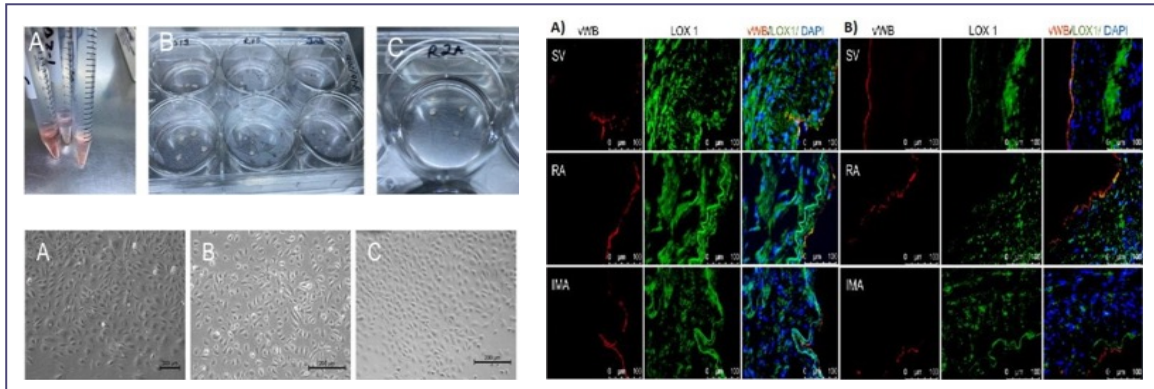




Cilt/Volume 8
Sayı / Number 2
Ağustos / August
2024

Medical Journal of Western Black Sea

Batı Karadeniz Tıp Dergisi



Unraveling the Mystery: How High Density Lipoprotein 'Good' Cholesterol Goes 'Bad'?

- Current Status and New Treatment Approaches in Idiopathic Pulmonary Fibrosis
- Histological Scoring Systems for the Assessment of the Degree of Lung Injury in Rats
- The Relationship Between Platelet Indices, Hormonal Status, and Insulin Resistance in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Case-Control Study
- Evaluation of Effects of Inhaled Corticosteroid (Budesonide) on Cystatin C, Angiotensin Converting Enzyme, α -1-Antitrypsin, Interleukin-8 and Clinical Status in Mild to Moderate Persistent Asthmatic Children
- Evaluation of the Risk of Malignant Arrhythmia Through Electrocardiography Parameters in Patients with Urinary Stone Disease
- A Novel Index for Survival in Acute Heart Failure: Diuretic Efficiency Score
- Retrospective Investigation of Alcohol Intoxications Followed in Intensive Care Unit
- Surgical Outcomes of Adrenal Mass Management: A Retrospective Analysis
- Manual Dexterity, Balance, and Trunk Control in Patients with Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study
- Radioprotective Effects of Annona Muricata Leaf Extract in the Spinal Cord
- Unraveling the Mystery: How High Density Lipoprotein 'Good' Cholesterol Goes 'Bad'?
- Psychiatric Evaluation of Forensic Cases in the Context of Criminal Law; Sociodemographic Characteristics, Clinical Diagnoses, and Crime Relations: A Retrospective Study
- Amyand's Hernia: A Case Report
- Adult Tracheobronchomalacia that Progressed Following Radiotherapy in an Advanced-stage Lung Cancer Patient: A Rare Case Report
- Editor's Letter to the Article "Our Clinical Experience in Patients with Appendiceal Mucinous Neoplasia"



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/mjwbs>
<https://dergipark.org.tr/en/pub/mjwbs>





Medical Journal of Western Black Sea



Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır.
Official Journal of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine.
Yılda üç kez yayınlanır / Published three times per year

ISSN: 2822-4302
eISSN: 2587-0602

Cilt / Volume 8 Sayı / Number 2 Ağustos / August 2024



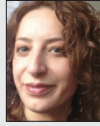
Baş Editör / Chief Editor
Taner BAYRAKTAROĞLU

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, baytaner@beun.edu.tr baytaner@yahoo.com baktipd@gmail.com baytaner@hotmail.com

Temel Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Basic Medical Sciences Section Editors



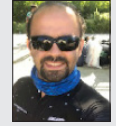
Hale SAYAN ÖZAÇMAK
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD



Meryem AKPOLAT FERAH
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD



Zehra SAFİ ÖZ
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD



Çağatay BÜYÜKUYSAL
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD



Ertuğrul DALGIÇ
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD



Yasin HAZER
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı



Şükran ÖZTÜRK
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi

Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Internal Medical Sciences Section Editors



Taner BAYRAKTAROĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metab. Hst. BD



Esra ACIMAN DEMİREL
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD



Emel HAZİNEDAR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD



Sakin TEKİN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metab. Hst. BD



Ömercan TOPALOĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metab. Hst. BD

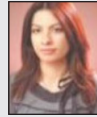
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Surgical Medical Sciences Section Editors



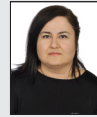
Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi AD



Mehmet Orçun AKDEMİR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD



Bengü Gülhan AYDIN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anestezi ve Reanimasyon AD



Burçin ACUNER
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Plastik, Rekonstrüktif ve
Estetik Cerrahi AD

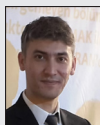


Deniz BAKLACI
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kulak, Burun ve Boğaz
Hastalıkları AD

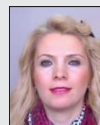


Emrah KESKİN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroşirürji AD

Yardımcı Editörler / Associate Editors



Salih ERDEM
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Ahmet Erdoğan Sağlık MYO, Patoloji Laboratuvar Teknikleri



Türkan AKYOL GÜNER
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sosyal Hizmetler Bölümü



Emine FİDAN
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi



Biyostatistik Danışmanları / Consultants in Statistics



Çağatay BÜYÜKUYSAL
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi



Mustafa Agah TEKİNDAL
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi



Harun YONAR
Konya Selçuk Üniversitesi



Ali Vasfi AĞLARCI
Kastamonu Üniversitesi

Teknik Destek / Technical Support



Salih ERDEM
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Ahmet Erdoğan Sağlık MYO, Patoloji Laboratuvar Teknikleri

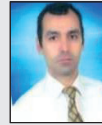
Türkçe Redaksiyon Kurulu / Turkish Redaction Board



Gül Banu DUMAN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Betül MUTLU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Muhittin TURAN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Hasan ÖZER
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Osman DARICAN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü

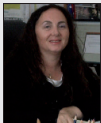


Serdar Deniz ÖZDEMİR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Nuray KARAKAYA
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü

İngilizce Redaksiyon Kurulu / English Redaction Board



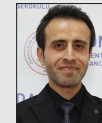
Okşan DAĞLI, Koordinatör
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



İnan TEKİN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



Sevilay YILDIRIM
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



Yunus Emre GÜNER
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü

Danışma Kurulu / Advisory Board



Hakan AKBULUT
Ankara Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Medikal Onkoloji BD



Volkan HANCI
Dokuz Eylül Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon AD



K. Gonca AKBULUT
Gazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD



Tahir Kansu BOZKURT
Greatwestern Hospital,
Birleşik Krallık



Ahmet GÜL
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Romatoloji BD



Derya KARADENİZ
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD



Güler ÖZTÜRK
Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD



Atakan SEZER
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi AD



Bülent Sabri CİĞALI
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Anatomi AD



Dikmen DÖKMECİ
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Farmakoloji AD



Gülnur KIZILAY
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD



Nurettin AYDOĞDU
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

A. Görkem Mungan
Ahmet Bayar
Ahmet Dursun
Ahmet Eksal Kargı
Ali Borazan
Ali Uğur Emre
Aykut Barut
Ayşe Ceylan Hamamcıoğlu
Ayşe Kubat Üzüm
Ayşe Semra Demir Akca
Banu Alıcıoğlu
Banu Doğan Gün
Bekir Hakan Bakkal
Bengü Gülhan Aydın
Berrak Güven
Bilgin Kadri Arıbaş
Burak Bahadır
Burçin Acuner
Bülent Akduman
Canan Külah
Cenk Murat Özer
Duygu Erdem
Eksal Kargı
Emine Yılmaz Sipahi
Ercan Şahin
Erol Aktunç
Ertuğrul Dalgıç
Esra Acıman Demirel
Faruk Kutlutürk
Ferit Akgül
Ferruh Niyazi Ayoğlu
Figen Barut
Fürüzan Köktürk
Füsün Cömert
Gamze Küçükosman
Gamze Yurdakan
Gonca Handan Üstündağ
Görker Sel
Güldeniz Karadeniz Çakmak
Günnur Özbakış Dengiz
Hale Sayan Özçakmak
Hande Aydemir
Hilal Ayoğlu
Hüseyin Engin
İnci Turan
İshak Özel Tekin

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Genetik
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Plastik ve Estetik Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Biyokimya
İstanbul Üni, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metab. Hst.
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Aile Hekimliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Radyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Patoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Radyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Patoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Plastik ve Estetik Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Üroloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anatomi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kulak, Burun ve Boğaz
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Plastik ve Estetik Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Aile Hekimliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Nöroloji
Tokat-Gaziosmanpaşa Üni, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metab.Hst.
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kardiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Halk Sağlığı
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Patoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Biyoistatistik
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Patoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İmmünoloji

Kanat Gülle
Kemal Karakaya
Kerem Atalar
Levent Atik
M. Meltem Tor
Mehmet Ali Kurçer
Mehmet Araslı
Mehmet Kara
Mehmet Orçun Akdemir
Mertol Gökçe
Meryem Akpolat Ferah
Muammer Bilici
Muhammet Kamil Turan
Murat Can
Murat Kalaycı
Murat Songür
Mustafa Cömert
Mustafa Çağatay Büyükuysal
N. Aydın Mungan
Nejat Demircan
Nihal Pişkin
Önder Çınar
Özcan Pişkin
Özlem Elmas
Pınar Aslan Koşar
Rafet Koca
Raşan Dilek Okyay
Selçuk Keser
Selda Sarıkaya
Selim Aydemir
Serpil Salman
Sibel Konyahoğlu
Suat Hayri Uğurbaş
Sultan Şevik Eličora
Şehmus Ertop
Şenay Özdoğal
Şikran Öztürk
Taner Bayraktaroğlu
Tariik Akar
Ülkü Özmen
Ümmühanı Özel Türkçü
Veysel Haktan Özçakmak
Vildan Çakır Kardeş
Yasin Öztürk
Yücel Üstündağ
Zehra Safi Öz

