun gelişmesine ve sitozolde kalsiyum birikimine yol açar. Reperfüzyonla beraber daha fazla hücre içi kalsiyum birikimine bağlı olarak aritmiler, miyokardiyal sersemleme ve hatta kontraktür görülebilir. Bu hasarın oluşmasında iskemi ve reperfüzyon (I/R) süreçlerinde artan oksidatif stresin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (1-3). Artmış serbest radikal üretimi, yetersiz antioksidan mekanizmalar tarafından ortamdaki uzaklaştırılmazlar ve hücre hasarına neden olurlar. Oksidatif stres kapillerlerde lökosit tıkaç oluşumu, mikrovasküler oklüzyon, protein denatürasyonu, DNA sarmallarında kırılma gibi etkilerle hücre ölümüne varan hasarlara yol açabilir (2). Oksidatif stresin kontrol altına alınmasından antioksidan mekanizmalar sorumludur. Gerek enzimatik (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon-S-transferaz) gerekse enzimatik olmayan (albumin, laktoferrin, ferritin, melatonin, bilirubin, seroplazmin ile A, C ve E vitaminleri) yollarla etki eden antioksidanlar; serbest radikallerin proteinler, lipid yapılar ve DNA üzerine olumsuz etkisine engel olarak veya oluşan hasarı onararak I/R hasarına karşı koruyucu etkinlik gösterir (3,4).

Bal arıları tarafından bitki eksüdatlarından toplanarak üretilen propolis içeriğinde 300'den fazla biyolojik bileşen (esterler, terpenler, fenolik bileşikler, flavanoidler, aldehit ve alkoller, stilbenterpenler ve beta steroidler) barındırmaktadır (5). Propolisin antioksidan, antibakteriyel, antiviral ve anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bileşiminde yer alan fenolik bileşikler (kuersetin, kaempferol, galangin, apigenin, luteolin, krisin, asasetin, kafeik asit fenetil ester [CAPE], pinosembirin, naringin, hesperitin) antioksidan ve anti-inflamatuar etkinlikten sorumludur (5).

Bu çalışmanın amacı, oral propolisin antioksidan

etkinliğinin ve kardiyoplejik arrest esnasında görülen miyokardiyal I/R hasarı üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulunun (Karar No: 2019/01-06) onayı ile Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi.

Çalışmada 230-300 gr ağırlığında 32 adet Wistar albino türü dişi sıçan kullanıldı. Deney süresince sıçanlar  $20\pm 2^\circ\text{C}$  sabit oda sıcaklığında, %50 nem oranında ve 12 saatlik gece-gündüz döngüsüne sahip laboratuvar ortamında takip edildi. Standart yem ve musluk suyuyla beslendi. Sıçanlar her grupta 8 adet olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrıldı. Grup P'de (propolis grubu) deneklere gavaj yoluyla 21 gün süre ile oral propolis uygulandı. Kaz Dağları'nın endemik bitki türlerinden elde edilen propolis (Propolis Damla 350 mg/mL, İdapolis Arı Ürünleri, Çanakkale, Türkiye) 200 mg/kg dozunda 1:1 oranında serum fizyolojik (SF) ile karıştırılarak verildi. Grup E'de (vitamin E grubu) deneklere gavaj yoluyla 21 gün süreyle vitamin E (EVİGEN 2 mL ampul, Aksu Farma Tıbbi Ürünler İlaç Sanayi ve Tic. Ltd. Şti, İstanbul, Türkiye) 100 mg/kg dozunda 1:1 oranında SF ile karıştırılarak verildi. Grup K'de (kontrol grubu) deneklere gavaj yoluyla 21 gün süreyle aynı hacimde sadece SF uygulandı. Grup S'de (sham grubu) ise 21 gün süreyle ad libitum beslendi. Gavajla besleme sürecinde grup K'de yer alan bir sıçan öldü.

Deney aşamasına 21 günlük gavaj süresi tamamlandıktan sonra geçildi. İntramüsküler 10 mg/kg ksilazin (%2 Xylazinbio, Bioveta a. s., Ivanovice na Hané, Çekya) ve 80 mg/kg ketamin (%10 Ketamol, Richter Pharma AG, Wels, Austria) ile anestezi uygulandı. Karın ve göğüs açılarak vena kava inferiyor bulundu ve 250 IU/kg heparin (Poliparin, 5 ml/25.000 IU flakon, Polifarma İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş., Tekirdağ, Türkiye) verildi. Ardından perikard açıldı ve kalp hızlıca eksise edildi. Soğuk Krebs-Henseleit (KH) solüsyonuna alınan kalpler, asendan aortası kanüle edilip Langendorff düzeneğine (May LS 09, Commat Ltd., Ankara, Türkiye) asıldı ve aort basıncı (AB)  $60\pm 10$  mmHg olacak şekilde  $37^\circ\text{C}$ 'de, %95  $\text{O}_2$  ve %5  $\text{CO}_2$  ihtiva eden KH solüsyonuyla perfüze edildi. Sol ventrikül içine balonlu kateter yerleştirildi ve basıncı

10±2 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Perfüzyon için KH sıvısı 37°C'de ve pH 7,4 olacak şekilde distile su içine 0,34 mg/L KCL, 6,9 mg/L NaCL, 0,19 mg/L KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2,1 mg/L NaHCO<sub>3</sub>, 2,18 mg/L glukoz, 0,3 mg/L MgSO<sub>4</sub> ve 0,21 mg/L CaCl<sub>2</sub> (Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, ABD) tuzları manyetik karıştırıcıda eklenerek günlük olarak hazırlandı.

Tüm kalpler ilk 30 dakika KH sıvısı ile perfüze edildi (stabilizasyon periyodu). Ardından grup P, E ve K'te kardiyopleji ile arrest sağlandı. Kardiyopleji, 10 mL St. Thomas No 2 sıvısına (Plegisol, Hospira Inc., Austin, ABD) 0,1 mL sodyum bikarbonat (%8,4 Sodyum Bikarbonat 10 mL ampul, Onfarma İlaç Sanayi Ltd. Şti., Samsun, Türkiye) eklenmesiyle hazırlandı ve aort kökünden 5 mL hacimde verildi. Grup S'de kardiyopleji verilmedi. Tüm kalplerde KH sıvısı 45 dakika boyunca kesilerek miyokardiyal iskemi oluşturuldu (iskemi periyodu). Grup P, E ve K'de iskeminin 25. dakikasında ek doz kardiyopleji uygulandı. İskemi periyodu sonunda tüm kalplerde KH sıvısı ile tekrar perfüzyona başlandı ve 30 dakika boyunca devam edildi (reperfüzyon periyodu). Grup P'de yer alan kalplerden birisi Langendorff düzeneğine asıldığında çalışmadığı için, bir diğerinde ise reperfüzyonda taş kalp geliştiği için kayıp kabul edildi ve çalışma dışı bırakıldı.

Sol ventrikül sistol sonu basıncı (SVSSB), sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB) ve AB laboratuvar veri toplama sistemiyle (BIOPAC MP36, BIOPAC Systems Inc., Goleta, ABD) sürekli kaydedildi. Veriler, stabilizasyon periyodunun son beş dakikasındaki (iskemi öncesi) ve reperfüzyon periyodunun son beş dakikasındaki (iskemi sonrası) ardışık ölçümlerin ortalamaları olarak kaydedildi. Sol ventrikül türetilmiş basıncı (SVTB), SVSSB'den SVDSB'yi çıkarılarak elde edildi.

Biyokimyasal ölçümler koroner perfüzyon atk sıvısından alınan örneklerde yapıldı. Örnekler stabilizasyon periyodunun son 5 dakikasında (iskemi öncesi) ve reperfüzyon periyodunun son 5 dakikasında (iskemi sonrası) atk haznesinde biriken sıvıdan alındı. Alınan örnekler -80°C de muhafaza edildi. Örneklerin biyokimyasal ölçümleri deney protokolü tüm sıçanlarda tamamlandıktan sonra gerçekleştirildi. Miyokardiyal hasar laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin kinaz (CK), kreatinin kinaz-miyokard bandı (CK-MB) ve troponin I (TnI) düzeylerinin ölçümü ile (Cobas 6000 c501-e601, Roche Diagnostics Corporation, Basel,

İsviçre) değerlendirildi. Oksidan ve antioksidan durum ise otomatize sistemde spektrofotometrik yöntem kullanılarak total antioksidan durum (TAS), total oksidan durum (TOS), toplam tiyol (TTL), doğal tiyol (NTL) ve disülfid (DS) düzeylerinin ölçümü (Rel Assay kitleri, Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye; Mindray BS300, Mindray, İstanbul, Türkiye) ile değerlendirildi. Oksidatif stres indeksi (OSI),  $TOS/(TAS*1000)*100$  formülü ile elde edildi. NTL/TTL, DS/NTL ve DS/TTL oranları hesaplandı.

İstatistiksel analizler için Jamovi Versiyon 1.1.9.0 (The Jamovi Project, <https://www.jamovi.org>) istatistik programından faydalanıldı. Veriler ortalama± standart sapma şeklinde ifade edildi. Gruplar arası kıyas Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı. Post Hoc analiz Dwass-Steel-Critchlow-Fligner eşleşmeli kıyası ile sağlandı. İskemi öncesi ve sonrası ölçülen değerlerin kıyası Wilcoxon eşleştirilmiş örnek testi kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler arasındaki korelasyonun analizi için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık %95 güven aralığında p<0,05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Grupların iskemi öncesi ve sonrası hemodinamik ölçüm sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur. İskemi öncesi AB ve SVTB ile iskemi sonrası SVSSB ve SVTB'nin gruplar arası kıyasta istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu tespit edildi. Post-Hoc analizde iskemi öncesi AB'nin grup P ve K arasında (p: 0,028), iskemi sonrası SVSSB ve SVTB'nin grup P ve K (p: 0,048 ve p: 0,048) ile grup P ve S arasında (p: 0,023 ve p: 0,023) anlamlı farklı olduğu görüldü. İskemi öncesi SVTB değerleri eşleşmeli kıyaslarda benzerdi.

İskemi öncesi ve sonrasında miyokardiyal hasar enzim değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. LDH, CK, CK-MB ve TnI değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Oksidatif durum ve antioksidan kapasiteyi gösteren biyokimyasal belirteçlerin gruplara göre sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur. İskemi öncesi ve sonrası ölçülen TAS, OSI, TTL, DS ve DS/NTL düzeyleri ile iskemi sonrası NTL/TTL ve DS/TTL oranlarında gruplar arasında çeşitli farklar olduğu belirlendi. Post-Hoc analiz sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur.