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anatomi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Halk Sağlığı
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İmmünoloji
Karabük Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Göz Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Karabük Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Biyoistatistik
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Üroloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Aile Hekimliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Üroloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi
Isparta-Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
İstinye Üniversitesi, Endokrinoloji
İzmir-Ege Üniversitesi, Eczacılık
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Göz Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kulak, Burun ve Boğaz
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Mikrobiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metab.Hst.
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Muğla-Sıtkı Koçman Üniversitesi, Biyokimya
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji



Medical Journal of Western Black Sea

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır.
Official Journal of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine.
Yılda üç kez yayınlanır / Published three times per year



ISSN: 2822-4302
eISSN: 2587-0602

Cilt / Volume 8 Sayı / Number 2 Ağustos / August 2024



Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Adına İmtiyaz Sahibi

Owner on behalf of Zonguldak Bülent Ecevit University

Rektör/Rector Prof. Dr. İsmail Hakkı ÖZÖLÇER



Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Owner on behalf of Faculty of Medicine Zonguldak Bülent Ecevit University

Dekan V. / Deputy Dean Prof. Dr. Hande AYDEMİR

Yönetim Yeri / Head Office

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, 67600, Zonguldak, Türkiye



Editör / Editor

Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU

baytaner@beun.edu.tr

baytaner@yahoo.com

baktipd@gmail.com

baytaner@hotmail.com

Yayın Türü / Publication type

Uluslararası süreli yayın / International periodical

Yılda üç kez yayınlanır (Nisan, Ağustos, Aralık)
Published three times per year (April, August, December)

Basım tarihi / Printing date: 30.08.2024
Asitsiz kağıda basılmıştır / Printed on acid-free paper

Kapak Görseli / Cover Picture: Arslanturk O, Sayfa/Page 177

Yayın Hizmetleri / Publishing Services

Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara,
Tel: 0312 222 44 06 www.bulustasarim.com.tr

Baskı / Printed at

Vadi Grafik Tasarım ve Reklamcılık Ltd. Şti.
İvedik Organize San. 1420. Cadde No: 58/1, Ostim-Y. Mahalle, Ankara,
Tel: +90 (312) 395 85 71 72 Faks: 0 (312) 395 85 72 E-mail: info@stepdijital.com

Bu dergideki yazıların yayım standartlarına uygunluğu, dizimi, Türkçe ve İngilizce özlere ve kaynakların kontrolü ile derginin yayıma hazır hâle getirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi sorumluluğunda gerçekleştirilmiştir. Makalelerin benzerlik oranları işleme alınmaktadır

Review of the articles conformity to publishing standards in this journal, typesetting, review of English and Turkish abstracts and references, and publishing process are under the responsibility of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine. The similarity rates of the articles are processed.

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına ("Requirements for Permanence") uygundur.
The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence).



Batı Karadeniz Tıp Dergisi TUBİTAK ULAKBİM TR Dizini ve Türkiye Atıf Dizini tarafından dizinlenmektedir



ÇEVRE BİLGİSİ / ENVIRONMENTAL INFORMATION

Bu dergide kullanılan kağıdın üreticisi olan şirket ISO 14001 çevre yönetim sertifikasına sahiptir. Üretici şirket tüm odun elyafını sürdürülebilir şekilde temin etmektedir. Şirketin ormanları ve plantasyonları sertifikalıdır. Üretimde kullanılan su arıtılarak dönüşümlü kullanılmaktadır. Bu derginin basımında ağır metaller ve film kullanılmamaktadır. Alüminyum basım kalıplarının banyo edilmesinde kullanılan sıvılar arıtılmaktadır. Kalıplar geri dönüştürülmektedir. Basımda kullanılan mürekkepler zehirli ağır metaller içermemektedir.

Bu dergi geri dönüştürülebilir, imha etmek istediğinizde lütfen geri dönüşüm kutularına atınız.

The company that manufactures the paper used in this journal has an ISO 14001 environmental management certificate. The company obtains all wood fiber in a sustainable manner. The forests and plantations of the company are certified. The water used in production is purified and used after recovery. Heavy metals or film are not used for the publication of this journal. The fluids used for developing the aluminum printing templates are purified. The templates are recycled. The inks used for printing do not contain toxic heavy metals.

This journal can be recycled. Please dispose of it in recycling containers.

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

“Batı Karadeniz Tıp Dergisi”, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bilimsel yayım organıdır. Dergimiz 2017 yılında yayına başlamıştır, 2019 yılından itibaren TR Dizin ve Türk Atıf Dizini içinde yer alan hakemli bir dergidir. Dergi yılda üç kez olmak üzere Nisan-Ağustos ve Aralık aylarında yayımlanır. Derginin yayım dili Türkçe ve İngilizcedir.

Derginin amacı Türkiye'de ve yurtdışında ilgili alanlarda yapılan nitelikli araştırma çalışmalarını ulusal ve uluslararası bilim ortamına sunarak duyurmak, paylaşmak ve sürekli bir eğitim platformu oluşturarak bilimsel ve sosyal iletişimin sağlanmasına katkıda bulunmaktır. Dergide bu amaçlar doğrultusunda Temel, Dahili ve Cerrahi Tıp Bilimleri alanında özgün araştırmalar, olgu sunumları, derlemeler, kısa bilgi makalesi, editöre mektup, biyografi yazıları ve makale biçimine getirilen toplantı bildirileri yayımlanır. Kongre, sempozyum, elektronik ortamda sunulmuş bildiriler veya ön çalışmalar, bu durumun belirtilmesi koşuluyla yayımlanabilir. Bu dergiye gönderilen yazılar, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmamış ve yayımlanmak üzere başka bir dergiye gönderilmemiş olması şartı ile kabul edilir.

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Yazarlar, yazar sıralamasını yayım hakkı devir formunda imzalı olarak belirtmek zorundadır. Yazarların tümünün ismi, yazının başlığının altındaki bölümde yer almalıdır. Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler “Teşekkür” kısmında sıralanabilir. Bu amaçla “**Yayın hakkı devir sözleşmesi formu**” sorumlu tüm yazarlar tarafından imzalanarak sisteme yüklenmelidir. Makaleler “<https://dergipark.org.tr/tr/pub/mjwbs>” adresinden sisteme yüklenmesi gerekmektedir. Sisteme kapak sayfasının, tablo ve grafiklerin de ayrı ayrı yüklenmelidir. Kapak sayfasının tüm yazarların ad, soyad, çalıştıkları kurum, 40 karakteri geçmeyen kısa başlık, e-posta adresleri ve ORCID ID bilgilerini içermelidir.

Tüm yazılar önce editör ve yardımcı editörler tarafından ön değerlendirilmeye alınır. Daha sonra değerlendirilmesi için alanında uzman hakemlere gönderilir. Editör, yazıları düzeltme, değiştirme, reddetme veya yeniden düzenlenmesi için geri gönderme hakkına sahiptir. Dergide yayımlanmasına karar verilen yazılar sayfa düzenlenmesi sürecine alınır. Yazılar yayım öncesi son şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur. Tüm yazılar, uluslararası etik kurallara uygun olmalı ve s etik kurul izninin alındığına dair belge sisteme yüklenmelidir.

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Kapak Sayfası

Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı, yazarların ad ve soyadları belirtilir. Aynı kurumdan yazarlar, aynı numarayı almak üzere klinik, bölüm, enstitü veya kuruluşun ismi ve adresleri yazar sırasına göre numaralandırılarak yazılır. Yazının kısa başlığı da verilmelidir. Yazışmaların yapılacağı yazarın adı, tam posta adresi, telefon, faks numarası ve elektronik posta adresleri yazılmalıdır. Çalışma bir kongre ya da bir toplantıda bildiriler olarak sunulmuşsa, yazarlar bu durumu sayfanın sonunda, yapılan toplantının adını, yerini ve tarihini veya destek alan kurum ile proje numarasını vererek belirtmelidir.

Öz

İki yüz elli sözcükten fazla olmayan Türkçe öz yazılmalıdır. Öz kısmı amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerini içermelidir. Kısaltmalar ve kaynaklar kullanılmamalıdır. Özün sonunda yer alacak anahtar sözcükler, üç ile yedi sözcük arasında, Index Medicus Tıbbi Başlıklar (MeSH) listesine uygun olarak alfabetik sırada verilmelidir. Bir başka sayfaya, Türkçe öz ve anahtar sözcüklerin birebir tercümesi olacak biçimde İngilizce öz (abstract) yazılmalıdır.

Olgu sunumlarında ise; amaç, olgu (lar), sonuç (lar) bölümlerini içeren yapılandırılmış öz bulunmalıdır.

Metin Sayfaları

Makalenin ana metni giriş, gereç ve yöntemler, bulgular ve tartışma başlıkları altında verilmelidir. Bütün ölçümler metrik sistemde verilmelidir. Simge ve kısaltmalar uluslararası standartlarda olmalıdır. Kısaltmalar metinde ilk görüldüğünde açıklanmalı ve genel kabul görmüş olanlarla sınırlandırılmalıdır. İstatistiksel analiz için kullanılan testler metinde ve tablolarda belirtilmelidir. Yazarlar, metnin sonunda teşekkür başlığı altında, çalışmanın gerçekleşmesi için katkıda bulunan kişi, kurum ve kuruluşlar varsa bildirebilirler. Makalenin sonunda çıkar çatışması, yazar katkı beyanı, finansal destek ve etik kurul onay başlıkları doldurulmalıdır.

Tablo, Şekil ve Resimler

Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, her tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Makale içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve kısa başlık içermelidir. Metin içerisinde de yerleri belirtilmelidir. Tablo başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar altta yer almalıdır.

Resim ve şekiller “.jpeg” ya da “.tiff” formatında verilmelidir. En az 800x600 piksel boyutunda ve 300 dpi çözünürlükte sisteme yüklenmelidir. Histolojik kesit ve sitoloji fotoğraflarında büyütme ve boyama tekniği belirtilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları makalenin sonunda ayrı bir sayfada verilmelidir. Şekil alt yazıları kısa ve açıklayıcı olmalıdır. Aynı sütun içinde yer alan ve birlikte görünen şekiller aynı numarayı, farklı harflerle alabilirler (1A,1B gibi). Eğer mümkünse fotoğraf üzerine ölçek eklenmelidir.

Kaynaklar

Kaynaklar makalede geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda parantez içinde belirtilmelidir ve metin içerisinde aldığı numaraya göre kaynak listesinde gösterilmelidir. Kaynak listesi ayrı bir sayfada olmalıdır. Kaynak listesinde “ve ark.” (et al.) kısaltması kullanılmamalı, bütün yazarlar eklenmelidir.

Makale

Yazar ad(lar)ı, makale adı, dergi adı (“IndexMedicus” ta verilen listeye göre kısaltılmalıdır), yılı, cilt numarası, ilk ve son sayfa numarası.

Eser T, Ünver B, Alarçin G, Bayraktaroğlu T. Yetişkinlerde Bel/Boy Oranı ile Ayak Postürü Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Turk J Diab Obes. 2020;4:30-35.

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

Kitaplar

Bölümün yazarlarının ad(lar)ı, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, yayımlandığı yer, yayınevi, yıl.

Graber TM, Rakosi T, Petrovic AG. Dentofacial orthopedics with functional appliances. 2nd ed., St. Louis, Mosby; 1997.

Kitap bölümü

İlgili bölüm yazar ad(lar)ı, ilgili bölüm adı, editör(ler), kitabın adı, yayımlandığı yer, yayınevi, yıl, ilk ve son sayfa numarası.

Marsh PD, Nyvad B. The oral microflora and biofilms on teeth. In: Fejerskov O, Kidd E, editors. Dental caries the disease and its clinical management. 2nd ed. Blackwell Munksgaard; 2004. 29-48.

Çevrimiçi makaleler

Aboud S: Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [Internet yayını]. 2002 Jun;102(6) (Erişim Tarihi:... Adres:<http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>).

Tez örneği

Sağlam C. Cerrahi menopoz modeli oluşturulan genç dişi sıçanlarda glp-1 agonistinin depresyon benzeri davranışlara etkisi (Yüksek Lisans Tezi), Zonguldak, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, 2022, 1-106. (Erişim Tarihi:01.12.2023, Adres: <http://...>).

KEŞFET



Makale Gönder



Hakemlik İsteği Gönder



Amaç ve Kapsam



Yazım Kuralları



Etik İlkeler ve Yayın Politikası



Ücret Politikası



Dergi Kuralları



İstatistikler



Dizinler



Yazarlar İçin Kontrol Listesi



Yayın Hakları Devir Formu ve Yazar Katkı Formu



Yazarlar İçin Bilgiler



Benzerlik Değerlendirmesi



Grafiksel Öz



Dergi İnternet Sitesi

İletişim Bilgileri

Taner BAYRAKTAROĞLU, Baş Editör

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi
67100, Zonguldak, Türkiye

Tel: +90 (372) 291 24 44

E-posta: baytaner@beun.edu.tr, baytaner@yahoo.com
turkjod@gmail.com, baytaner@hotmail.com

Web adresi: <https://dergipark.org.tr/pub/baktipd>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

“Medical Journal of Western Black Sea” is a scientific publication of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine. The journal started publication in 2017. It is a peer-reviewed journal that has been included in TR and the Turkish Citation Index since 2019. It is published three times a year, in April, August and December. The publishing language of the journal is Turkish and English.

The aim of the journal is to report and share qualified research studies conducted in relevant fields in Türkiye and abroad by presenting them to the national and international scientific community, and to contribute to scientific and social communication by creating a continuous education platform. In accordance with these aims, the journal publishes original research in the field of Basic, Internal and Surgical Medical Sciences, including case reports, review articles, short communications, letters to the editor, biography articles and conference proceedings written in article format. Papers or preliminary studies presented in congresses, symposiums, or online can be published in the journal, provided that this situation is stated. Manuscripts sent to this journal are accepted on the condition that they have not been published anywhere before and have not been sent to another journal for publication.

All scientific responsibility for the articles belongs to the authors. Authors must indicate their author order in a signed form on the “Publication Rights Transfer Agreement Form”. The names of all authors should be included in the section below the title of the article. All individuals who do not meet the criteria for authorship but contributed to the study can be listed in the “Acknowledgments” section. For this purpose, the “Publication Rights Transfer Agreement Form” must be signed by all responsible authors and uploaded to the system. Articles must be uploaded to the system from “<https://dergipark.org.tr/tr/pub/mjwbs>”. The cover page, tables and graphics must also be uploaded to the system separately. The cover page must include the name and surname of all authors, the institution they work for, a short title not exceeding 40 characters, e-mail addresses and ORCID ID information.

All articles are first pre-evaluated by the editor and assistant editors. It is then sent to reviewers who are experts in the field for evaluation. The editor has the right to correct, change, reject or send back articles for rewriting. Articles that are decided to be published in the journal are taken into the page editing process. The articles are brought to their final form before publication and submitted to the authors for control and approval. All articles must comply with international ethical rules and a document proving that ethics committee permission has been obtained must be uploaded to the system.

PREPARING YOUR PAPER

Cover Page

The Turkish and English title of the article, and the names and surnames of the authors are provided. Authors from the same institution are written by numbering the names and addresses of the clinic, department, institute or organization in the order of the authors in order to receive the same number. The short title of the article should also be given. The name of the author to whom correspondence will be made, full mailing address, telephone, fax number and e-mail addresses

should be written. If the study was presented as a paper at a congress or a conference, the authors should indicate this at the end of the page, giving the name, place and date of the congress/conference or the institution receiving support and the project number.

Abstract

The abstract, not exceeding 250 words, needs to be written in Turkish and English. It should include aim, materials and methods, results and conclusion sections. Abbreviations and references should not be used. Turkish keywords provided at the end of the abstract should be between three and seven words and given in alphabetical order in accordance with the Index Medicus Medical Titles (MeSH) list. An English abstract should be written on another page, with a one-to-one translation of the Turkish abstract and keywords. In case reports, there should be a structured abstract that includes objective, case(s), and conclusion(s).

Main Text

The main text of the article should be given under the headings of introduction, materials and methods, results and discussion. All measurements must be given in the metric system. Symbols and abbreviations must comply with international standards. Abbreviations should be explained when first seen in the text and should be limited to those that are generally accepted. Tests used for statistical analysis should be stated in the text and tables. Authors can state, under the acknowledgment heading at the end of the text, any individuals, institutions and organizations that contributed to the realization of the study. Conflict of interest, author contribution declaration, financial support and ethics committee approval headings must be filled in at the end of the article.

Tables, Figures and Images

Tables should come after the references in the main text and each table should be on a separate page and double-spaced. It should be numbered according to the order of occurrence in the article and contain a short caption. Their locations should also be specified in the text. The table caption should be at the top of the table, and table descriptions and abbreviations should be at the bottom.

Images and figures must be uploaded to the system in “.jpeg” or “.tiff” format with a pixel size of at least 800x600 and a resolution of 1000 dpi. Magnification and staining techniques should be indicated in histological section and cytology photographs. Image and figure captions should be given on a separate page at the end of the article. Figure captions should be short and descriptive. Figures that appear together in the same column may have the same number with different letters (such as 1A, 1B). If possible, a scale should be added to the photograph.

References

References should be numbered in the order of their appearance in the article, their numbers should be stated in parentheses at the end of the sentence in the text, and they should be shown in the reference list according to the number they appear in the text. The source list should be on a separate page. In the reference list “et al.” (et al.) abbreviation should not be used, all authors should be included.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Journal Article

Author name(s), title of the article, journal name (must be abbreviated according to the list given in "IndexMedicus"), year, volume number, first and last page number.

Eser T, Ünver B, Alarçin G, Bayraktaroğlu T. Examining the Relationship Between Waist/Height Ratio and Foot Posture in Adults. Turk J Diab Obes. 2020;4: 30–35.

Book

Name(s) of the authors of the chapter, title of the book, edition, place of publication, publisher, year.

Graber TM, Rakosi T, Petrovic AG. Dentofacial orthopedics with functional appliances. 2nd ed., St. Louis, Mosby; 1997.

Book Chapter

Author name(s) for the chapter, chapter title, editor(s), title of the book, place of publication, publisher, year, first and last page numbers.

Marsh PD, Nyvad B. The oral microflora and biofilms on teeth. In: Fejerskov O, Kidd E, editors. Dental caries the disease and its clinical management. 2nd ed. Blackwell Munksgaard; 2004. 29-48.

Online articles

Aboud S: Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [Internet publication]. 2002 Jun 102(6) (Access Date: ... Link:<http://www.nursing-world.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>).

Thesis

Sağlam C. Effect of glp-1 agonist on depression-like behaviors in young female rats created as a surgical menopause model. (Master's Thesis), Zonguldak, Zonguldak Bülent Ecevit University, 2022, 1-106 (Access Date:01.12.2024, Link:<http://...>).