Tiyol-disülfid hemostazı ile oksidan-antioksidan durum

**Tablo 1.** Verilerin gruplara göre dağılımı.

		Grup P n=6	Grup E n=8	Grup K n=7	Grup S n=8	Toplam n=29	p
AB (mmHg)	İÖ	62,27±8,44	83,62±24,26	109,81±39,05	102,28±52,03	90,37±38,39	<b>0,046</b>
	İS	105,6±19,15	103,4±37,78	151,42±36,65	119,49±51,12	120,94±41,87	0,053
SVSSB (mmHg)	İÖ	68,93±15,15	56,35±18,81	54,93±11,56	50,71±18,41	57,37±16,84	0,197
	İS	83,44±17,49	59,96±31,61	37,67±25,74	37,2±22,42	52,64±30,23	<b>0,018</b>
SVDSB (mmHg)	İÖ	10,8±1,95	14,23±4,66	16,47±6,68	19,17±13,69	15,31±8,33	0,122
	İS	12,75±2,01	12,22±4,53	15,02±5,68	13,66±2,71	13,46±4,05	0,497
SVTB (mmHg)	İÖ	58,13±16,1	42,12±17,41	38,45±15,78	31,54±14,04	42,06±17,88	<b>0,04</b>
	İS	70,69±17,95	47,74±31,66	22,66±24,33	23,54±23,23	39,19±30,65	<b>0,011</b>
TAS (mcmol/L)	İÖ	0,38±0,53	2,19±0,64	2,02±0,62	0,43±0,44	1,31±1,02	< , <b>001</b>
	İS	0,57±1,1	1,92±0,41	1,99±0,54	0,28±0,07	1,23±0,98	<b>0,001</b>
TOS (mcmol/L)	İÖ	0,39±0,18	0,44±0,15	0,33±0,14	0,44±0,14	0,4±0,15	0,322
	İS	0,38±0,12	0,38±0,13	0,35±0,12	0,43±0,18	0,38±0,14	0,578
OSI	İÖ	0,25±0,27	0,02±0,01	0,02±0,01	0,17±0,15	0,11±0,17	< , <b>001</b>
	İS	0,53±0,56	0,02±0,01	0,02±0,01	0,16±0,07	0,16±0,31	<b>0,001</b>
TTL (mcmol/L)	İÖ	151±40,27	176,21±37,66	249,76±77,59	294,64±19,72	222,36±73,88	< , <b>001</b>
	İS	158,5±31,07	182,36±30,57	216,83±59,4	288,23±17,6	215,01±61,26	< , <b>001</b>
NTL (mcmol/L)	İÖ	18,6±13,75	31,52±14,75	24,63±24,06	19,48±12,1	23,89±16,96	0,564
	İS	18±13,8	33,41±19,74	22,83±11,49	14,88±10,71	22,56±15,48	0,224
NTL/TTL	İÖ	0,13±0,09	0,2±0,13	0,11±0,11	0,06±0,04	0,13±0,11	0,102
	İS	0,12±0,09	0,19±0,12	0,12±0,1	0,05±0,03	0,12±0,1	<b>0,033</b>
DS (mcmol/L)	İÖ	66,2±23,14	72,35±23,34	112,57±39,72	137,58±7,54	99,24±38,71	< , <b>001</b>
	İS	70,25±17,06	74,48±19,5	97±33,92	136,68±5,77	96,22±33,9	< , <b>001</b>
DS/NTL	İÖ	16,49±51,14	2,95±1,62	21,47±27,87	12,26±12,13	6,48±29,3	<b>0,036</b>
	İS	10,17±13,19	3,29±2,32	5,82±4,35	18,74±21,72	9,46±13,7	<b>0,033</b>
DS/TTL	İÖ	0,43±0,05	0,4±0,07	0,45±0,05	0,47±0,02	0,44±0,05	0,102
	İS	0,44±0,05	0,4±0,06	0,44±0,05	0,47±0,02	0,44±0,05	<b>0,033</b>
CK (U/L)	İÖ	0,8±0,51	15,46±39,84	13,06±23,06	10,83±20,08	8,35±23,94	0,598
	İS	0,28±0,4	32,84±75,97	24,01±22,81	426,05±814,84	142,14±464,56	0,11
CK-MB (U/L)	İÖ	0,58±0,3	5,21±12	4,5±6,21	4,19±6,2	3,82±7,5	0,366
	İS	0,62±0,35	7,56±14,58	8,2±6,41	77,83±148,22	25,08±80,12	0,054
LDH (U/L)	İÖ	1,77±0,82	1,46±0,67	1,88±0,58	3,66±7,03	5,08±13,13	0,503
	İS	1,78±0,94	13±20,5	1,56±0,8	202±272	50,53±150,46	0,061
TnI (ng/mL)	İÖ	0,17±0,06	0,26±0,28	0,24±0,17	0,83±1	0,39±0,59	0,244
	İS	4,36±10,11	1,64±4,15	1,52±1,3	6,81±11,25	3,53±7,61	0,142

AB: Aort basıncı, İÖ: İskemi öncesi, İS: İskemi sonrası, SVSSB: Sol ventrikül sistol sonu basıncı, SVDSB: Sol ventrikül diastol sonu basıncı, SVTB: Sol ventrikül türetilmiş basıncı, TAS: Total antioksidan durum, TOS: Total oksidan durum, OSI: Oksidatif stres indeksi, TTL: Toplam tiyol, NTL: Doğal tiyol, DS: Disülfid, CK: Kreatinin kinaz, CK-MB: Kreatinin kinaz-miyokard bandı, LDH: Laktat dehidrogenaz, TnI: Troponin I.

**Tablo 2.** Oksidatif durum ve antioksidan kapasiteyi gösteren biyokimyasal belirteçlerin Post-Hoc analiz (Dwass-Steel-Critchlow-Fligner eşleşmeli kıyası) sonuçları.

		Grup P vs E	Grup P vs K	Grup P vs S	Grup E vs K	Grup E vs S	Grup K vs S
		p	p	p	p	p	p
TAS	iÖ	<b>0,016</b>	<b>0,016</b>	0,606	0,86	<b>0,007</b>	<b>0,009</b>
	İS	0,165	0,165	0,333	1	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>
OSI	iÖ	<b>0,023</b>	<b>0,011</b>	0,98	0,836	<b>0,012</b>	<b>0,009</b>
	İS	0,165	0,165	0,27	0,953	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>
TTL	iÖ	0,651	0,093	<b>0,011</b>	0,19	<b>0,004</b>	0,306
	İS	0,336	0,213	<b>0,011</b>	0,589	<b>0,004</b>	<b>0,032</b>
NTL/TTL	İS	0,73	0,999	0,336	0,521	0,074	0,096
DS	iÖ	0,917	0,125	<b>0,011</b>	0,153	<b>0,004</b>	0,096
	İS	0,955	0,408	<b>0,011</b>	0,334	<b>0,004</b>	0,057
DS/NTL	iÖ	0,955	0,73	0,093	0,334	<b>0,032</b>	0,989
	İS	0,73	0,999	0,336	0,521	0,074	0,096
DS/TTL	İS	0,73	0,999	0,336	0,521	0,074	0,096

TAS: Total antioksidan durum, iÖ: İskemi öncesi, İS: İskemi sonrası, TOS: Total oksidan durum, OSI: Oksidatif stres indeksi, TTL: Toplam tiyol, NTL: Doğal tiyol, DS: Disülfid.

arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla NTL, TTL, DS, NTL/TTL ve DS/TTL değerlerinin TAS, TOS ve OSI ile korelasyonu değerlendirildi. TAS düzeyleri NTL (r: 0,297 ve p: 0,021) ve NTL/TTL ile anlamlı pozitif (r: 0,36 ve p: 0,005); DS (r: -0,281 ve p: 0,03), DS/NTL (r: -0,362 ve p: 0,004) ve DS/TTL ile anlamlı negatif koreleydi (r: -0,356 ve p: 0,005). OSI düzeyleri ile NTL/TTL arasında anlamlı negatif (r: -0,278 ve p: 0,031); DS (r: 0,265 ve p: 0,041), DS/NTL (r: 0,282 ve p: 0,029) ve DS/TTL arasında anlamlı pozitif korelasyon (r: 0,278 ve p: 0,032) mevcuttu. TOS ile NTL, TTL, DS, NTL/TTL ve DS/TTL değerleri arasında korelasyon yoktu.

İskemi sonrası sol ventrikül hasarının AB ve oksidasyon durumuyla ilişkisini değerlendirmek amacıyla iskemi öncesi AB, TAS, TOS, OSI, NTL, TTL, DS, NTL/TTL, DS/NTL ve DS/TTL değerlerinin iskemi sonrası SVSSB, SVDSB, SVTB, CK, CK-MB, LDH ve Tnl ile korelasyonu incelendi. Korelasyon sonuçları Tablo 3'te bildirilmiştir.

## TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass ve kardiyoplejik arrest, ciddi kalp hastalıklarının düşük mortalite ve morbidite ile tedavi edilebilmesine olanak sağlar. Ancak mevcut koruma yöntemlerine rağmen kalp cerrahisi esnasında çeşitli derecelerde miyokardiyal I/R hasarı oluşur. Bu hasardan sorumlu önemli mekanizmalardan biri özellikle reperfüzyon aşamasında üretilen serbest

radikallere bağlı artmış oksidatif streştir (1-3). Antioksidanların I/R hasarını azalttığını gösteren çeşitli yayınlar mevcuttur (1,6). Preoperatif dönemde oksidatif stresin azaltılması ve antioksidan kapasitenin artırılması, bir tür antioksidan prekondisyon durumu yaratarak kardiyoplejik arrest esnasında oluşan iskemik miyokard hasarının azaltılmasına yardımcı olabilir. Bu çalışmada geleneksel tıpta kullanılan propolisin bu tür bir antioksidan prekondisyon yaratarak kardiyoplejik arrest esnasında miyokardiyal hasarı azaltıp azaltmadığı araştırılmıştır.

Propolis, bal arıları tarafından bitki eksüdatlarından toplanarak üretilen ve çeşitli biyolojik etkileri olan reçinems bir üründür. Ham propolisin %50'si bitki resinlerinden, %30'u bal mumundan, %10'u aromatik ve esansiyel yağlardan, geri kalanı polen ve diğer organik ürünlerden oluşur (7). Huang ve ark, propolis içeriğinde 241 adet bileşik tanımlamışlardır. Terpenler, stilbenler, lignanlar, fenilpropanoidler, flavonoidler ve kumarinler bunlardan bazılarıdır (7). Özellikle fenolik bileşikler (flavonoidler, kumarinler) antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral ve kardiyoprotektif etkileri ile bilinir (5). Flavonoidler açısından zengin olduğu bilinen propolisinin doğal bir antioksidan olduğu ve içeriğindeki flavonoidlerin bu etkileri nedeniyle I/R hasarının engellemede rolü olabileceği öne sürülmüştür (8,9). Bunlardan CAPE'nin miyokardiyal

**Tablo 3.** İskemi öncesi aort basıncı, oksidatif durum ve antioksidan kapasite ile iske-mi sonrası hemodinamik değişkenler ve miyokard enzimleri arasındaki ilişki.

		İske-mi sonrası													
		SVSSB		SVDSB		SVTB		CK		CK-MB		LDH		TnI	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
İske-mi öncesi	AB	-0.518	<b>0.004</b>	0.055	0.774	-0.56	<b>0.002</b>	0.402	<b>0.028</b>	0.535	<b>0.002</b>	0.258	0.212	0.239	0.204
	TAS	-0,113	0,553	0,012	0,952	-0,141	0,459	0,094	0,62	0,039	0,837	-0,36	<b>0,05</b>	-0,312	0,093
	TOS	0,242	0,198	-0,039	0,840	0,27	0,149	-0,124	0,513	-0,036	0,849	0,067	0,724	0,013	0,945
	OSI	0,239	0,203	-0,082	0,667	0,279	0,136	-0,251	0,181	-0,124	0,514	0,308	0,098	0,201	0,287
	TTL	-0,416	<b>0,022</b>	0,177	0,349	-0,432	<b>0,017</b>	0,224	0,234	0,277	0,138	0,007	0,971	0,198	0,295
	NTL	0,222	0,238	-0,051	0,787	0,229	0,223	-0,103	0,587	-0,196	0,3	-0,403	<b>0,027</b>	-0,373	<b>0,042</b>
	NTL/TTL	0,304	0,103	-0,164	0,384	0,322	0,083	-0,23	0,222	-0,313	0,093	-0,399	<b>0,029</b>	-0,469	<b>0,009</b>
	DS	-0,456	<b>0,012</b>	0,174	0,356	-0,469	<b>0,01</b>	0,257	0,171	0,321	0,083	0,114	0,547	0,293	0,117
	DS/NTL	-0,484	<b>0,007</b>	0,118	0,534	-0,503	<b>0,005</b>	0,348	0,059	0,379	<b>0,039</b>	0,272	0,146	0,288	0,122
	DS/TTL	-0,304	0,103	0,164	0,384	-0,322	0,083	0,23	0,222	0,313	0,093	0,399	<b>0,029</b>	0,469	<b>0,009</b>

SVSSB: Sol ventrikül sistol sonu basıncı, SVDSB: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı, SVTB: Sol ventrikül türetilmiş basıncı, r: Korelasyon katsayısı, CK: Kreatinin kinaz, CK-MB: Kreatinin kinaz-miyokard bandı, LDH: Laktat dehidrogenaz, TnI: Troponin I, AB: Aort basıncı, TAS: Total antioksidan durum, TOS: Total oksidan durum, OSI: Oksidatif stres indeksi, TTL: Toplam tiyol, NTL: Doğal tiyol, DS: Disülfid.

I/R hasarını, iske-miye bağlı aritmiyi ve miyokardiyal infarktüs alanının azalttığı bilinmektedir (10,11). Braik ve ark, propolisin iskemik kalbi oksidatif stres hasarından koruduğunu, doku bütünlüğünü koruduğunu, hipotermik iske-minin neden olduğu histopatolojik hasarı önlediğini ve izole kardiyak mitokondride serbest oksijen radikali üretimini azalttığını bildirmişlerdir (12). Sun ve ark. propolis verilen sıçanlarda plazma vitamin C düzeyinin daha yüksek ve kalın barsaktaki lipid hidroperoksitlerinin daha düşük olduğunu, propolisin hücre dışı mekanizmalarla antioksidan etki gösterdiğini bildirmiştir (13). Propolisin serbest radikal yakalama kabiliyetinin vitamin C, vitamin E ve kafeik asit gibi sık kullanılan antioksidanlardan daha potent olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (14).