EXPLORE



Submit a Manuscript



Indexes



Send Reviewer Request



Checklist for Authors



Aim & Scope



Copyright Transfer Agreement



Writing Rules



Information for Authors



Ethical Principles and Publication Policy



Plagiarism



Price Policy



Graphical Abstracts



Journal Boards



Journal Website



Statistics

Contact Information

Taner BAYRAKTAROĞLU, Chief Editor

¹Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medical Sciences, Department of Internal Medicine, Branch of Endocrinology and Metabolic Diseases

²Zonguldak Bülent Ecevit University, Obesity and Diabetes Practice and Research Center 67100, Zonguldak, Türkiye

Tel: +90 (372) 291 24 44

E-mail: baytaner@beun.edu.tr

baytaner@yahoo.com

turkjod@gmail.com

baytaner@hotmail.com

URL: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/baktipd>

EDİTÖRDEN

Değerli Okuyucular,

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi tarafından yayımlanan Batı Karadeniz Tıp Dergisi (Medical Journal of Western Black Sea-Med J West Black Sea) 2024 yılı Ağustos sayısını zamanında sizlere sunuyoruz.

Yayınlanmaya 2017 yılında başlayan dergimiz, 2019 yılından itibaren TUBİTAK UAKBİM TR Dizin tarafından indekslenerek güncel ve bilimsel yayınlarıyla literatüre katkı sağlamaya devam etmektedir. Dergimizin ulusal ve uluslararası görünürlüğü arttıkça değerli bilim insanlarının dergimize göndermiş olduğu yayın akışı da artmaktadır.

Dergimizin bu sayısında bir yeniliği sizlerle paylaşıyoruz. Editörler Kurulunca yayınlanacak yazıların grafiksel özetlerinin de birlikte yayınlanmasına karar verdik. Dergiler giderek artan bir şekilde makalenin gövdesinin yanında “grafiksel” veya “görsel özet”in sunulmasını talep etmektedir. Bu, makalenin ana bulgularının tek, kısa, resimli ve görsel bir özetidir. Grafiksel bir özet, okuyucuların makalenin ana mesajını hızlı bir şekilde anlamalarına olanak sağlamayı, taramayı, disiplinler arası araştırmayı teşvik etmeyi ve okuyucuların hangi makalelerin kendi araştırma ilgi alanlarıyla en alakalı olduğunu daha hızlı belirlemelerine yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Grafiksel özet ile ilgili ayrıntılı bilgi <https://dergipark.org.tr/tr/pub/mjwbs/page/16765> adresinde yer almaktadır.

Batı Karadeniz Tıp Dergimizin 2024 Ağustos sayısında (8.Cilt, Sayı 2) yer alan aşağıda konularını belirttiğimiz yazıları sizlerle paylaşıyoruz:

- İdiopatik Pulmoner Fibroziste Mevcut Durum ve Yeni Tedavi Yaklaşımları
- Sıçanlarda Akciğer Hasarının Değerlendirilmesi için Kullanılan Histolojik Derecelendirme Sistemleri
- Polikistik Over Sendromlu Adölesanlarda Trombosit İndeksleri, Hormonal Durum ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki: Retrospektif Bir Vaka-Kontrol Çalışması
- Hafif-Orta Persistan Astımlı Çocuklarda İnhalasyon Kortikosteroid (Budesonide)’in Serum α -1-Antitripsin, Sistatin C, ACE, IL-8 ve Klinik Üzerine Etkisinin Araştırılması
- Üriner Taş Hastalığı Olan Hastalarda Malign Aritmi Riskinin Elektrokardiyografi Parametreleri ile Değerlendirilmesi
- Akut Kalp Yetmezliğinde Sağkalım Değerlendirmek için Yeni Bir Skor: Diüretik Etkinlik Skoru
- Yoğun Bakımda Takip Edilen Alkol Zehirlenmelerinin Retrospektif İncelenmesi
- Adrenal Kitle Tedavisinde Cerrahi Sonuçlar: Retrospektif Bir Analiz
- Alzheimer Hastalarında El Becerisi, Denge ve Gövde Kontrolü: Kesitsel Bir Araştırma
- Annona Muricata Yaprak Ekstratının Spinal Korddaki Radyoprotektif Etkileri ve Histopatolojik Sonuçları
- Gizemi Çözmek: Yüksek Dansiteli Lipoprotein ‘İyi’ Kolesterol Nasıl ‘Kötü’ Oluyor?
- Adli Olguların Ceza Hukuku Bağlamında Psikiyatrik Değerlendirmesi; Sosyodemografik Özellikler, Klinik Tanılar ve Suç İlişkileri: Retrospektif Bir Çalışma
- Amyand Hernisi: Olgu Sunumu
- İleri Evre Akciğer Kanseri Hastasında Radyoterapi Sonrası İlerleyen Erişkin Trakeobronkomalazi: Nadir Bir Olgu
- “Apendiks Müsinöz Neoplazi Hastalarında Klinik Deneyimimiz” İsimli Makaleye Editör Mektubu

Dergimizin yayınlanmasında; Rektör Prof. Dr. İsmail Hakkı ÖZÖLÇER’e, Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Hande AYDEMİR’e, yazarlara, yazıları titizlikle değerlendiren hakemlerimize, Danışma Kurulumuza, Türkçe ve İngilizce Dil Redaksiyon Kurulumuza, Alan Editörlerine, Editör yardımcılara, Yayın Kurulumuza, teknik görevlilerimize ve yayınevimize teşekkür ederiz.



Prof. Dr. Hale Sayan ÖZAÇMAK
2024 Ağustos Sayı Editörü



Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Baş Editör
Ağustos 2024

EDITORIAL

Dear Readers,

We present to you on time the August 2024 issue of the Medical Journal of Western Black Sea (Med J West Black Sea) published by Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine.

Our journal, which started publication in 2017, has been indexed by TUBITAK UAKBIM TR Index since 2019 and continues to contribute to the literature with its current and scientific publications. As the national and international visibility of our journal increases, the flow of publications sent to our journal by valuable scientists also increases.

We are sharing an innovation with you in this issue of our journal. Our Editorial Board have decided to publish the graphical abstract of the articles to be published together. A graphical abstract should allow readers to quickly gain an understanding of the main take-home message of the paper and is intended to encourage browsing, promote interdisciplinary scholarship, and help readers identify more quickly which papers are most relevant to their research interests. Journals are increasingly requesting the submission of a “graphical” or “visual abstract” alongside the body of the article. This is a single, concise, pictorial and visual summary of the main findings of the article. It could either be the concluding figure from the article or better still a figure that is specially designed for the purpose, which captures the content of the article for readers at a single glance. Detailed information about the graphical abstract is available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/mjwbs/page/16765>.

In our August 2024 issue of our Western Black Sea Medical Journal (Volume 8, Issue 2), we would like to share with you the articles on the following topics:

- Current Status and New Treatment Approaches in Idiopathic Pulmonary Fibrosis
- Histological Scoring Systems for the Assessment of the Degree of Lung Injury in Rats
- The Relationship Between Platelet Indices, Hormonal Status, and Insulin Resistance in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Case-Control Study
- Evaluation of Effects of Inhaled Corticosteroid (Budesonide) on Cycstatin C, Angiotensin Converting Enzyme, α -1-Antitrypsin, Interleukin-8 and Clinical Status in Mild to Moderate Persistent Asthmatic Children
- Evaluation of the Risk of Malignant Arrhythmia Through Electrocardiography Parameters in Patients with Urinary Stone Disease
- A Novel Index for Survival in Acute Heart Failure: Diuretic Efficiency Score
- Retrospective Investigation of Alcohol Intoxications Followed in Intensive Care Unit
- Surgical Outcomes of Adrenal Mass Management: A Retrospective Analysis
- Manual Dexterity, Balance, and Trunk Control in Patients with Alzheimer’s Disease: A Cross-Sectional Study
- Radioprotective Effects of Annona Muricata Leaf Extract in the Spinal Cord
- Unraveling the Mystery: How High Density Lipoprotein ‘Good’ Cholesterol Goes ‘Bad’?
- Psychiatric Evaluation of Forensic Cases in the Context of Criminal Law; Sociodemographic Characteristics, Clinical Diagnoses, and Crime Relations: A Retrospective Study
- Amyand’s Hernia: A Case Report
- Adult Tracheobronchomalacia that Progressed Following Radiotherapy in an Advanced-stage Lung Cancer Patient: A Rare Case Report
- Editor’s Letter to the Article “Our Clinical Experience in Patients with Appendiceal Mucinous Neoplasia”

In the publication of our journal; I would like to thank to Rector, Prof. Dr. İsmail Hakkı ÖZÖLÇER, to Dean Prof. Dr. Hande AYDEMİR, the authors, our referees who carefully evaluated the articles, our Advisory Board, our Turkish and English Language Editorial Board, Field Editors and Assistant Editors, our Editorial Board, our technical staff and our publishing house.

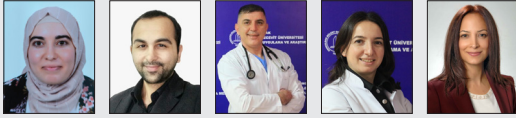
Özçmak, Hale Sayan, Prof., MD.
The Editor of 2024 August’s Issue

Bayraktaroglu, Taner, Prof., MD.
Chief Editor
August 2024

İÇİNDEKİLER

Derleme / Review

- 91 İdiopatik Pulmoner Fibroziste Mevcut Durum ve Yeni Tedavi Yaklaşımları**
Current Status and New Treatment Approaches in Idiopathic Pulmonary Fibrosis
Seyde Nur UÇAR, Yusuf ELMA, Bülent ALTINSOY, Ayşegül TOMRUK ERDEM, Emine YILMAZ CAN



- 104 Histological Scoring Systems for the Assessment of the Degree of Lung Injury in Rats**
Sıçanlarda Akciğer Hasarının Değerlendirilmesi için Kullanılan Histolojik Derecelendirme Sistemleri
Osman CENGİL, Mete KEÇECİ



Özgün Araştırmalar / Original Researchs

- 113 The Relationship Between Platelet Indices, Hormonal Status, and Insulin Resistance in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Case-Control Study**
Polikistik Over Sendromlu Adölesanlarda Trombosit İndeksleri, Hormonal Durum ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki: Retrospektif Bir Vaka-Kontrol Çalışması
Serap TOPKARA SUCU, Hüseyin Levent KESKİN



- 120 Hafif-Orta Persistan Astımlı Çocuklarda İnhalde Kortikosteroid (Budesonide)'in Serum α -1-Antitripsin, Sistatin C, ACE, IL-8 ve Klinik Üzerine Etkisinin Araştırılması**
Evaluation of Effects of Inhaled Corticosteroid (Budesonide) on Cystatin C, Angiotensin Converting Enzyme, α -1-Antitripsin, Interleukin-8 and Clinical Status in Mild to Moderate Persistent Asthmatic Children
Tunç TUNÇER, Nazan TOMAÇ



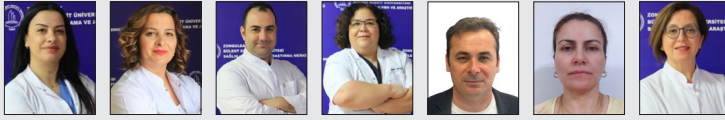
- 129 Evaluation of the Risk of Malignant Arrhythmia Through Electrocardiography Parameters in Patients with Urinary Stone Disease**
Üriner Taş Hastalığı Olan Hastalarda Malign Aritmi Riskinin Elektrokardiyografi Parametreleri ile Değerlendirilmesi
Hilal HOCAGİL, Abdullah Cüneyt HOCAGİL, Tuğba AKKAYA HOCAGİL



- 135 A Novel Index for Survival in Acute Heart Failure: Diuretic Efficiency Score**
Akut Kalp Yetmezliğinde Sağkalım Değerlendirmek için Yeni Bir Skor: Diüretik Etkinlik Skoru
İrem Müge AKBULUT, Volkan KOZLUCA, Türkan Seda TAN KÜRKLÜ, Ramtin ALİ, Bilge Nazar ATEŞ, Mehmet Emre ÖZERDEM, Seyhmus ATAN, Yakup Yunus YAMANTÜRK, Kerim ESENBOĞA, Tamer SAYIN



- 144 Retrospective Investigation of Alcohol Intoxications Followed in Intensive Care Unit**
Yoğun Bakımda Takip Edilen Alkol Zehirlenmelerinin Retrospektif İncelenmesi
Bengü Gülhan KÖKSAL, Keziban BOLLUCUOĞLU, Çağdaş BAYTAR, Rahşan Dilek OKYAY, Özcan PİŞKİN, Gamze KÜÇÜKOSMAN, Hilal AYOĞLU



- 152 Surgical Outcomes of Adrenal Mass Management: A Retrospective Analysis**
Adrenal Kitle Tedavisinde Cerrahi Sonuçlar: Retrospektif Bir Analiz
Hakan BALBALOĞLU, Sakin TEKİN, Oguzhan DENİZ, Hatice TEKİN, Guldeniz KARADENİZ CAKMAK, Mustafa COMERT



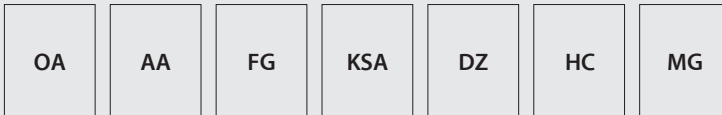
- 160 Manual Dexterity, Balance, and Trunk Control in Patients with Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study**
Alzheimer Hastalarında El Becerisi, Denge ve Gövde Kontrolü: Kesitsel Bir Araştırma
Taskin OZKAN, Nigar Esra ERKOÇ ATAĞLU, Fatih SOKE, Selda KARAKOC, Suleyman Furkan HANGUN, Mustafa Ertugrul YASA, Cagri GULSEN, Hatice Ayse TOKCAER BORA



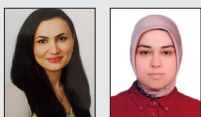
- 168 Radioprotective Effects of Annona Muricata Leaf Extract in the Spinal Cord**
Annona Muricata Yaprak Ekstratının Spinal Korddaki Radyoprotektif Etkileri ve Histopatolojik Sonuçları
Özlem ELMAS, Havva Hande KESER ŞAHİN, Emrah KESKİN, Özlem APSAR BAŞARAN



- 177 Unraveling the Mystery: How High Density Lipoprotein 'Good' Cholesterol Goes 'Bad'?**
Gizemi Çözmek: Yüksek Dansiteli Lipoprotein 'İyi' Kolesterol Nasıl 'Kötü' Oluyor?
Oguz ARSLANTURK, Ahmet AYDIN, Fatih GUMUS, Kubra S. AYDIN, Dilara ZEYBEK, Hande CANPINAR, Murat GUVENER

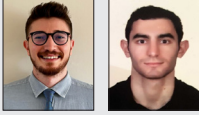


- 185 Adli Olguların Ceza Hukuku Bağlamında Psikiyatrik Değerlendirmesi; Sosyodemografik Özellikler, Klinik Tanılar ve Suç İlişkileri: Retrospektif Bir Çalışma**
Psychiatric Evaluation of Forensic Cases in the Context of Criminal Law; Sociodemographic Characteristics, Clinical Diagnoses, and Crime Relations: A Retrospective Study
Esra PUŞE BAYRAMOĞLU, Nefise DEMİR

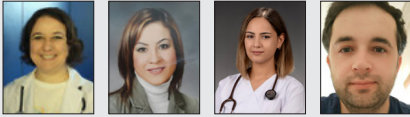


Olgu Sunumları / Case Reports

- 196** **Amyand's Hernia: A Case Report**
Amyand Hernisi: Olgu Sunumu
Ahmet Orçun KÖROĞLU, Sıtkı Safa TAFLAN

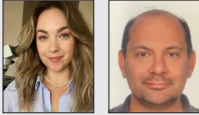


- 201** **Adult Tracheobronchomalacia that Progressed Following Radiotherapy in an Advanced-stage Lung Cancer Patient: A Rare Case Report**
İleri Evre Akciğer Kanseri Hastasında Radyoterapi Sonrası İlerleyen Erişkin Trakeobronkomalazi: Nadir Bir Olgu
Hülya ABALI, Seda TURAL ÖNÜR, Aslı BİÇEN, Kaan KARA

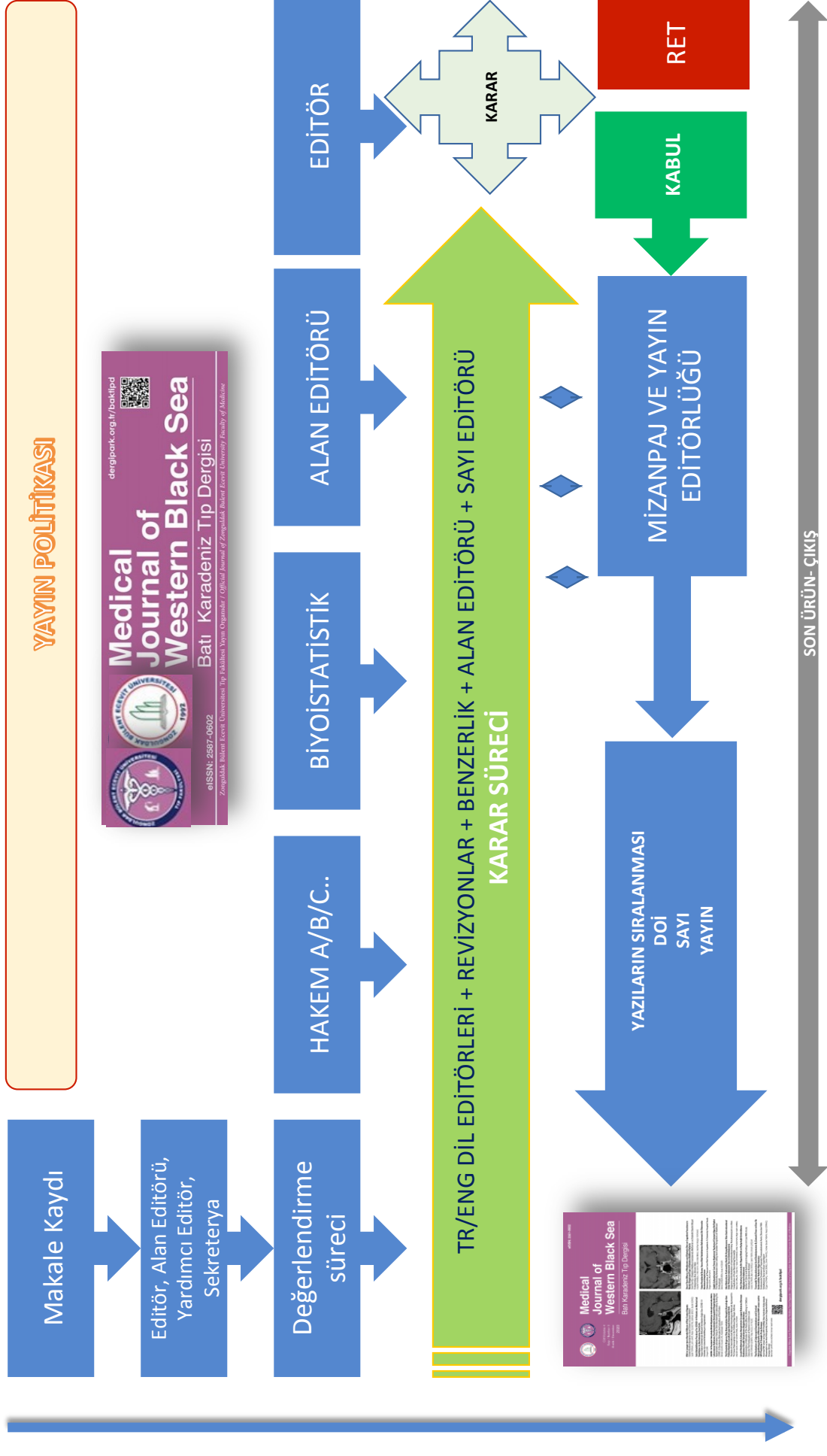


Editöre Mektup / Letter to Editor

- 207** **"Apendiks Müsinöz Neoplazi Hastalarında Klinik Deneyimimiz" İsimli Makaleye Editör Mektubu**
Editor's Letter to the Article "Our Clinical Experience in Patients with Appendiceal Mucinous Neoplasia"
Hatice Ceren SAYAR, Haldun UMUDUM






YAYIN POLİTİKASI



İdiopatik Pulmoner Fibroziste Mevcut Durum ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

Current Status and New Treatment Approaches in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Seyde Nur UÇAR¹ , Yusuf ELMA¹ , Bülent ALTINSOY² , Ayşegül TOMRUK ERDEM² ,
Emine YILMAZ CAN¹ 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Seyde Nur Uçar 0000-0002-5185-399X, Yusuf Elma 0000-0002-2670-6875, Bülent Altınsoy 0000-0002-2481-0978, Ayşegül Tomruk Erdem 0000-0002-5346-9107, Emine Yılmaz Can 0000-0003-4022-2233

Bu makaleye yapılacak atıf: Uçar SN ve ark. İdiopatik pulmoner fibroziste mevcut durum ve yeni tedavi yaklaşımları. Med J West Black Sea. 2024;8(2):91-103.