Çalışmamızda propolisin antioksidan kapasitesinin değerlendirilmesi ve I/R kaynaklı serbest oksijen radikali üretimi üzerine etkisinin incelenmesi TAS, TOS, OSI, TTL, NTL ve DS ölçümü ile yapılmıştır. Sülfür ve hidrojen atomlarından oluşan sülfhidril grubu içeren organik bileşikler tiyoller olarak isimlendirilir (15). Tiyoller oksidasyona açıktır ve disülfür bağlarının serbest oksijen radikallerine bağlandıkları bilinmektedir. Cremers ve Jakob, serbest oksijen radikallerinin yüksek afinitesi nedeniyle disülfid bağlarının oksidatif streste azalmaya etki ettiklerini bildirmişlerdir (16). Gümüşayla ve ark., migrenli hastalarda yaptıkları

çalışmada tiyollerini hem antioksidan hem de prooksidan moleküller olarak tanımlamışlardır (17). Oksidasyona uğramamış tiyol düzeyi NTL tarafından, okside olmuş tiyol düzeyi ise DS tarafından yansıtılır (15). TTL ise ikisinin toplamını ifade eder. Tiyol-disülfid homeostazının değerlendirilmesinde NTL, TTL ve DS düzeyleri ile DS/NTL, DS/TTL ve NTL/TTL oranlarından faydalanılır (15). NTL antioksidan kapasitenin bir belirteci olarak kullanılırken, DS artmış oksidasyonu yansıtır. Düşük NTL, TTL ve DS düzeyleri ile koroner arter hastalığının yaygınlığı, stabil anjina pectoris varlığı ve akut koroner sendrom gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir (18-20). Azalmış NTL ve artmış DS düzeyleri ayrıca birçok klinik tabloda gözlenmiştir (15). Çalışmamızda gruptaki tüm veriler ele alındığında TAS'ın NTL ve NTL/TTL ile pozitif; DS, DS/NTL ve DS/TTL ile negatif korele olduğu görülmüştür. OSI ise NTL/TTL ile negatif; DS, DS/NTL ve DS/TTL ile pozitif koreledir. TOS ile bu değişkenler arasında ilişki bulunmamaktadır. Bu sonuçlar NTL ve NTL/TTL'nin antioksidan kapasitenin bir göstergesi olduğu; DS, DS/NTL ve DS/TTL düzeylerinin ise oksidatif stresin düzeyini yansıttığı görüşünü destekler. TOS oksidatif durum hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Miyokardiyal hasar düzeyleri ile oksidasyon durumu kıyaslandığında TAS, NTL, NTL/TTL ile miyokard enzimleri arasında negatif korelasyonların; DS/NTL ve DS/TTL ile pozitif

korelasyonların bulunduğu gözlenmiştir (Tablo 3). Ayrıca TTL, DS ve DS/NTL ile iskemi sonrası sol ventrikül basınçları (SVSSB ve SVTB) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttur. Çalışmamız TAS, NTL, NTL/TTL yüksekliğinin daha az miyokard hasarı ve daha iyi sol ventrikül fonksiyonuyla ilişkili olduğunu ancak TTL, DS, DS/NTL ve DS/TTL yüksekliğinin aksine bir duruma yol açtığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda TAS değerlerinin iskemi öncesinde ve sonrasında vitamin E ve kontrol gruplarında anlamlı yüksek olduğu, TOS değerlerinin benzer ancak OSI değerlerinin vitamin E ve kontrol gruplarında düşük olduğu tespit edilmiştir. Propolis uygulamasının TAS ve OSI üzerine olumlu yönde herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir. İskemi öncesi ve sonrası TTL ve DS düzeylerinin propolis ve vitamin E grubunda anlamlı düşük olmasına rağmen NTL ve NTL/TTL düzeylerinin tüm gruplarda benzer olduğu görülmüştür. NTL düzeyleri sabitken TTL düzeyinin düşük olması DS düzeyinin düşük olmasına bağlanmıştır. Bu durum uzun süreli propolis ve vitamin E uygulamasının deney öncesinde antioksidan etkinlik göstermesi, bunun sonucunda serbest oksijen radikali düzeyini düşürerek daha az DS üretilmesine yol açmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ne propolisin ne de vitamin E'nin iskemi öncesi NTL seviyesinde anlamlı bir artışa yol açmamış olması antioksidan etkinliğin bu mekanizma dışında kalan yollarla gerçekleşmesi ile açıklanmıştır. Gerek propolis ve gerekse vitamin E uzun süreli uygulama esnada antioksidan etkinlik göstererek serbest oksijen radikali temizlenmesini arttırmakta (iskemi öncesi TTL ve DS düşüklüğü), vitamin E tiyol-disülfid homeostazı dışında kalan mekanizmalarla sonrası için dokunun antioksidan kapasitesinde bir artışa yol açmakta (NTL benzerken TAS yüksekliği ve OSI düşüklüğü), ancak propolis böyle bir koruma sağlamamaktadır. Propolis uygulaması bir antioksidan prekondisyon yaratmamakta, iskemi öncesinde miyokardın antioksidan kapasitesinde bir artışa yol açmamaktadır.

Propolis verilen grupta iskemi öncesi AB'nin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum koroner yatak direncinin daha düşük olması ile ilişkilendirilebilir. Deney modelinde eksize edilen kalpler Langendorff sistemine asıldıktan sonra AB 60±10 mmHg olacak şekilde KH debisi ayarlanmış, ardından tüm deney süresince aort kökünden uygulanan bu

debi sabit tutulmuştur. Debi sabit iken AB değerindeki değişimler koroner yatağın direnci ve vazoreaktivitesi tarafından belirlenmek durumundadır. Propolis grubunda AB'nin daha düşük olması içeriğindeki bitkisel bileşenlerin doğrudan vazodilatör etkisi sonucu oluşabilir. Propoliste de bulunan kamferol, kuersetin, naringenin, hesperetin, epikateşin, daidzein ve genistein gibi flavonoidlerin nitrik oksit sentezinin uyarılması, potasyum kanal aktivasyonu, kalsiyum kanal blokajı, süperoksit üretiminin azaltılması, prostaglandin sentezinin arttırılması ve tirozin kinaz Pyk2 inhibisyonu gibi mekanizmalarla vazodilatör ve antihipertansif etki gösterdiği bilinmektedir (8,9).

Propolis grubunda iskemi öncesi AB'nin daha düşük olması aynı zamanda düşük DS ve TTL düzeyleri ile ilişkili olabilir. Benzer bir eğilim vitamin E uygulanan grupta da gözlenmektedir. Ancak vitamin E uygulanan grupta DS, TTL ve AB değerleri daha yüksek olup AB düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı değildir. Propolis grubunda ise DS ve TTL değerlerinin vitamin E grubuna göre daha düşük olması, AB basıncının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmesine yol açmış olabilir. Çalışmamızda bunu doğrudan gösterebilecek bir inceleme yapılmamış olmasına karşın azalmış NTL/DS oranının yavaş koroner akımla ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir (21). Ayrıca literatürde tiyol-disülfid düzeyleri ile koroner arter patolojileri arasında ilişki bildiren yayınlar mevcuttur. Kundi ve ark. azalmış NTL ve NTL/DS oranının, yaygın koroner ateroskleroz varlığı ile ilişki olduğunu göstermişlerdir (18). Kundi ve ark. bir diğer çalışmalarında akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda NTL, TTL ve DS düzeylerini düşük, DS/NTL ve DS/TTL düzeylerini yüksek bulmuşlardır (19). Altıparmak ve ark. düşük NTL düzeylerinin koroner arter hastalığı varlığı ve ciddiyetiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (20). Sivri ve ark. non-ST yükselmeli miyokard infarktüsü geçiren hastaların NTL, TTL ve NTL/TTL düzeylerini düşük, DS/NTL ve DS/TTL düzeylerini yüksek bulmuşlardır (22). Kaman ve ark. Kawasaki hastalığı bulunanlarda NTL ve TTL düzeylerinin düşük, DS seviyesinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (23). Kızıltunç ve ark. düşük NTL ve yüksek DS seviyeleri ile koroner arter etkazisinin ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (24). Görüleceği üzere birçok koroner arter patolojisi NTL düzeyinin düşmesi ve DS seviyesinin yükselmesiyle yakından ilişkilidir. Tiyol-disülfid



homeostazının tiyol yönüne kayması, koroner arter yatağının sağlığının korunması açısından önemlidir. Propolis kullanımı TTL ve DS düzeylerini düşürmek suretiyle koroner arterler üzerine olumlu etkiler gösterebilir. Tiyol-disülfid homeostazi ve koroner yatak direnci arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her ne kadar iskemi öncesi AB propolis grubunda anlamlı düşük ölçülmüş olsa da iskemi sonrası AB tüm gruplarda anlamlı yükselmiştir (90,37±38,39 mmHg vs 120,94±41,87 mmHg, p <0,001). Bu durum iskeminin yol açtığı endotel hasarı ve disfonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir. Diğer gruplarda olduğu gibi propolis verilen sıçanlarda da AB iskemi sonrasında yükselmiştir. Propolisin koroner direnç üzerine olan muhtemel olumlu etkisi iskemi sonrası döneme yansımamıştır. Propolis yukarıda bahsedilen olumlu koroner arter etkilerine sahip olsa da koroner arter endotelini iskemiye karşı yeterince koruyamamış görünmektedir. Propolis verilen grupta iskemi sonrası SVSSB ve SVTB'nin kontrol ve sham gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu iskemi sonrası sol ventrikül sistolik fonksiyonunun propolis verilen grupta daha iyi olduğunu göstermektedir. Ancak iskemi öncesi ve sonrası miyokardiyal enzim seviyeleri tüm gruplarda benzerdir. Sadece iskemi sonrası CK-MB düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılığa yakın (p: 0,054) bir fark tespit edilmiş ve anlamlı olmamakla birlikte propolis grubunda iskemi sonrası CK-MB'nin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum propolis verilenlerde iskemik hasara bağlı sol ventrikül disfonksiyonunun daha az oluştuğunu destekler. İskemi öncesi AB düşüklüğünü açıklamak amacıyla öne sürülen düşük koroner yatak direnci varlığı, iskemi öncesinde koroner perfüzyonun daha iyi olmasına yol açarak miyokardı iskemiye karşı korumuş olabilir. Korelasyon analizinde tüm sıçanlarda iskemi öncesi AB ile iskemi sonrası SVSSB ve SVTB arasında anlamlı negatif; iskemi sonrası CK ve CK-MB arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 3). Bu veriler AB'nda düşüğe yol açan faktörlerin miyokard hasarını azalttığı ve ventrikül fonksiyonunu koruduğunu desteklemektedir. Tiyol-disülfid dengesi ile iskemi sonrası sol ventrikül basınçları (SVSSB ve SVTB) ve miyokard enzimleri arasındaki anlamlı ilişki; yüksek NTL ve NTL/TTL ile düşük TTL, DS, DS/NTL ve DS/TTL düzeylerinin ventrikülü iskemiye karşı

koruduğunu göstermektedir. Tiyol-disülfid dengesinin tiyol yönüne kaymasıyla ilişkili bu olumlu etkiler, koroner direncin düşüp koroner perfüzyonun artması olasılığı yanında doğrudan miyokard üzerine olan bir koruyucu etkiyle de bağlantılı olabilir. Ancak bundan ağırlıklı olarak hangi mekanizmanın sorumlu olduğunu söylemek zordur. Açık olan tiyol yönüne kaymış tiyol-disülfid homeostazi, iskemi öncesi AB ve iskemi sonrası sol ventrikül fonksiyonları arasında bir ilişkinin varlığıdır. Propolisin tiyoller üzerine yaptığı olumlu etki bu durumdan sorumlu görünmektedir. Antioksidan kapasiteyi artırma ve oksidatif stresi azaltma performansı vitamin E'ye kıyasla daha kötü olan propolis, tiyol-disülfid homeostazını vitamin E'ye göre daha güçlü etkileyerek vitamin E'nin sağlayamadığı bir fayda sağlamıştır. Ancak her ikisi de iskemik koşullarda miyokard enzimlerini anlamlı düzeyde azaltacak etkinliğe sahip değildir.

Çalışmanın kısıtlılığı, Langendorff düzeneğine asıldığında izole edilmiş sıçan kalplerinin kanla perfüze edilememesidir. Kristalloid bir sıvı olan KH solüsyonunun oksijen taşıyabilme kapasitesi kana oranla düşük olduğundan I/R süreçlerini olumsuz etkilemiş olabilir. Ayrıca ortamda kan yokluğu oksidan-antioksidan sistemin etkileşiminde ve etkinliğinde değişimlere yol açmış olabilir. Bir diğer kısıtlılık bütçe kaynaklarındaki yetersizlik nedeniyle kalp örneklerinde histolojik inceleme yapılamamış olmasıdır.