GRAFİKSEL ÖZET

Umut vadeden çalışmalar vardır, ancak etkin bir tedavi için daha fazla araştırma gereklidir.

İnhale patojenler,
viral enfeksiyonlar,
otoimmün hastalıklar vb.



Epitel hücre hasarı ve inflamasyonla başlayan süreç, yıllar içinde akciğer dokusunda fibrotik değişikliklerin meydana gelmesi ile sonuçlanır.

İdiopatik akciğer fibrozisi olarak adlandırılan bu klinik duruma yaklaşım; tanı, prognozun belirlenmesi, tedavi ve tedavi takibini kapsayan kompleks bir süreçtir. İdiopatik akciğer fibrozisinin henüz etkin bir tedavisi bulunmamaktadır.

Bu derleme, idiyopatik pulmoner fibrozisin mevcut durumu ve yeni tedavi yaklaşımları hakkında güncel bilgiler sunmaktadır. Böylece, hem araştırmacılar hem de klinisyenler için önemli bir kaynak görevi görmektedir.

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Seyde Nur Uçar, Yusuf Elma,
Bülent Altınsoy, et al.

Uçar SN, Elma Y, et al.. İdiopatik pulmoner...
Med J West Black Sea. 2024;8(2):91-103.

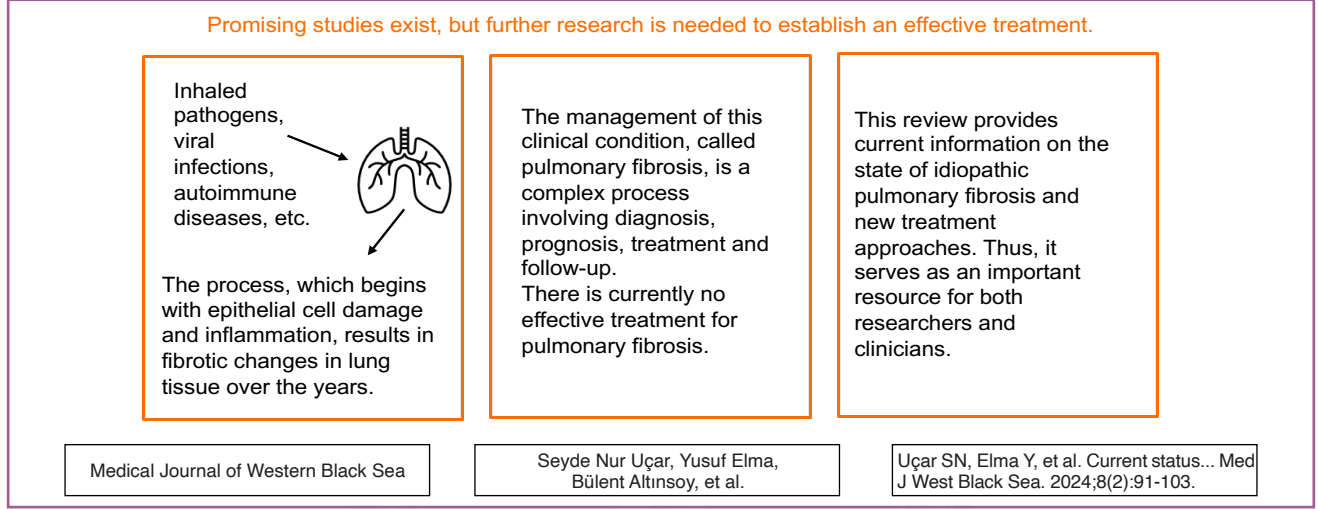
ÖZ

İdiopatik pulmoner fibrozis normal akciğer dokusunun yerini gaz değişimine olanak vermeyen bağ dokusunun aldığı, etiyojisi bilinmeyen, ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. Akciğer dokusunda fibrozisin gelişimi kronik bir süreçtir ve bu sürece birden fazla sinyal yolağı ve mediyatör katkıda bulunmaktadır. Bilinmeyen etiyojisine rağmen, çeşitli genetik ve çevresel faktörler idiyopatik pulmoner fibrozisle ilişkilendirilmektedir. İdiopatik pulmoner fibrozisin kliniği, akciğer fonksiyonlarının kademeli kaybını içermekte ve hastalar son evrede genellikle solunum yetmezliği ile kaybedilmektedir. Bu nedenle, uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve uygulanması kritik bir öneme sahiptir. Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve yaşam kalitesini artırmak için çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Mevcut tedavi yaklaşımları arasında en yaygın kullanılanlar, pirfenidon ve nintedanib gibi antifibrotik ilaçlardır. Bu ilaçlarla, akciğer dokusunda

fibrozisin ilerleyişi yavaşlatılabilmekte ve semptomlar hafifletilebilmektedir. Henüz etkin bir tedavisi olmayan hastalık için, patofizyolojide rol oynayan sinyal yollarının ve mediyatörlerin hedeflendiği yeni tedavi yaklaşımları oluşturulmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında pirfenidon ve nintedanib kombinasyonu, BI 1015550, PLN-74809, TRK-250, BMS-986278, PBI-4050, TD139, treprostinil ve kök hücre tedavisi gibi potansiyel tedaviler yer almaktadır. Şu anda yürütülen ve gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalar sayesinde, daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve hastalığın tam anlamıyla tedavi edilebilmesi umut edilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antifibrotik ilaçlar, idiyopatik pulmoner fibrozis, klinik çalışmalar, pulmoner fibrozis, yeni tedavi yaklaşımları

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis is a progressive lung disease of unknown etiology, characterized by the replacement of normal lung tissue with connective tissue that does not allow for gas exchange. The development of fibrosis in lung tissue is a chronic process and multiple signaling pathways and mediators contribute to this process. Despite its unknown etiology, several genetic and environmental factors have been associated with idiopathic pulmonary fibrosis. The clinical presentation of idiopathic pulmonary fibrosis involves a gradual loss of lung function and patients usually die in the end-stage with respiratory failure. Therefore, it is critical to identify and implement appropriate treatment approaches. While there is no definitive cure, several treatment options are available to slow disease progression and improve quality of life. Among the current treatment approaches, the most commonly used are antifibrotic drugs such as pirfenidone and nintedanib. These medications can slow the progression of fibrosis in lung tissue and relieve symptoms. New therapeutic approaches targeting signaling pathways and mediators involved in pathophysiology are being developed for the disease, for which there is no effective treatment yet. These approaches include potential therapies such as the combination of pirfenidone and nintedanib, BI 1015550, PLN-74809, TRK-250, BMS-986278, PBI-4050, TD139, treprostinil and stem cell therapy. Through current and future studies, it is hoped that more effective treatment methods can be developed and the disease can be completely cured.

Keywords: Antifibrotic drugs, clinical trials, idiopathic pulmonary fibrosis, new treatment approaches, pulmonary fibrosis

GİRİŞ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF), nedeni bilinmeyen ancak ilerleyici ve son dönem solunum yetmezliğine yol açan bir akciğer hastalığıdır. Bu fibrotik akciğer hastalığı, akciğer parankiminde tahribata ve solunum fonksiyonlarında progresif bozulmaya neden olmaktadır. İdiyopatik pulmoner fibrozis, genellikle 50 yaş üstü bireyleri etkilemekte ve yıllık insidans oranı 3-9/100.000 kişi arasında değişmektedir (1).

Hastalığın etiolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immünolojik süreçlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozisin ilerleyici seyri nedeniyle, hastalığın temel mekanizmalarının anlaşılması ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu derleme çalışmasında, IPF'nin patofizyolojisi, risk faktörleri, tanı yöntemleri, prognostik faktörler, evrelendirme, mevcut tedavi yaklaşımları ve gelecekteki terapötik atılımlar için umut vaat eden araştırmalar güncel literatür ışığında ele alınacaktır.

Makalemiz, IPF'nin patofizyolojisinin incelenmesiyle başlayacaktır. Ardından, bilinen risk faktörleri ve bunların hastalığın başlangıcındaki ve ilerlemesindeki rolü tartışılacaktır. Tanı süreci, mevcut kılavuzlar ve en iyi uygulamalar ışığında ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Prognostik faktörler bölümünde, hastalığın seyrini ve sonuçlarını etkileyen çeşitli klinik, fizyolojik ve biyolojik belirteçler incelenecektir. Sonrasında hastalığın evrelendirilmesi hakkında bilgi verilecektir. İdiopatik pulmoner fibrozis tedavisinin tarihsel gelişimi, erken dönem anti-inflamatuvar yaklaşımlardan modern antifibrotik tedavilere kadar olan süreci kapsayacaktır. Bu bölüm, tedavi paradigmasının nasıl evrildiğine dair değerli içgörüler sunacaktır. Güncel tedavi yaklaşımları, mevcut antifibrotik ilaçların ayrıntılı bir analizini içerecektir. İlaç seçimi, doz ayarlaması, yan etki yönetimi ve tedavi takibi gibi pratik hususlar ele alınacaktır. Son olarak, gelecekteki araştırma yönelimleri ve umut vaat eden yeni tedavi yaklaşımları incelenecektir.

Bu kapsamlı inceleme, IPF hakkında güncel ve derinlemesine bir anlayış sunmayı amaçlamaktadır. İdiopatik pulmoner fibrozisin karmaşık doğası göz önüne alındığında, hem klinisyenler hem de araştırmacılar için değerli bir kaynak olması hedeflenmektedir.

Patofizyoloji

Akciğer fibrozisinin patofizyolojisi henüz netleştirilememiştir; ancak patofizyolojide, inflamasyon, oksidatif stres, inflamatuvar ve profibrotik sitokinler, fibroblastların aktivasyonu ve miyofibroblastlara dönüşümünün rol aldığı bildirilmiştir (2). Akciğer epitelinin hasarı ve inflamasyon ile başlayan süreç fibrozise doğru ilerlemektedir. Bu süreçte rol oynayan sitokinlerden dönüştürücü büyüme faktörü-beta1 (TGF- β 1), fibrozis oluşumunun temel sorumlusu olarak nitelendirilmektedir. Diğer önemli mediyatörler arasında bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve TGF- β 1'in işlevlerini artıran ve fibrojenik hücreleri çeken trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ailesi yer almaktadır (3).

Dönüştürücü büyüme faktörü-beta1; fibroblast aktivasyonuna, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümüne neden olmaktadır. Miyofibroblastlar hem fibroblast hem de düz kas hücrelerinin özelliklerine sahip mezenkimal hücrelerdir, fibrotik dokuda yoğun olarak bulunan ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin üretiminin ana sorumlusu olduğu bildirilmiştir (2). Fibroziste miyofibroblastlardan alfa-düz kas aktin (α -sma) üretimi de olmaktadır. Sonuç olarak akciğer dokusunda, epitel hücrelerinin yerini fibroblast, miyofibroblast gibi mezenkimal hücreler almaktadır. Bu durum epitelyal-mezenkimal dönüşüm (EMT) olarak adlandırılmaktadır. EMT sonucunda fibrotik dokuda epitelyal hücrelerin göstergesi olan epitelyal-kaderin (E-cadherin) azalırken, mezenkimal hücre-doku göstergesi olan nöral-kaderin (N-cadherin), α -sma ve ECM bileşenleri (fibronektin, kolajen vb) artmaktadır.

Patofizyolojiyi aydınlatmaya yönelik çalışmalar devam etmekte ve bu çalışmalar ile fibrozise katkıda bulunan sinyal yollarına ve mediyatörlere ait yeni bilgiler elde edilmektedir. Bu bilgiler ışığında da yeni tedavi stratejileri geliştirilmektedir.

Risk Faktörleri

İdiopatik pulmoner fibrozisin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, çeşitli risk faktörleri hastalığın gelişimine katkıda bulunabilmektedir. İdiopatik pulmoner fibrozis genellikle 50 yaş üstü yetişkinlerde görülmekte ve erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanmaktadır. Mevcut veya geçmiş sigara içiciliği önemli bir risk faktörü olarak kabul edilirken, ahşap, metal tozu, tarım kimyasalları veya taş ocağı tozu gibi maddelere uzun süreli mesleki veya çevresel maruziyet de riski artırabilmektedir. Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) da, mide asidinin akciğerlere mikroaspirasyonu yoluyla akciğer hasarına neden olarak IPF riskini yükseltebilmektedir (4). Bazı genetik mutasyonlar ve ailesel yatkınlık da hastalığın gelişiminde rol oynayabilmektedir. Ayrıca, Epstein-Barr virüsü, influenza ve hepatit C gibi bazı viral enfeksiyonların yanı sıra, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar da IPF gelişimine katkıda bulunabilmektedir (5). Bu risk faktörlerinin bilinmesi, erken tanı ve önleme stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Tanı Süreci

İdiopatik pulmoner fibrozisin tanısı, kompleks ve multidisipliner bir yaklaşım gerektiren zorlu bir süreçtir. Tanı algoritması, klinik, radyolojik ve gerektiğinde patolojik bulguların entegrasyonuna dayanmaktadır. Süreç, kapsamlı bir anamnez ve fizik muayene ile başlamakta; bu aşamada, progresif dispne, kuru öksürük ve parmaklarda çomaklaşma gibi karakteristik semptom ve bulgular değerlendirilmektedir. Ayrıca, yaş, meslek ve sigara kullanım öyküsü gibi risk faktörleri de detaylı olarak incelenmektedir (6).

Görüntüleme yöntemleri, özellikle yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), IPF tanısında vazgeçilmezdir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, akciğer parankimindeki fibrotik değişiklikleri, özellikle karakteristik "bal peteği" görünümünü ortaya koyarak, hastalığın radyolojik imzasını belirlemeye yardımcı olmaktadır. Solunum fonksiyon testleri, akciğer mekaniğini ve gaz değişim kapasitesini değerlendirmek için kullanılmakta; tipik olarak restriktif ventilasyon paterni ve difüzyon kapasitesinde azalma gözlenmektedir (7). Laboratuvar tetkikleri, diğer potansiyel etiolojileri dışlamak ve inflamatuvar belirteçleri değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır. Otoimmün belirteçlerin analizi, IPF'yi bağ dokusu hastalıklarına sekonder gelişen akciğer fibrozisinden ayırt etmede kritik öneme sahiptir. Radyolojik bulgular tanı için yeterli olmadığında, bronkoskopi ve cerrahi akciğer biyopsisi gibi invaziv prosedürler gerekebilmektedir. Bu prosedürler, "olağan interstisyel pnömoni" paterninin histopatolojik olarak doğrulanmasına olanak sağlamaktadır.

Erken ve kesin tanı, uygun tedavi stratejilerinin formülasyonu ve hastalık progresyonunun modifikasyonu açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, tanı algoritmasının sürekli geliştirilmesi ve klinisyenlerin bu konudaki farkındalığının artırılması, IPF yönetiminde önemli bir odak noktası olmaya devam etmektedir.

Prognostik Faktörler

İdiopatik pulmoner fibroziste prognoz, birçok faktörün etkileşimine bağlı olarak değişkenlik göstermekte ve hastalığın seyri hastadan hastaya farklılık arz edebilmektedir. Prognostik faktörlerin kapsamlı değerlendirilmesi, klinisyenlere hastalığın evrelendirilmesinde, hastalık progresyonunu öngörmede ve tedavi stratejilerini optimize etmede yardımcı olmaktadır.

Tanı anındaki yaş ve cinsiyet, önemli demografik prognostik faktörler arasında yer almaktadır. İleri yaş ve erkek cinsiyet, genellikle daha kötü bir prognozla ilişkilendirilmektedir. Fizyolojik parametreler arasında, zorlu vital kapasite (FVC) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) başta olmak üzere solunum fonksiyon testlerindeki bazal değerler ve zaman içindeki değişimler, hastalık progresyonunu ve sağkalımın güçlü göstergeleridir. Özellikle 6 veya 12 aylık periyotlarda FVC'de %10'dan fazla düşüş veya DLCO'da %15'ten fazla azalma, artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Radyolojik bulgular da prognozun belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır. HRCT'de gözlenen fibrozis yaygınlığı ve bal peteği paterni, hastalık şiddetinin ve ilerleyişinin önemli göstergeleridir. Ayrıca, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) varlığı ve şiddeti de prognoz üzerinde belirgin etkiye sahiptir (8).

Egzersiz kapasitesi, özellikle 6 dakika yürüme testi sonuçları, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir prognostik araçtır. Test sırasında gözlenen desatürasyon derecesi ve yürüme mesafesindeki azalma, kötü prognozun habercisi olabilmektedir.

Biyobelirteçler, IPF prognozunun değerlendirilmesinde giderek artan bir öneme sahiptir. Serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6), matriks metalloproteinaz-7 (MMP-7), kemokin ligand-18 (CCL-18) ve sürfaktan proteinleri gibi moleküller, hastalık aktivitesi ve progresyonu ile korelasyon göstermektedir (9). Genetik faktörler de prognoz üzerinde etkilidir; örneğin, mûsin 5B (MUC5B) promoter polimorfizmi varlığı, paradoksal olarak daha iyi bir sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (4).

Komorbiditelerin varlığı ve şiddeti, IPF prognozunu önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon, amfizem, GERD ve kardiyovasküler hastalıklar gibi eşlik eden durumlar, genellikle daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Akut alevlenmeler, IPF seyrinde önemli bir dönüm noktasıdır ve prognoz üzerinde dramatik bir etkiye sahiptir. Bu olayların sıklığı ve şiddeti, hastalığın genel seyrini ve sağkalım beklentisini önemli ölçüde etkilemektedir (8). Son olarak,

tedaviye yanıt ve uyum da prognostik değerlendirmede göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir. Antifibrotik tedavilere olumlu yanıt veren hastalarda genellikle daha iyi bir prognoz gözlenmektedir.

Bu prognostik faktörlerin bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi, klinisyenlere hastaya özel risk dercelendirme, tedavi kararlarını yönlendirme ve gerektiğinde palyatif bakıma geçiş zamanını belirleme konularında rehberlik etmektedir. İdiopatik pulmoner fibrozisin heterojen doğası göz önüne alındığında, prognostik değerlendirmenin dinamik bir süreç olduğu ve düzenli aralıklarla tekrarlanması gerektiği de unutulmamalıdır.

Evrelendirme

Hastalar tanı aldıktan sonra uygun tedavinin başlanabilmesi için hastalığın şiddetinin/evresinin belirlenmesi gerekmektedir. Hastalığın şiddeti/evresi semptomlar, fizyolojik parametreler (FVC, DLCO), radyolojik bulgular, 6 dakika yürüme testi bulguları, alveolo-arteriyel oksijen gradyentinde ($p[A-a]O_2$) meydana gelen değişiklikler ile belirlenmektedir (Tablo 1) (10).