## SONUÇ

Tiyol-disülfid homeostazının tiyol yönüne kayması kardiyoplejik arreste bağlı iskemide daha az miyokard hasarı ve daha iyi sol ventrikül fonksiyonuyla ile ilişkiliyken DS yönüne kayması aksi yönde etki gösterir. Oral propolis kullanımı daha az DS üretimine ve daha düşük AB'na yol açar. Bu durum koroner direncin düşüşü ile ilişkili olabilir ve koroner perfüzyonu artırıp iskemi sonrası ventrikül fonksiyonlarını koruyabilir. Propolis DS üretimini azaltmakla birlikte miyokardın antioksidan kapasitesini arttırmaz ve kardiyoplejik arrest esnasında oluşan akut iskemide miyokardiyal hasarın azaltılmasına belirgin bir katkı sağlamaz. Propolis kullanımının ve tiyol-disülfid homeostazının damar direnci üzerine olan etkilerinin ortaya konması için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Tasdik ve Teşekkür

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2019-3026 proje numarası ile desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Bugger H, Pfeil K. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(7):165768.
2. Zweier JL, Talukder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2006;70(2):181-90.
3. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9-19.
4. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem*. 1993;215(2):213-9.
5. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Alvarez JA. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci*. 2008;73(9):R117-24.
6. Bahuron T, Soobrattee MA, Luximon-Ramma V, Aruoma OI. Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease. *Internet Journal of Medical Update*. 2006;1(2): 25-41.
7. Huang S, Zhang CP, Wang K, Li GQ, Hu FL. Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*. 2014;19(12):19610-32.
8. Kurek-Górecka A, Rzepecka-Stojko A, Górecki M, Stojko J, Sosada M, Swierczek-Zieba G. Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*. 2013;19(1):78-101.
9. Ciumărnean L, Milaciu MV, Runcan O, Vesa ŞC, Răchişan AL, Negrean V, et al. The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. *Molecules*. 2020;25(18):4320.
10. Huang SS, Liu SM, Lin SM, Liao PH, Lin RH, Chen YC, et al. Antiarrhythmic effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Clin Biochem*. 2005;38(10):943-7.
11. Ozer MK, Parlakpınar H, Acet A. Reduction of ischemia-reperfusion induced myocardial infarct size in rats by caffeic acid phenethyl ester (CAPE). *Clin Biochem*. 2004;37(8):702-5.
12. Braik A, Lahouel M, Merabet R, Djebar MR, Morin D. Myocardial protection by propolis during prolonged hypothermic preservation. *Cryobiology*. 2019;88:29-37.
13. Sun F, Hayami S, Haruna S, Ogiri Y, Tanaka K, Yamada Y, et al. In vivo antioxidative activity of propolis evaluated by the interaction with vitamins C and E and the level of lipid hydroperoxides in rats. *J Agric Food Chem*. 2000;48(5):1462-5.
14. Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother Res*. 2001;15(7):561-71.
15. Erel O, Erdogan S. Thiol-disulfide homeostasis: An integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci*. 2020; 50:1728-38.
16. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem*. 2013;288(37):26489-96.
17. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Neselioglu S, Deniz O, Erel O. A novel oxidative stress marker in migraine patients: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Neurol Sci*. 2016;37(8):1311-7. Erratum in: *Neurol Sci*. 2016;37(8):1381.
18. Kundi H, Erel Ö, Balun A, Çiçekçiöglü H, Cetin M, Kiziltunç E, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scand Cardiovasc J*. 2015;49(2):95-100.
19. Kundi H, Ates I, Kiziltunç E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015;33(11):1567-71.
20. Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol*. 2016;74(11):1346-53.
21. Kundi H, Gok M, Cetin M, Kiziltunç E, Topcuoglu C, Neşeliöglü S, et al. Association of thiol disulfide homeostasis with slow coronary flow. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(4):213-7.
22. Sivri S, Kasapkara HA, Polat M, Alsancak Y, Durmaz T, Erel Ö, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis and its prognostic value in patients with non-ST elevation-acute coronary syndromes. *Kardiol Pol*. 2018;76(2):426-32.
23. Kaman A, Aydın Teke T, Gayretli Aydın ZG, Karacan Küçükali G, Neşeliöglü S, Erel Ö, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis and pathogenesis of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2019;61(9):913-8.
24. Kiziltunç E, Gök M, Kundi H, Çetin M, Topçuoğlu C, Gülkan B, et al. Plasma thiols and thiol-disulfide homeostasis in patients with isolated coronary artery ectasia. *Atherosclerosis*. 2016;253:209-13.

# A LOOK AT THYROID FUNCTIONS AS A PREDICTOR ON PROGNOSIS OF CRITICALLY ILL PATIENTS IN INTENSIVE CARE UNITS FROM THE PERSPECTIVE OF COVID-19

## Yoğun Bakım Ünitesindeki Kritik Hastaların Prognozunun Belirleyicisi Olarak Tiroid Fonksiyonlarına Covid-19 Perspektifinden Bir Bakış

Murat TÜMER<sup>1</sup>, Nihal Deniz BULUT YÜKSEL<sup>2</sup>, Banu KILIÇASLAN<sup>3</sup>, Seda Banu AKINCI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>VKV Amerikan Hospital,  
Department of Anesthesiology and  
Reanimation,  
İstanbul,  
Türkiye.

<sup>2</sup>Department of Intensive Care,  
Mersin State Hospital,  
Mersin,  
Türkiye.

<sup>3</sup>Hacettepe University,  
Faculty of Medicine,  
Department of Anesthesiology and  
Reanimation,  
Ankara,  
Türkiye.

Murat TÜMER, Dr.  
(0000-0001-9132-9992)  
Nihal Deniz BULUT YÜKSEL, Dr.  
(0000-0002-3517-3919)  
Banu KILIÇASLAN, Prof. Dr.  
(0000-0003-3295-9999)  
Seda Banu AKINCI, Prof. Dr.  
(0000-0002-8538-6955)

**İletişim:**  
Dr. Murat TÜMER  
VKV Amerikan Hastanesi, Dept. of  
Anesthesiology and Intensive Care,  
İstanbul-Türkiye

**Geliş tarihi/Received:**  
**Kabul tarihi/Accepted:**  
**DOI:** 10.16919/bozoktip.1416323

Bozok Tıp Derg 2024;14(1):113-119  
Bozok Med J 2024;14(1):113-119

### ABSTRACT

**Objective:** Thyroid gland can be affected both by cytokine storm and through angiotensin-converting enzyme 2 receptors. A worse prognosis has been described in patients with low ft3 levels. The aim of this study is to evaluate the prognostic significance of thyroid function during COVID-ICU hospitalization.

**Material and Methods:** After ethical approval, 100 COVID-19 patients followed in the ICU between March 2020 and April 2021 was admitted to study. Patients with previous thyroid disease were excluded from study. Free triiodothyronine (ft3), free thyroxine (ft4), and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels at ICU admission were evaluated. Clinical, demographic, laboratory, treatment, and outcome data were obtained from the patient's electronic hospital records. Mann Whitney U, Spearman correlation, binary logistic, and linear regression tests were used for statistical analysis.

**Results:** TSH was in 31 patients, ft3 was in 37 patients, and ft4 was in 54 patients, which were outside the normal ranges. ft3 were lower in non-survivors than the survivors (p=0.036). However, the ft3 level was not the independent factor for mortality rate in linear regression analysis (p=0.652). APACHE II and procalcitonin levels as independent predictors of mortality (p=0.017). ft3 remained an independent factor for the length of ICU stay (p=0.024) and the length of hospital stay (p=0.031).

**Conclusion:** ft3 is a prognostic indicator that can predict hospital and ICU length of stay in critically ill patients with Covid-19. In the future, a broader panel of validated biochemical markers, including ft3 levels, may become a simple tool for stratified management of patients with severe COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; Thyroid Function Tests, Intensive Care Unit; Critical Illness

### ÖZET

**Amaç:** Tiroid bezi hem sitokin fırtınası hem de anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 reseptörleri aracılığıyla etkilenebilir. Düşük ft3 seviyelerine sahip hastalarda kötü bir prognoz tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, hastaların COVID-YBÜ yatışı sırasında tiroid fonksiyonunun prognostik önemini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Etik onayın ardından, Mart 2020 ile Nisan 2021 arasında YBU'da takip edilen 100 COVID-19 hastası çalışmaya alındı. Bilinen tiroid hastalığı olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. YBÜ'ne kabulde serbest triiodotironin (ft3), serbest tiroksin (ft4) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) seviyeleri değerlendirildi. Klinik, demografik, laboratuvar, ve tedavi verileri elektronik hastane kayıtlarından elde edildi. İstatistiksel analiz için Mann Whitney U, Spearman korelasyon, ikili lojistik ve lineer regresyon testleri kullanıldı.

**Bulgular:** TSH 31 hastada, ft3 37 hastada ve ft4 54 hastada normal aralıkların dışında bulunuyordu. ft3 hayatta kalmayanlarda hayatta kalanlara göre daha düşüktü (p=0,036). Ancak, ft3 seviyesi, lineer regresyon analizinde mortalite oranı için bağımsız bir faktör değildi (p=0,652). APACHE II ve prokalsitonin seviyeleri mortalite için bağımsız prediktörler olarak saptandı (p=0,017). ft3, YBÜ kalış süresi (p=0,024) ve hastane kalış süresi (p=0,031) için bağımsız bir faktör olarak kaldı.

**Sonuç:** ft3, Covid-19'lu kritik hastalarda hastane ve YBÜ kalış süresini öngörebilen prognostik bir göstergedir. Gelecekte, ft3 seviyelerini içeren biyokimyasal belirteçlerin daha geniş bir paneli, şiddetli COVID-19 hastalarının tabalalı yönetimi için basit bir araç haline gelebilir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; Tiroid Fonksiyon Testleri; Yoğun Bakım Ünitesi; Kritik Hastalık

## INTRODUCTION

The effect of COVID-19 on the thyroid gland is little known. It has been demonstrated in various publications that Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) and Transmembrane Protease Serine-2 (TMPRSS2), which are known to be key sites for COVID-19 during entry into the body, are highly expressed in the thyroid gland and are also more abundant in the lungs (1, 2). Data obtained during the previous coronavirus pandemic caused by SARS-related coronavirus, a member of the corona viridae family, have shown that SARS-CoV can damage thyroid cells and reduce the number of thyroid-stimulating hormone (TSH)-positive cells in the pituitary (3, 4). This result suggests that thyroid dysfunction may be a comorbidity in COVID-19 patients.

It is also a known fact that low triiodothyronine (T3) levels, also known as non-thyroid disease syndrome (NTI), also known as euthyroid patient syndrome, can be observed in critically ill patients (4). Therefore, several studies have attempted to assess the role of thyroid function in predicting the outcomes of COVID-19 in patients. Building on this conclusion, low free T3 (fT3) levels has been associated with multiple adverse events such as clinical lability, increased oxygen demand and prolonged hospital stay etc. in many studies, suggesting that low fT3 may have prognostic significance (4,5). However, there are few studies on whether fT3 has an independent prognostic value, especially in deaths due to COVID-19, and perhaps the possibility of it being a new predictor (5).

In this retrospective study, we aimed to describe changes in thyroid hormone levels, especially low fT3, which are considered to have prognostic value in patients hospitalized with COVID-19. We also investigated whether thyroid dysfunction was associated with mortality in COVID-19.

## MATERIAL AND METHOD

This observational cohort study was approved by the Hacettepe University Ethics Committee of Non-Interventional Clinical Research (Approval Number: GO 21/617, Date: 04/05/2021). All patients 18 years or older admitted to Hacettepe University, Faculty of Medicine, Anesthesia Intensive Care Unit with a clinical suspicion of COVID-19 between March 01, 2020, and

May 01, 2021, were included in this observational, retrospectively screening cohort study. Those who had positive COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) tests, had thyroid hormone tests at ICU admission, had no history of thyroid disease, and did not use any medication (like glucocorticoids, dopamine agonists, somatostatin analogs) that would affect thyroid functions were included in the study.

Patients presenting with positive COVID-19 underwent a standard set of blood tests, including complete blood count, renal and liver function, albumin, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, cortisol, and thyroid function. Clinical, demographic, laboratory, treatment, and outcome data were obtained from the patient's electronic hospital records. Preselected demographics and comorbidities of interest (age, sex, history of diabetes, hypertension, chronic kidney disease, cardiovascular disease, endocrine disease, current diagnosis of cancer, obstructive or restrictive pulmonary disease including asthma and chronic obstructive pulmonary disease) were recorded.

A COVID-19 diagnosis was a real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction confirmation of infection from a nasopharyngeal swab. Free triiodothyronine (fT3, reference range: 3.8-6 pmol/L), free thyroxine (fT4, reference range: 7.86-14.41 pmol/L), and thyroid-stimulating hormone (TSH, reference range: 0.38-5.33 uIU/mL) levels were evaluated at admission. All data were obtained, independently recorded, and cross-checked by two physicians up to May 01, 2020.

Statistical analysis was performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23 (SPSS, Inc., Chicago, IL). The values that were normally distributed were presented as mean  $\pm$  standard deviation. Ordinal data were expressed as median (min-max). Categorical data were shown as the number of cases and percentages. To compare the data in two groups, the chi-square and Mann-Whitney U tests were used as statistical methods, where applicable. The Spearman correlation test was used to test whether there is a relationship between the data. Binary logistic and linear regression tests were used for independent predictor analysis. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 166 moderate-to-critical patients with COVID-19 (with positive PCR tests on admission) between March 2020 and April 2021 were included in this study. Twenty-three patients were excluded because of thyroid disease or using drugs that may cause thyroid dysfunction (28 patients), and 15 patients whose thyroid function tests were not performed at the time of admission to the ICU. Eventually, 100 patients (35 female, 65 male) with COVID-19, including 57 survivors and 43 non-survivors, were enrolled in the final analysis.

More than half of the patients were admitted to the ICU from the emergency department (54 cases -data was not shown). The most common indication for admission was respiratory failure (74 cases), and comorbidities were hypertension (49 cases), diabetes (21 cases), cardiac disease (25 cases), chronic pulmonary disease (26 cases), and malignancies (21 cases). The 43 deaths of median (IQR) age was 73 (19-89) years, and 31 (47.7%) of them were men. The non-survivors were older (73 (19-89);  $p=0.002$ ) and had a higher proportion of preexisting cardiac disease, diabetes, and malignancies ( $p>0.05$ ) and also higher APACHE II (18 (8-36);  $p<0.0001$ ) score than survivors. Respiratory rate ( $p>0.05$ ) was higher and the peripheral oxygen saturation ( $p>0.05$ ) was lower in the non-survivors. Laboratory testing showed that the non-survivors had a lower lymphocyte count ( $p: 0.053$ ), higher levels of C reactive protein (CRP) ( $p: 0.001$ ), procalcitonin ( $p < 0.0001$ ) and cortisol ( $p: 0.058$ ) (Table 1).

The most used antiviral agent in the treatment was favipiravir (86 cases). Forty-two patients had steroid therapy before admission to ICU. During follow-up in ICU, 80 patients had low doses of steroid therapy (less than 7.5 mg/day), and 12 patients had high doses of steroid therapy (more than 40 mg/day) (Table 1).

Fifty-five patients need mechanical ventilation (MV) therapy. Of these patients, 69% (38 cases) were survivor and 31% (17 cases) were non-survivor ( $p < 0.0001$ ). The median length of MV was 11 (1-78) days. The median length of ICU stay was 11 (1-98) days, and the total hospitalization time was 16 (2-108) days.

Considering the thyroid function tests of the patients, TSH was in 31 patients, ft3 was in 37 patients, and ft4 was in 54 patients, which were outside the normal

ranges (Table 2). Thyroid function parameters were similar according to TSH serum levels (0.65 (0.1-16.7) vs. 0.6 (0.02-6.54)  $\mu\text{IU/mL}$ ,  $p=0.751$ ) between the survivors and non-survivors. In addition, ft4 levels were not significantly different between the two groups (14.6 (6.2-29.3) vs. 15.6 (8.4-45.2)  $\text{pmol/L}$ ,  $p=0.679$ ) (Table 1). However, ft3 levels were significantly lower in non-survivors than in the survivors (3.8 (1.98-5.55) vs. 3.4 (2.2-5.7)  $\text{pmol/L}$ ,  $p=0.036$ ) (Table 1).

Concordantly, a low ft3 state (defined as ft3 < 3.1  $\text{pmol/L}$ ) accounted for a higher proportion in the non-survivors than in the survivors (72.7% vs. 11.2%,  $p= .001$ ). The mortality rate was 43%. There was a statistically significant relationship between ft3 levels ( $t(61)= 2.14$ ,  $p=0.036$ ) and mortality rate. However, the ft3 level was not the independent factor for mortality rate in linear regression analysis ( $B=0.444$ ,  $\beta= -0.019$ ,  $p=0.652$ ) (Table 3). The ICU 28-day mortality rate was 34%. There was no significant relationship between the thyroid hormone levels and ICU 28-day mortality. Although there was a statistically significant relationship between mortality and advanced age, APACHE II scores, CRP and procalcitonin levels ( $p= 0,001$ ;  $p=0.0001$ ;  $p=0,001$ ,  $p=0.0001$ ), linear regression analysis revealed only APACHE II and procalcitonin levels as independent predictors of mortality ( $B=0.349$ ,  $\beta=0.505$ ,  $p=0.004$  and  $B=2.142$ ,  $\beta=0.038$ ,  $p=0.017$ ) (Table 3).

The median length of ICU stay was 11 (1-98) days. There was a weak correlation between the ft3 level and the length of ICU stay ( $r=-0.245$ ,  $p=0.053$ ) (Table 3). When CRP, procalcitonin, age, APACHE II, and T3 levels were entered as independent variables into linear logistic regression analysis of the length of ICU stay as the dependent variable, the ft3 level remained an independent factor for the length of ICU stay ( $B= -6.147$ ,  $\beta= -0.293$ ,  $p=0.024$ ). The median length of hospital stay was 16 (2-108) days. A statistically significant but low rate correlations were found between the ft3 level and the length of hospital stay ( $r=-0.283$ ,  $p=0.024$ ). When the T3 level and the APACHE II scores were entered as independent variables into linear logistic regression analysis of the length of hospital stay as the dependent variable, the T3 level remained the only statistically significant independent variable. Linear regression analysis revealed ft3 level

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics in patients with COVID-19

Characteristics	Total (n = 100)	Survivor (n = 57)	Non-survivor (n = 43)	P-value
Age (years)	67 (19 - 95)	59 (21-95)	73 (19-89)	<b>0.002*</b>
Gender, n (%)				
Male	65 %	34 (52%)	31 (48%)	0.212
Female	35 %	23 (66%)	12 (34%)	
BMI, median (IQR)	26.2 (15.6-39.1)	26.4 (19.5-38.1)	24.8 (15.6-39.1)	0.506
Comorbidities, n (%)				
Hypertension	49 %	25 (51%)	24 (49%)	0.313
Diabetes	21 %	8 (38%)	13 (62%)	0.081
Cardiac disease	25 %	10 (40%)	15 (60%)	0.063
Chronic pulmonary disease	26 %	13 (50%)	13 (50%)	0.491
Renal Disease	6 %	2 (33%)	4 (67%)	0.398
Hepatic Disease	2 %	1 (50%)	1 (50%)	1.000
Neurologic Disorders	16 %	7 (44%)	9 (56%)	0.279
Malignancy	21 %	10 (48%)	11 (52%)	0.458
APACHE II, median (IQR)	13 (3-36)	11 (3-25)	18 (8-36)	<b>&lt;0.001*</b>
ICU admission indications, n (%)				
Respiratory failure	74 %	41 (55 %)	33 (45 %)	0.546
Neurologic	11 %	8 (73 %)	3 (27 %)	
Gastroenterological	3 %	2 (67 %)	1 (33 %)	
Postoperative	4 %	3 (75 %)	1 (25 %)	
Others	8 %	3 (38 %)	5 (63 %)	
Laboratory findings				
Lymphocyte count (x10 <sup>9</sup> /L), median (IQR)	0.64 (0.12-12.5)	0.7 (0.12-12.5)	0.6 (0.13-1.6)	0.053
CRP, median (IQR), mg/L	10.1 (0.34-56.6)	8.6 (0.46-37)	13.8 (0.34-56.5)	<b>0.001*</b>
Cortisol, median (IQR),	17.5 (1.8-133.4)	12 (1.82-65)	19.7 (2.15-133)	0.058
Procalcitonin, median (IQR), mcg/L	0.23 (0.02-90)	0.1 (0.02-90)	0.93 (0.05-64.8)	<b>&lt;0.001*</b>
Respiratory rate, median (IQR), b.p.m	28 (15-48)	18 (18-47)	30 (15-48)	0.334
Peripheral oxygen saturation, median (IQR), %	93 (62-100)	94 (72-100)	92 (62-100)	0.139
Heart rate, median (IQR), b.p.m	91 (35-160)	90 (58-136)	99 (35-160)	<b>0.015*</b>
Thyroid function, median (IQR)				
TSH (µIU/mL)	0.6 (0.02-16.7)	0.65 (0.1-16.7)	0.6 (0.02-6.54)	0.617
FT3 (pmol/L)	3.6 (1.98-5.7)	3.8 (1.98-5.55)	3.4 (2.2-5.7)	<b>0.036*</b>
FT4 (pmol/L)	14.8 (6.22-45.25)	14.6 (6.2-29.3)	15.6 (8.4-45.2)	0.262
FT3/FT4 ratio	0.22 (0.06-0.77)	0.24 (0.12-0.77)	0.2 (0.06-0.39)	<b>0.035*</b>
Steroid therapy, (n %)				
Low dose (7.5 mg/day)	80 %	42 (52.5 %)	38 (47.5 %)	0.081
High dose (40 mg/day)	12 %	7 (58 %)	5 (41.6 %)	1.000
Other medical therapies, (n %)				
Favipiravir	86 %	55.8 %	44.1 %	0.633
Remdesivir	6 %	16.7 %	83 %	0.233
Hydroxychloroquine	2 %	50 %	50 %	0.1
Azithromycin	2 %	100 %	-	0.505
Convalescent Plasma	12 %	41.7 %	58.3 %	0.353
Tocilizumab	5 %	20 %	80 %	0.162
Anakinra	1 %	100 %	-	0.430
Mechanical ventilation, (n %)	55 %	38 (69 %)	17 (31%)	<b>&lt;0.001*</b>
Duration of mechanical ventilation, median (IQR), day	11 (1-78)	6 (1-78)	12 (1-48)	0.401
Length of ICU stay, median (IQR), day	11 (1-98)	9 (1-98)	13 (1-61)	0.052
Hospitalization time, median (IQR), day	16 (2-108)	15 (4-108)	17 (2-95)	0.689

**Table 1 Explanation:** Data are expressed as median (interquartile range), or n (%), as appropriate. P-value was calculated for the comparison between survivors and non-survivors (\*p < 0.05) Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; ICU: Intensive Care Unit; FT3: free triiodothyronine (reference range: 3.8-6 pmol/L); FT4: free thyroxine (reference range: 7.86-14.41 pmol/L); TSH: thyroid-stimulating hormone (reference range: 0.38-5.33 uIU/mL), CRP: C reactive protein. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

**Table 2.** Thyroid hormone levels of patients.

	ft3 (n)	ft4 (n)	TSH (n)
Normal Levels	24 (% 39)	43 (% 44,3)	68 (% 67)
Low Levels	37 (% 61)	1	29 (% 29)
High Levels	0	53 (% 51,41)	2

**ft3:** free triiodothyronine (reference range: 3.8-6 pmol/L), **ft4:** free thyroxine (reference range: 7.86-14.41 pmol/L), **TSH:** thyroid-stimulating hormone (reference range: 0.38-5.33 uIU/mL)

**Table 3.** Independent predictor analysis for mortality, length of the hospital and ICU stay.

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		t	P value	Correlation Coefficient (rho)	P value
	B	Std. Error	Beta					
<b>Dependent Variable: Length of the Hospital Stay</b>								
(Constant)	64,142	21,002			3,054	0,004		
ft3 (pmol/L)	-7,227	3,265	-0,281		-2,214	0,031**	-0,284	0,024'
Age (years)	-0,162	0,201	-0,130		-0,806	0,424	0,185	0,065
APACHE II	-0,05	0,476	-0,017		-0,105	0,917	0,207	0,05
CRP (mg/L)	0,097	0,373	0,038		0,261	0,795	0,149	0,14
Procalcitonin (mcg/L)	-0,080	0,206	-0,052		-0,389	0,699	0,138	0,172
<b>Dependent Variable: Length of the ICU stay</b>								
(Constant)	33,805	17,137			1,973	0,054		
ft3 (pmol/L)	-6,147	2,653	-0,293		-2,317	0,024**	-0,245	0,053
Age (years)	0,092	0,164	0,090		0,558	0,579	0,262	0,009'
APACHE II	-0,212	0,388	-0,089		-0,545	0,588	0,303	0,004'
CRP (mg/L)	0,147	0,304	0,071		0,484	0,630	0,217	0,03'
Procalcitonin (mcg/L)	-0,107	0,168	-0,085		-0,638	0,526	0,290	0,003'
<b>Dependent Variable: Mortality</b>								
(Constant)	-7,696	2,521			-637	0,002		
ft3 (pmol/L)	0,444	0,986	-0,019		-0,129	0,652	-0,311	0,013'
Age (years)	0,048	0,041	0,135		1,040	0,243	0,318	0,001'
APACHE II	0,349	0,123	0,505		4,474	0,004**	0,468	< 0,0001'
CRP (mg/L)	-0,135	0,198	0,205		1,815	0,494	0,319	0,001'
Procalcitonin (mcg/L)	2,142	0,899	0,038		0,345	0,017**	0,587	< 0,0001'

\*p < 0.05: The Spearman correlation test was used to test whether there is a relationship between the data. \*\*p < 0.05: Binary logistic (mortality) and linear regression (Length of the Hospital and ICU stay) tests were used for independent predictor analysis. Abbreviations: ICU: Intensive Care Unit; FT3: free triiodothyronine, CRP: C reactive protein, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

as the independent predictor for the length of hospital stay ( $B = -7.227$ ,  $\beta = -0.281$ ,  $p = 0.031$ ) (Table 3).

## DISCUSSION

In this study, in which we wanted to show that thyroid function and especially low T3 levels play a predictive role in the prognosis of patients treated with Covid-19 in the intensive care unit, we found that low T3 levels are an independent variable in terms of ICU and hospital length of stay. However, APACHE II and procalcitonin levels were found to be significant predictors of mortality.

The effects of Covid-19 on endocrine systems have been of interest since the beginning of the pandemic. Euthyroid disease has been the most commonly diagnosed thyroid disease during Covid-19 (6). The prognostic importance of euthyroid sick disease in ICU patients was confirmed in a study, which aimed to show that low fT3 levels have an important predictive role in severe COVID-19 disease (7). This study concluded that intensive care unit (ICU) patients had a higher rate of euthyroid sick syndrome in non-survivors. In the study by Llamas et al. evaluating a sub-cohort with thyroid function available during hospitalization, low fT3 values were associated with a risk ratio (RR) of death of 8.07 (95%CI 2.87; 22.72) (8). However, the RR in this study was calculated from only three studies and these were calculated for a non-homogeneous sample (9-11). Nevertheless, the prognostic value of T3 levels has been confirmed by different statistical analyses and concluded to be more successful than other biochemical markers such as CRP levels. Looking at the literature in general, it is seen that the analysis of the studies mostly in non-mild infections or without critical stratification according to disease severity. The euthyroid sick disease diagnosis rate ranges from 5.9-8 % in non-critically ill patients to 16.5-100% in those with more severe disease (9,11-14). The disease severity of our patients was moderate to critical. In a study of 367 COVID-19 patients, Lui et al found that only 7.4% of patients had low T3, which was more likely to be associated with the mild form of COVID-19 (15). This study suggests that low T3 levels are rare in a mild-to-moderate population, while suggesting an association between low T3 levels and the risk of clinical deterioration, even without an increased risk of

death (15). In our study, low fT3 status (defined as  $fT3 < 3.1$  pmol/L) was more common in non-survivors than in survivors (72.7% vs. 11.2%).

The fact that studies were conducted in different geographical settings may also lead to differences in results. Among studies conducted in the East, there are several studies associated with low fT3 in COVID-19 populations (16-22). But in fact, most of the available European series show that thyrotoxicosis is more prominent, mostly in cases of severe infections or in critical settings (16, 18-21).

Regarding low T3 values, there are two Italian studies showing a high association with severe disease (16, 17). This study by Baldelli et al. (n = 84) reported a diagnosis rate of 43% and 78% in non-critical and critical patients, respectively (17). In our patients, there were no patients with high fT3 levels, while 61% (37 patients) had low fT3 levels. Another Italian study by Campri et al. confirmed the presence of low fT3 in 18 % of cases, but only half of these cases did not have ongoing intervention medications (e.g. corticosteroids) (17). Almost all of our patients were taking steroid-type medications.

In summary, the present results suggest that low fT3 levels are a reliable prognostic factor for length of hospital and ICU stay, given a large sample of COVID-19 patients in a critical setting. However, APACHE II and procalcitonin are still the most important prognostic factors for mortality. Since the majority of COVID-19 patients have mild or no symptoms at the onset of infection and an early radiologic examination may also be negative, a single early drop in fT3 levels may serve as an important warning for medium- to long-term prognosis (23,24).

Although the single center of the study is a disadvantage in terms of the number of patients, the clinical uniformity and standardization of the patient population makes our results meaningful.

When comparing literature studies, it should be kept in mind that different results may be obtained because the studies were conducted in different geographical regions and during different periods of COVID-19 waves. Retrospective design can be considered as a limitation of the study.



## CONCLUSION

In conclusion, our study particularly highlights the concept that low FT3 is a prognostic indicator that can predict hospital and ICU length of stay in critically ill patients with Covid-19. In the future, a broader panel of validated biochemical markers, including FT3 levels, may be able to select patients requiring specialized care at an earlier stage, thereby enabling a more rational use of medical resources.

## Acknowledgement

There is no conflict of interest between the authors. There is no funding for this study.

## KAYNAKLAR

1. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020; 21:1–13.
2. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9(1):45
3. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43 (8):1171–2.
4. Wei L, Sun S, Xu CH, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol.* 2007; 38(1): 95–102.
5. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2): e926–e935.
6. Lisco G, De Tullio A, Stragapede A, Solimando AG, Albanese F, Capobianco M, et al. COVID-19 and the endocrine system: a comprehensive review on the theme. *J Clin Med* 2021, 10(13):2920.
7. Llamas M, Garo ML, Giovanella L. Low free-T3 serum levels and prognosis of COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2021; 59(12): 1906–13
8. Campi I, Bulgarelli I, Dubini A, Perego GB, Tortorici E, Torlasco C, et al. The spectrum of thyroid function tests during hospitalization for SARS COV-2 infection. *Eur J Endocrinol* 2021; 184(5):699–709.
9. Gao W, Guo W, Guo Y, Shi M, Dong G, Wang G, et al. Thyroid hormone concentrations in severely or critically ill patients with COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(5):1031–40.
10. Schwarz Y, Percik R, Oberman B, Yaffe D, Zimlichman E, Tirosh A. Sick euthyroid syndrome on presentation of patients with COVID-19: a potential marker for disease severity. *Endocr Pract* 2021; 27 (2):101–9.
11. Lang S, Liu Y, Qu X, Lu R, Fu W, Zhang W, et al. Association between thyroid function and prognosis of COVID-19: a retrospective observational study. *Endocr Res* 2021; 170-7.
12. Güven M, Gültekin H. The prognostic impact of thyroid disorders on the clinical severity of COVID-19: Results of single centre pandemic hospital. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(6): e14129.
13. Zou R, Wu C, Zhang S, Wang G, Zhang Q, Yu B, et al. Euthyroid sick syndrome in patients with COVID-19. *Front Endocrinol* 2020; (Lausanne) 11:566439
14. Das L, Dutta P, Walia R, Mukherjee S, Suri V, Puri GD, et al. Spectrum of endocrine dysfunction and association with disease severity in patients with COVID-19: Insights from a cross-sectional, observational study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12:645787.
15. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Role of non-thyroidal illness syndrome in predicting adverse outcomes in COVID-19 patients predominantly of mild-to-moderate severity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 95(3): 469-77.
16. Baldelli R, Nicastrì E, Petrosillo N, Marchioni L, Gubbio A, Sperduti I, et al. Thyroid dysfunction in COVID-19 patients. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44:2735–9.
17. Campi I, Bulgarelli I, Dubini A, Perego GB, Tortorici E, Torlasco C, et al. The spectrum of thyroid function tests during hospitalization for SARS COV-2 infection. *Eur J Endocrinol* 2021; 184(5): 699–709.
18. Müller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(9):739–41.
19. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYR- COV study. *Eur J Endocrinol* 2020; 183(4):381–7.
20. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G, et al. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(10):dgaa537.
21. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS- COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)* 2021; 20(1): 219–21.
22. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest* 2020; 43(8):1171–2.
23. Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol* 2020; 75(5):323–5.
24. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev* 2011; 32(5):670–93.

# KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ ve COVID-19 KOENFEKSİYONU

## Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and COVID-19 Coinfection

Mehmet Samet DEMİREL<sup>1</sup>, Ayşe ERBAY<sup>1</sup>, Elif ÇİFTÇİ<sup>1</sup>, Nuriye YALÇIN ÇOLAK<sup>1</sup>, Şebnem EREN GÖK<sup>1</sup>

### ÖZET

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) virüsü Bunyavirales ailesinden Bunyavirus genusuna ait bir Nairovirüstür. KKKA Türkiye'nin orta, kuzey ve doğu bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. İnsanlara Hyalomma cinsi keneler veya enfekte insan veya hayvanların kanları ile direk temas ile bulaşır. SARS-CoV-2 zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür ve β koronavirüsler içerisinde sınıflandırılmaktadır. Halsizlik, bacaklarda, dizlerde ve diğer eklemlerde ağrı, baş ağrısı, yürüme güçlüğü ve ateş şikayeti olan 46 yaşındaki erkek hastaya KKKA ve COVID-19 koenfeksiyonu tanısı konulmuştur. KKKA ve COVID-19 koenfeksiyonu nadir görülen bir durumdur. KKKA hastalığının endemik seyrettiği bölgelerde klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları COVID-19 ile benzerlik gösterebilir ve bu iki hastalık birbiri ile karışabileceği gibi koenfeksiyon olarak da görülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), COVID-19, Koenfeksiyon

### ABSTRACT

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus is a Nairovirus belonging to the Bunyavirus genus of the Bunyavirales family. CCHF is endemic in the central, northern and eastern regions of Turkey. It is transmitted to humans by direct contact with Hyalomma ticks or the blood of infected humans or animals. SARS-CoV-2 is an enveloped, single-stranded RNA virus and is classified into β coronaviruses. A 46-year-old male patient with complaints of weakness, pain in the legs, knees and other joints, headache, difficulty in walking and fever was diagnosed with CCHF and COVID-19 coinfection. CCHF and COVID-19 coinfection is a rare condition. In regions where CCHF disease is endemic, clinical, laboratory and imaging findings may be similar to COVID-19, and these two diseases can be confused with each other or can be seen as coinfection.

**Keywords:** Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF), COVID-19, Coinfection

### GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) virüsü Bunyavirales ailesinden Bunyavirus genusuna ait bir Nairovirüstür. KKKA Türkiye'nin orta, kuzey ve doğu bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. İnsanlara Hyalomma cinsi keneler veya enfekte insan veya hayvanların kanları ile direk temas ile bulaşır. İnkübasyon periyodunu takiben ateş, baş ağrısı, iştahsızlık ve miyalji görülür, bu bulgulara bulantı, kusma ve ishal de eşlik edebilir (1, 2). Erken dönemde hastalığın tanısı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile virüs RNA'sının saptanması ile konulur (1).

Şiddetli akut solunum sendromu-korona virüs-2 (SARS-CoV-2) zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür ve β koronavirüsler içerisinde sınıflandırılmaktadır (3). COVID-19, Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küresel bir salgın olarak ilan edilmiştir. COVID-19'un en yaygın klinik belirtileri ateş ve kuru öksürük, yorgunluk, balgam ve nefes darlığıdır (4,5). Hastalarda baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, miyalji, halsizlik, baş dönmesi, bilinç bozukluğu, koku ve tat alma duyusunda kaybolma gibi bulgular da görülebilir (4-6). Tanı için tercih edilen test yöntemi PCR yöntemi ile virüs RNA'sının saptanmasıdır (7).

Kliniğimizde takip ettiğimiz bir Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ve COVID-19 koenfeksiyonu olgusu, özellikle KKKA hastalığının endemik seyrettiği bölgelerde klinik bulguların COVID-19 ile benzerlik gösterebileceğini ve birden fazla enfeksiyon etkeninin aynı anda bulunabileceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur (Hastadan onam alınmıştır).

<sup>1</sup>Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Yozgat,  
Türkiye.

Mehmet Samet DEMİREL, Dr. Arş. Gör.  
(0000-0002-7664-5193)  
Ayşe ERBAY, Prof. Dr.  
(0000-0001-8882-4124)  
Elif ÇİFTÇİ, Dr. Arş. Gör.  
(0000-0001-9222-9045)  
Nuriye YALÇIN ÇOLAK, Uzm. Dr.  
(0000-0003-3569-8165)  
Şebnem EREN GÖK, Prof. Dr.  
(0000-0002-0549-6530)

### İletişim:

Prof. Dr. Ayşe ERBAY  
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat,  
Türkiye

**Geliş tarihi/Received:** 25.06.2023  
**Kabul tarihi/Accepted:** 19.04.2024  
**DOI:** 10.16919/bozoktip.1319838

Bozok Tıp Derg 2024;14(2):120-123  
Bozok Med J 2024;14(2):120-123

## OLGU SUNUMU

46 yaşında erkek hasta, Yozgat/Sarıkaya'da çiftçilik yapmakta, 2 gün önce başlayan halsizlik, bacaklarda, dizlerde ve diğer eklemlerde ağrı, baş ağrısı, yürüme güçlüğü ve ateş şikayetleri ile acil servise başvurmuş. Hasta COVID-19 olası vaka tanımına uyduğu için COVID-19 PCR gönderilmiş ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmiş. Çekilen toraks BT'de sağ akciğer orta lobda buzlu cam şeklinde tek taraflı tutulum saptanması üzerine COVID-19 ön tanısı ile hastanemize sevk edildi. Hastanın yatışı sırasında ateş, miyalji, terleme, baş ağrısı şikayetleri mevcuttu. Genel durumu orta-iyi, bilinci açık oryante ve koopereydi. Fizik muayenede ateş:36,8°C nabız:63/dakika, kan basıncı:130/80 mmHg. idi. Hastanın orafarengeal, göz, baş-boyun, kalp ve dolaşım, solunum, batın, sinir sistemi değerlendirmelerinde patolojik bir muayene bulgusuna rastlanmadı, sağ skrotum altında bir adet kene fark edilerek çıkartıldı. Laboratuvar incelemede lökosit:1970/mm<sup>3</sup> (%79 nötrofil, %15 lenfosit), trombosit:83000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin:12,2 gr/dl, AST:34 U/L, ALT:13,5 U/L, LDH:225 U/L, CK:765 U/L, GGT:14 U/L, amilaz:101 U/L, Aptt:30 sn, PT:17 sn, fibrinojen:338 mg/dl, d-dimer:5,31 ng/ml, INR:1,34, CRP:70 mg/L bulundu. Hastanın KKKA tanısının doğrulanması

amacıyla yatışının ilk günü PCR ile KKKAV RNA testi için kan örneği alındı ve serum örneğinin gönderildiği Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarından KKKAV-RNA sonucu pozitif olarak bildirildi. Hastaya KKKA ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulgularının olması nedeniyle ribavirin tedavisi başlandı. Tedavinin 2. gününde dış merkezde alınan COVID-19 PCR sonucunun pozitif olduğu öğrenildi. Ribavirin tedavisi oral 2x1 gr yükleme, 4x1 gr 3 gün, 3x800 mg 6 gün şeklinde verildi. Hastanın yatışının 10. gününde alınan kontrol COVID-19 PCR negatif olarak sonuçlandı. Şikayetleri tamamen gerileyen, hemogram, kanama profili ve biyokimya parametreleri normal sınırlarda olan hasta şifa ile taburcu edildi. Hastanın takibi sırasındaki laboratuvar değerleri Tablo 1'de sunulmuştur.

## TARTIŞMA

Ülkemizde endemik olarak görülmekte olan KKKA ateş ve kanamalar ile seyreden zoonotik bir hastalıktır. Sıklıkla keneler aracılığı ile bulaşmaktadır, ayrıca infekte insan veya hayvanların kan ve vücut sıvıları ile direkt temas ile ve vertikal olarak da bulaş görülmektedir. KKKA prehemorajik dönemde hastaların nonspesifik semptomlar ile başvurması ve birçok hastalık ile benzer

**Tablo 1.** Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ve COVID-19 koenfeksiyonu olan olguda günlere göre laboratuvar değerleri

Test	1. Gün	2.Gün	3.Gün	5. Gün	7. Gün	9.Gün
Lökosit/ mm <sup>3</sup>	1970	1960	2320	2460	3190	3770
Lenfosit/ mm <sup>3</sup>	300	460	1200	1060	1910	1860
Hemoglobin g/dl	12,2	12,2	13,5	13,3	11,8	11,9
Trombosit/ mm <sup>3</sup>	83000	69000	74000	68000	111000	176000
AST U/L	34	88	68	60	42	45
ALT U/L	13	92	97	54	13	21
CK U/L	765	743	664	463	58	30
LDH U/L	225	267	308	313	288	258
INR	1,34	1,36	1,1	1,1	1,2	1,1
aPTT sn	30	32	30	26	24	23
D-dimer µg/ml	5,61	4,78	2,1	1,11	0,89	0,76
Fibrinojen mg/dl	338	309	262	360	355	392
Ferritin	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	1896
CRP mg/L	70,5	60,9	26,7	6,3	3,47	2,28

Normal değerler: Lökosit 4600-10200, Lenfosit 600-3400, Hemoglobin 12-18,1, Trombosit 142000-424000, AST 0-40, ALT 0-41, Kreatin Kinaz (CK) 0-190, LDH 135-225, INR 0,9-1,3, D-dimer 0-0,5, Fibrinojen 200-400, Ferritin 30-400, CRP 0,15-5, mm<sup>3</sup>: milimetreküp, g/dl: gram/desilitre, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, CK: kreatin kinaz, LDH: laktat dehidrogenaz, INR: international normalized ratio, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, CRP: C- reaktif protein

laboratuvar bulgularına sahip olmaları nedeniyle klinik tanıda akılda tutulması gerekmektedir (1,8).

KKKA'de erken tanı hem hastanın tedavisinin sağlanması hem de nosokomiyal bulaş riski nedeniyle önem taşımaktadır. Hastaların endemik bölgede bulunma, kene tutunma öyküsü veya hasta kişilerin veya hayvanların kan ve vücut sıvıları ile temas ile birlikte klinik semptomlar ve tam kan sayımı ve biyokimyasal test sonuçları KKKA tanısı için ilk göstergelerdir. Kanamalar başlamadan önce KKKA tanısı oldukça güçtür ve birçok infeksiyöz etken ile benzer bulgular görülebilmektedir. KKKA ve COVID-19 benzer klinik bulgulara sahiptir. Erişkinlerde ciddi COVID-19 pnömonisi KKKA ile ortak klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara sahiptir (1,8). COVID-19 ayırıcı tanısında influenza, adenovirus, human metapneumovirus, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, ve Streptococcus pneumoniae'nın yanı sıra endemik bölgelerde KKKA de göz önünde bulundurulmalıdır (8-11). Olgumuz COVID-19 ön tanısı ile hastanemize sevk edilmiştir. Ancak, endemik bölgede çiftçilik yapıyor olması, muayene sırasında sağ skrotum altında bir adet kene fark edilerek çıkartılması ve halsizlik, eklemelerde ağrı, baş ağrısı, yürüme güçlüğü ve ateş yakınmaları, laboratuvar tetkiklerinde lökopeni, trombositopeni ve CK yüksekliği bulunması nedeniyle öncelikle KKKA düşünülmüştür. Hastamızdan gönderilen KKKAV PCR testi pozitif olarak sonuçlanmıştır.

COVID-19 hastalığının başlangıcında olan belirtiler ateş, öksürük, miyalji ve yorgunluktur. En sık görülen anormal laboratuvar bulguları trombositopeni, lenfopeni, protrombin zamanında uzama, aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, D-dimer yüksekliği, ALT, AST ve LDH artışıdır (10). Olgumuzda da ateş, miyalji, trombositopeni, lenfopeni, D-dimer yüksekliği bulunmaktaydı. Dış merkezde sevk sırasında gönderilen COVID-19 PCR testi de pozitif sonuçlanmıştır. KKKA'de akciğerde alveoler kanamaya bağlı buzlu cam görünümü, plevral effüzyon ve konsolidasyon görülebilir (12). COVID-19 seyrinde toraks BT'de buzlu cam görünümü, konsolidasyon, hava bronkogramı, vasküler genişleme izlenir, plevral effüzyon nadiren görülebilir, bu bulgular genellikle orta ve alt zonlarda ve bilateraldir (13). Olgumuzda çekilen toraks tomografisinde sağ akciğer orta lobda buzlu cam şeklinde tek taraflı tutulum saptanmıştır. Tek taraflı

tutulmuş hastada ilk önce KKKA daha ön planda düşünülmüş ve hastaya KKKA yönelik olarak ribavirin başlanmıştır.

Sitokin fırtınası her iki hastalığın seyrinde de morbidite ve mortalitede artışa yol açabilir. Sitokin fırtınası KKKA'de kanama, COVID-19'da ise tromboz ile sonuçlanmaktadır (14). KKKA'de sitokinler, kemokinler, proenflamatuvar mediatörlerin salınmasıyla endotel hasarı ilerler, vasküler permeabilite artar, intrinsek koagülasyon kaskadı aktive olur ve diseminan intravasküler koagülasyon (DİK) meydana gelir. KKKA'nde bir yandan pıhtı oluşumu indüklenirken, diğer taraftan fibrin parçalanarak fibrin yıkım ürünleri oluşturulmakta, sonuçta DİK meydana gelmektedir (15). COVID-19 hastalarında anormal şekilde yükselen IL-6'nın proinflamatuvar olmasının yanında aynı zamanda antienflamatuvar etkisi de vardır. Hepatositler üzerinde de etkili olan IL-6 fibrinojen, doku faktörü ve faktör VIII gibi pıhtılaşma faktörlerinin salınımında etkilidir. Ayrıca kemik iliğine etki ederek megakaryositlerin trombositlere dönüşmesinde etkilidir. Endotel hücreler üzerinde de etkili olan IL-6, VEGF salınımını uyararak vasküler geçirgenliğe neden olur. Böylelikle artan IL-6 seviyeleri, vasküler tromboz ve tromboembolizm sonuçlarına neden olur (6). Olgumuzda izlediğimiz ılımlı seyir bu virüslerin mediatörler üzerindeki farklı etkileri ve farklı reseptörlere bağlanmaları sonucu olabilir.

Hem COVID-2019 hem de KKKA tanısında PCR testi kullanılmaktadır (1,7). Olgumuzda her iki virüs için PCR testi pozitif saptanmış olup, KKKA ve COVID-19 koenfeksiyonu tanısı konulmuştur. Ülkemizden daha önce bildirilen iki koenfeksiyon olgusu bulunmaktadır (10, 11). KKKA ve COVID-19 koenfeksiyonu nadir görülen bir durumdur. KKKA hastalığının endemik seyrettiği bölgelerde klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları COVID-19 ile benzerlik gösterebilir ve bu iki hastalık birbiri ile karışabileceği gibi koenfeksiyon olarak da görülebilir.

Sonuç olarak; KKKA ve COVID-19 koenfeksiyonu nadir görülen bir durumdur. Bu iki hastalığın ayırıcı tanısının yapılması ve koenfeksiyon durumunda tedavinin planlanması önem taşımaktadır. KKKA hastalığının endemik seyrettiği bölgelerde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

## Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Erbay A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in 'Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins', Edited by Dongyou Liu, published by CRC Press. 2014; 37-52.
2. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, Akinci E. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis.* 2008 Jul;12(4):374-9.
3. Pazarlı AC, Parlak Z, Ekiz T. COVID-19 and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Similarities and Differences. *Heart Lung.* 2020;49(6):892-3.
4. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online.* 2020;22:19.
5. Song C, Li Z, Li C, Huang M, Liu J, Fang Q et al. SARS-CoV-2: The Monster Causes COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:835750.
6. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells.* 2020;9(7):1583.
7. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol* 2020; (58): e00512-20.
8. Yalçinkaya R, Polat M, Gümüşer Cinni R, Öz FN, Tanir G, Uysal Yazici M. Crimean-Congo hemorrhagic fever mimicking multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a diagnostic challenge. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40(12): e524-e525.
9. Bordi L, Nicastrì E, Scorzolini L, Di Caro A, Capobianchi MR, Castilletti C et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Euro Surveill* 2020;25 (8): 2000170.
10. Buyuktuna SA, Hasbek M, Oksuz C, Baysal C, Öz M, Elaldı N et al. M.COVID-19 Coinfection in a patient with Crimean-Congo hemorrhagic fever: a case report. *Mikrobiyoloji Bulteni* 2021;55:445-51.
11. Dülger AC, Yakarişik M, Uzun YE, Şahin AM. Treatment of Crimean-Congo haemorrhagic fever by favipiravir in a patient with novel coronavirus coinfection. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020;7:002042.
12. Aktaş T, Aktaş F, Özmen Z, Altunkaş A, Kaya T, Demir O. Thorax CT findings in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever(CCHF) *Springerplus.* 2016;5(1):1823
13. Zhou Z, Guo D, Li C, Fang Z, Chen L, Yang R et al. Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. *Eur Radiol.* 2020; 30(8):4398-406
14. Pazarlı AC, Parlak Z, Ekiz T. COVID-19 and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Similarities and Differences. *Heart Lung.* 2020; 49(6): 892-3.
15. Gök ŞE, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, *Okmeydanı Tıp Dergisi*,2016; 32(Ek Sayı):13-9.



## BOZOK TIP DERGİSİ

Yayın hakkı devir ve çıkar çatışması beyan formu

### Makale Adı:

### Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.
2. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Bozok Tıp Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.
3. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Bozok Tıp Dergisi'nden izin almak zorundadır.
4. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Bozok Tıp Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın original olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını; gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği taktirde "Bozok Tıp Dergisi"ne devrettiğimizi kabul ederiz.

### Katkıda bulunanlar:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:	
Verilerin elde edilmesi:	
Verilerin analizi ve yorumlanması:	
Yazının kaleme alınması:	
Eleştirel gözden geçirme:	
İstatistiksel değerlendirme:	

### Makaledeki Sırasıyla Yazarın Adı Soyadı İmza Tarih

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



## BOZOK MEDICAL JOURNAL

Copyright transfer and conflict of interest statement

**Article Title:**

**Manuscript Number:**

With this form all author(s) certify and accept that:

1. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
2. We grant to inform the editor of the Bozok Medical Journal about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
3. Author(s) must obtain permission from the Bozok Medical Journal to reproduce the article in any medium for distribution purposes.
4. The author(s) undersigned hereby declare that the manuscript submitted for publication in the Bozok Medical Journal is original; has not previously been published elsewhere nor is it under consideration by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the “Bozok Medical Journal” effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions In the order that they appear in the manuscript

**Author Contributions:**

Study conception and design:	
Acquisition of data:	
Analysis and interpretation of data:	
Drafting of manuscript:	
Critical revision:	
Statistical Analysis:	

**Author Name Surname Sign Date**

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



## Yazarlara Bilgi

### Kapsam

Bozok Tıp Dergisi, Zozgat-Bozok Üniversitesi'nin bilimsel içerikli, resmi yayınıdır.

Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı olacak şekilde yayımlanır.

Bozok Tıp Dergisi, tıbbın tüm alanlarında, cerrahi, klinik ve temel tıp bilimleri orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri, editöre mektup ve olgu sunumları yazılarının yayımlandığı "çift-kör" danışmanlık (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Bozok Tıp Dergisi'nde makale başvuru veya işlem ücreti uygulanmamaktadır. Yayımlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

### Amaç

Bozok Tıp Dergisi; tıbbın tüm alanlarında, cerrahi, klinik ve temel tıp bilimleri alanlarına ulusal ve uluslararası düzeyde katkı yapan özgün araştırma makaleleri, derlemeler, olgu sunumları, editör görüşleri ve editöre mektupları yayımlamayı amaçlamaktadır.

### Genel Bilgiler

Yayımlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergi, yayımlanan makalelerin bilimsel ve etik kurallar çerçevesinde hazırlanmış olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Makalenin değerlendirilmesi aşamasında, yayın kurulunun gerek görmesi halinde, makale ile ilgili araştırma verilerinin ve/veya etik kurul onayı belgesinin sunulması yazarlardan talep edilebilir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Yazarlar taslağın son halini tek bir word dosyası olarak sisteme yüklemelidir. Gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, editorial komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

Makalelerin değerlendirilmeye alınabilmesi için, 'Telif Hakkı', 'Potansiyel Çıkar Çatışması Beyanı' ve klinik araştırmalarda 'Etik Kurul Onayı' nın bir kopyası sisteme yüklenmelidir. Bu formları içermeyen yazılar değerlendirilmeye alınmayacaktır. Potansiyel çıkar çatışması beyanı için IJME'nin formu dikkate alınmaktadır. Aşağıdaki bağlantıdan indirilebilir:

[https://www.jmcp.org/pb-assets/pdf/ICMJE%20coi\\_disclosure-1554411604567.pdf](https://www.jmcp.org/pb-assets/pdf/ICMJE%20coi_disclosure-1554411604567.pdf)

Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tamamen yazarların sorumluluğundadır ve yazarlara gönderdikleri yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez.

### Yazım Kuralları

• Yazılar çift aralıklı, yazı boyutu 12 punto olmalı, kenarlardan 2,5 cm boşluk bırakılarak, standart A4 sayfasına, Microsoft Office Word belgesi veya rich text format olarak hazırlanmalıdır.

• Her bölüm yeni bir sayfadan başlamalıdır.

• Yazılar başlık sayfasından başlanarak numaralanmalı, sayfa numaraları sağ alt köşeye yazılmalıdır.

• Kapak sayfasında; yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), sayfa başlarında kullanılacak 40 karakteri aşmayan kısa başlık, en az 3 ve en çok 6 anahtar sözcük, tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri bulunmalıdır. Ayrıca yazının hazırlanması için alınmış herhangi bir destek ya da bağış varsa belirtilmelidir.

• Özetler; Türkçe ve İngilizce olarak yazının çeşidine uygun olarak hazırlanmalıdır.

• Anahtar kelimeler; en az 3 en çok 6 olmak üzere Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır. İngilizce kelimeler Index Medicus taki Medical Subjects Headings listesine uygun olmalıdır (Bkz: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir (Bkz: [www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)).

• Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli; sırayla numaralanmalı ve yazıdan ayrı olarak sunulmalıdır. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir. Görseller EPS, TIFF, JPG ve PDF formatında gönderilmeli ve fotoğraflar 300 dpi ve vektörel çizimler ise 600 dpi çözünürlükte olmalıdır.

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

• Yazının sonundaki kaynak listesi kaynakların yazıdaki geliş sıralarına göre hazırlanmalıdır. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'a uygun olmalıdır. (Bkz: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Kaynaklar yazıda, ilgili cümle sonunda parantez içine alınarak belirtilmelidir. Kaynak numaraları birbirini takip ediyorsa başlangıç ve bitiş sayıları arasında kısa çizgi konur. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli; 6'dan fazla ise, sadece ilk 6 isim yazılmalı ve diğerleri et al şeklinde gösterilmelidir. Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilemez. On-line yayınlar için; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

• Kaynak seçiminin ulusal yayınlardan yapılması tavsiye edilmektedir.

Kaynakların yazımı için örnekler (Lütfen noktalama işaretlerine dikkat ediniz):

• Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

\*Rempel D, Dahin L, Lundborg G. Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. J Bone Joint Surg. 1999;81(11):1600-10.

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

\*Kozin SH, Bishop AT, Cooney WP. Tendinitis of the wrist. In Cooney WP, Linscheid RL, Dobins JH, eds. The wrist: diagnosis and operative





treatment. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998. p. 1181-96.

• Digital Object Identifier (DOI):

\*Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

• Diğer kaynak türleri için, Bkz. "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

#### **Yazı çeşitleri**

##### **Orijinal araştırmalar:**

Prospektif veya retrospektif, tıbbın tüm alanları ile ilgili her türlü deneysel ve klinik çalışmalardır.

İçerik:

- Özet; Türkçe ve İngilizce olarak, ortalama 200-250 kelime olacak şekilde; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır.

- Giriş

- Gereç ve yöntemler

- Bulgular

- Tartışma / sonuç

- Teşekkür

- Kaynaklar

\*Makalenin tamamı, yaklaşık 5000 sözcükten uzun olmamalı, şekil ve tablo sayısı altıyı geçmemeli, kaynaklar 40'ı aşmamalıdır.

##### **Klinik Derlemeler:**

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

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

- Konu ile ilgili başlıklar

- Kaynaklar

\*Derleme 5000 sözcüğü aşmamalı, şekil ve tablo en fazla 4, kaynak sayısı en fazla 100 olmalıdır.

##### **Kısa bildirimler:**

-2000 sözcüğü aşmamalı, şekil ve tablo en fazla 2, kaynak sayısı en fazla 20 olmalıdır.

##### **Olgu Sunumu:**

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

İçerik:

- Özet (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

- Giriş

- Olgu Sunumu

- Tartışma

- Kaynaklar

##### **Editöre mektup**

Son bir yıl içinde dergide yayınlanmış makalelere yanıt olarak gönderilir. Yazı hakkında okuyucuların farklı görüş, deneyim ve sorularını içerir.

İçerik:

- Başlık ve özet bölümleri yoktur

- Mektuplar en fazla 500 kelimelik yazılardır, kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır, şekil ve tablo içermez.

- Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır.

- Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

##### **Kontrol Listesi**

Makale aşağıda gösterildiği gibi ayrı dosyalar halinde hazırlanmalıdır:

1.Başvuru Mektubu

2.Başlık sayfası

3.Özet

4.Ana metin (makale metni, teşekkür, kaynaklar, tablolar ve şekil başlıkları)

5.Şekiller

6.Yayın Hakları Devir Formu



## Instructions For Authors

### Scope

Bozok Medical Journal is the official publication of Yozgat-Bozok University, Faculty of Medicine that offers scientific content. It is printed 4 times in a year in the months of March, June, September and December.

Bozok Medical Journal is a national journal, based on peer-review consultation principles publishing clinic and basic science, original research articles, reviews, editor views and case reports in every field of medicine.

Bozok Medical does not request application or process fees. Also, it does not pay any kind of compensation or fee for the published articles

### Aim

The journal aims to publish research, original work, review and case reports that contribute in its field on national and international levels in basic medical sciences and clinical branches.

### General Information

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

The Journal commit to rigorous peer review, and stipulates freedom from commercial influence, and promotion of the highest ethical and scientific standards in published articles. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias and ethical criterias. During the evaluation of the manuscript, the research data and/or ethics committee approval form can be requested from the authors if it's required by the editorial board.

All articles are subject to review by the editors and at least two referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. Authors should upload the final version of the draft to the system as a single word file If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

A copyright release form signed by all authors, a copy of conflict of interest and a copy of the approval of ethics committee must be uploaded to the system simultaneously with the manuscript. Submissions received without these forms (copyright, conflict of interest and approval of ethics committee) cannot be sent out for review. The form of IJME should be used for copyright release statement. This form can be downloaded from the link below: [https://www.jmcp.org/pb-assets/pdf/ICMJE%20coi\\_disclosure-1554411604567.pdf](https://www.jmcp.org/pb-assets/pdf/ICMJE%20coi_disclosure-1554411604567.pdf)

The publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s). Manuscript writers are not paid by any means for their manuscripts

### Editorial Policies

• Text should be double spaced with 2,5 cm margins on both sides of a standard A4 page, using 12-point font. Manuscripts should be written with Microsoft Office Word document or rich text format.

• Each section should start on a separate page.

• The pages should be numbered consecutively, beginning with the title page and the page numbers should be placed in the lower right corner of each page.

• The title page should be organized as follows: Full title of the article, both in Turkish and English, all author's full names with academic degrees, and names of departments and institutions, short title of not more than 40 characters for page headings, at least 3 and maximum 6 key words, corresponding author's e-mail, postal address, telephone and fax numbers, any grants or fellowships supporting the writing of the manuscript.

• Abstracts should written Turkish and English according to categories of articles.

• Key words should be minimally 3 and maximum 6, and should written Turkish and English. The words should be separated by semicolon (;), from each other. English key words should be appropriate to "Medical Subject Headings (MESH)" (Look: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Turkish key words should be appropriate to "Türkiye Bilim Terimleri (TBT)" (Look: [www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)).

• All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence and numbered consecutively and kept separately from the main text. Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article. All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic. Submit your figures as EPS, TIFF, JPG or PDF files, use 300 dpi resolution for pictures and 600 dpi resolution for line art.

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

• The list of the references at the end of the paper should be given according to their first appearance in the text. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Citations in the text should be identified by numbers in brackets at the end of the relevant sentence. If reference numbers follow each other, the hyphen is placed between the starting and ending numbers. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis can not be given as reference. Format for on-line-only publications; DOI is the only acceptable on-line reference.

• Choosing references from national magazines is recommend.

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

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

\* Rempel D, Dahin L, Lundborg G. Pathophysiology of nevre compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. J Bone Joint Surg. 1999;81(11):1600-10.

• Format for books; initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

\* Kozin SH, Bishop AT, Cooney WP. Tendinitis of the wrist. In Cooney WP, Linscheid RL, Dobins JH, eds. The wrist: diagnosis and operative



treatment. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998: 1181-96.

- Article with a Digital Object Identifier (DOI):

\*Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

• For other reference style, please refer to "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

## CATEGORIES OF ARTICLES

### Original Research Articles:

Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

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

- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion/ Conclusion
- Acknowledgements
- References

\*Original articles should be no longer than 5000 words and should include no more than 6 figures / tables and 40 references.

### Review Articles

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

Content: - Abstract (200-250 words; without structural divisions; both in Turkish and English)

- Titles on related topics
- References

\* These manuscripts should be no longer than 5000 words and include no more than 4 figures and tables and 100 references.

### Short Communications

It should be no longer than 2000 words and include no more than 2 figures and tables and 20 references.

### Case Reports

Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content: - Abstract (average 100-150 words; without structural divisions; both in Turkish and English)

- Introduction
- Case report
- Discussion
- References

### Letter to the Editor

These are the letters that include different views, experiments and questions of the readers about the manuscripts that were published in this journal in the recent year.

Content: - There's no title, abstract, any figures or tables

- It should be no more that 500 words, the number of references should not exceed 5.
- Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end.
- The answer to the letter is given by the editor or the author(s) of the manuscript and is published in the journal.

### Checklist

The manuscript should be prepared as separate files in the following order:

1. Cover Letter
2. Title Page
3. Abstract
4. Main Text (text, acknowledgments, references, tables, and figure legends)
5. Figures
6. Copyright Form