Hastalığın evrelendirilmesi için Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji (Gender-Age-Physiology/GAP) indeksi de kullanılabilir (Tablo 2). Bu indekste evrelere göre mortalite insidansı hakkında da bilgi verilmektedir (11).

MEVCUT TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

İdiopatik Pulmoner Fibrozis Tedavisinin Tarihsel Gelişimi

İdiopatik pulmoner fibrozis tedavisi, hastalığın karmaşık patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte zaman içinde önemli bir evrim geçirmiştir. Tedavi yaklaşımları, hastalığın inflamatuvar bir süreç olduğu düşüncesinden, fibrotik bir patoloji olduğu anlayışına doğru kaymıştır.

1990'ların başlarında ve 2000'lerin ortalarına kadar, IPF tedavisinde anti-inflamatuvar ve immünsüpresif ajanlar ön planda olmuştur. Kortikosteroidler, tek başına veya azatioprin ve N-asetilsistein gibi ajanlarla kombinasyon hâlinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bu dönemde, varfarin, sildenafil, simtuzumab, interferon-gamma ve endotelin reseptör antagonistleri gibi yeni tedavi yaklaşımları da denenmiştir (12–14). Ancak, 2012 yılında yayımlanan PANTHER-IPF çalışması, prednizon, azatioprin ve N-asetilsistein kombinasyon tedavisinin zararlı olabileceğini göstererek, bu yaklaşımın terk edilmesine yol açmıştır (12). 2000'lerin sonlarına doğru, araştırmalar IPF'nin primer olarak fibrotik bir hastalık olduğu anlayışına yönelmiştir. Bu paradigma değişimi, antifibrotik ajanların geliştirilmesine odaklanılmasını sağlamıştır. 2014 yılı, IPF tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur. İki antifibrotik ajan, pirfenidon ve nintedanib, büyük ölçekli klinik çalışmalarda etkinliklerini kanıtlayarak Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır.

Tablo 1: Hastalığın Şiddetinin Belirlenmesi ve Evrelendirme.

	Semptomlar	HRCT	FVC	DLCO	6 Dakika Yürüme Testi (p[A-a]O ₂)	
Hafif şiddetli/ Erken evre IPF	Asemptomatik veya hafif düzeyde semptomlar (kuru öksürük, önemli efor gerektiren durumlarda dispne)	Akciğer parankiminin %10'ndan azında tutulma (subplevral, bibazilerretiküler lezyonlar ve bal peteği görünümü)	Normal veya hafif azalmış	Normal veya hafif azalmış	Normal yürüme mesafesi (400-700 metre) veya yürüme mesafesinde hafif azalma	Normal veya hafif yüksek (<20 mmHg)
Orta şiddetli/ Orta evre IPF	Daha sık ve daha şiddetli öksürük, orta düzeyde efor gerektiren durumlarda dispne Eforla oksijen gereksinimi	Akciğer parankiminin %20-30'unu tutan retiküler lezyonlar, %5'inden azını tutan bal beteği görünümü	%30-50 azalma	%35-55 azalma	Yürüme mesafesinde orta düzeyde azalma	21-30 mmHg
Şiddetli/ İleri evre IPF	Şiddetli öksürük, hafif düzeyde efor gerektiren durumlarda (100 metre yürüme, 1 kattan fazla merdiven çıkma) dispne İstirahatte veya eforla oksijen gereksinimi	En az 3 alanda akciğer parankiminin %5'inden fazlasını tutan bal beteği görünümü	%50'den fazla azalma	%55'ten fazla azalma	Yürüme mesafesinde ciddi düzeyde azalma ve test sırasında oksijen satürasyonunda %4 ve üzerinde azalma	>30 mmHg

Bunlara ek olarak ileri evrede oda havası solurken oksijen satürasyonunun %88'in altında olması beklenir.

IPF: İdiopatik pulmoner fibrozis, **HRCT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, **FVC:** Zorlu vital kapasite, **DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, **(p[A-a]O₂):** Alveolo-arteriyel oksijen gradyenti

Tablo 2: GAP İndeksi ve Evreleme Sistemi.

	Parametreler	Puan	
Cinsiyet*	Kadın	0	
	Erkek	1	
Yaş	≤60	0	
	61-65	1	
	>65	2	
Fizyoloji	FVC		
	%0-24 azalma	0	
	%25-50 azalma	1	
	%50'den fazla azalma	2	
	DLCO		
	%0-34 azalma	0	
	%35-54 azalma	1	
%55 ve üzerinde azalma	2		
Gerçekleştirilemiyor**	3		
Evreleme			
	Evre I (Erken evre)	Evre II (Orta evre)	Evre III (İleri evre)
Toplam Puan	0-3	4-5	6-8
Mortalite			
1 yıl	%5.6	%16.2	%39.2
2 yıl	%10.9	%29.9	%62.1
3 yıl	%16.3	%42.1	%76.8

"A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis" başlıklı makaleden (11) uyarlanmıştır.

*Kadın hastalar için 0 puan, erkek hastalar için 1 puan verilmelidir.

**Hastanın semptomlarının ve akciğer fonksiyonlarının testi gerçekleştirilmesine imkan vermediği durumlar

GAP: Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji (Gender-Age-Physiology), **FVC:** Zorlu vital kapasite, **DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

Pirfenidon, anti-inflamatuvar ve antifibrotik özelliklere sahip bir ajandır. CAPACITY ve ASCEND çalışmaları, pirfenidonun akciğer fonksiyonundaki düşüşü yavaşlattığını ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. Nintedanib ise, çoklu tirozin kinaz inhibitörü olarak etki gösteren bir antifibrotik ajandır. INPULSIS çalışmaları, nintedanibin FVC düşüş hızını azalttığını ve akut alevlenme riskini düşürdüğünü ortaya koymuştur (4).

Bu antifibrotik ajanların kullanıma girmesiyle birlikte, IPF tedavisinde yeni bir çağ başlamıştır. Günümüzde, pirfenidon ve nintedanib, IPF tedavisinin temel taşları hâline gelmiştir. Bu ilaçlar, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada etkili olmakla birlikte, semptomları tamamen ortadan kaldıramamakta veya hastalığı geri döndürememektedir.

Tedavinin yanı sıra, destek bakımı da IPF yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon, aşılama ve komorbiditelerin yönetimi, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmede kritik öneme sahiptir. Akciğer transplantasyonu, uygun hastalar için hâlâ nihai bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Gelecekte, IPF tedavisinin daha da kişiselleştirilmiş hâle gelmesi beklenmektedir. Biyobelirteçlerin ve genetik profillemenin kullanımı, hangi hastaların hangi tedavilerden en çok fayda göreceğini belirlemeye yardımcı olabilir.

Antifibrotik İlaç Seçimi

Erken ve orta evre hastalıkta antifibrotik ilaçlarla tedaviye başlanmaktadır. Her iki antifibrotik ilacın da akciğer fonksiyonundaki düşüşü yavaşlatma ve hastalık progresyonunu geciktirme açısından benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (15). Bu nedenle, seçim genellikle yan etki profilleri, hasta tercihleri ve komorbiditelere göre yapılmaktadır.

Pirfenidon, anti-inflamatuvar ve antifibrotik özelliklere sahiptir. En sık görülen yan etkileri arasında gastrointestinal semptomlar (bulantı, dispepsi) ve fotosensitivite reaksiyonları yer almaktadır. Karaciğer fonksiyon testlerini yükseltmektedir (16).

Nintedanib, çoklu tirozin kinaz inhibitörüdür. En yaygın yan etkisi diyaredir. Ayrıca, karaciğer enzimlerinde yükselme ve kanama riskinde artış görülebilmektedir. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (17,18).

İlaç seçiminde hasta özellikleri önemlidir. Örneğin, gastrointestinal yan etkilere duyarlı bir hastada pirfenidon tercih edilebilirken, dış mekan aktivitelerinde bulunan bir hasta için nintedanib daha uygun olabilmektedir. Komorbiditelerin varlığı da seçimi etkileyebilmekte; örneğin, kanama riski yüksek olan hastalarda pirfenidon tercih edilebilmektedir.

Tedavi Takibi

Antifibrotik tedavinin başlanmasından sonra düzenli ve kapsamlı bir takip esastır. Takip süreci şu ana başlıkları içermektedir (19):

1. Akciğer Fonksiyonu Değerlendirmesi: 3-6 aylık aralıklarla tekrarlanan FVC ve DLCO ölçümleri, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde temel parametrelerdir. Zorlu vital kapasitede yıllık %10'dan az düşüş, tedaviye olumlu yanıt olarak değerlendirilmektedir.
2. Radyolojik Değerlendirme: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi genellikle yıllık olarak veya klinik durumda belirgin değişiklik olduğunda tekrarlanmaktadır. Fibrozis yaygınlığındaki değişiklikler tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.
3. Semptom ve Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi: Düzenli olarak uygulanan dispne skorları (örn. modifiye medikal araştırma kurulu/mMRC skalası) ve yaşam kalitesi anketleri (örn. St. George solunum anketi/SGRQ, The King's Brief Interstitial Lung Disease/K-BILD) de tedavinin subjektif etkilerini değerlendirmede önemlidir.
4. Egzersiz Kapasitesi: 6 dakika yürüme testi gibi fonksiyonel testler, hastanın genel durumunun ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.
5. Yan Etki İzlemi: Karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta ayda bir, sonrasında 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Diğer potansiyel yan etkiler açısından da hastalar yakından izlenmelidir.
6. İlaç Uyumu ve Doz Ayarlaması: Yan etkilerin yönetimi için doz ayarlamaları gerekebilir. İlaç uyumu düzenli olarak değerlendirilmeli ve gerektiğinde hasta eğitimi tekrarlanmalıdır.
7. Akut Alevlenmelerin İzlemi: Akut alevlenmeler, prognoz üzerinde önemli etkiye sahiptir. Hastalar, alevlenme belirtileri konusunda eğitilmeli ve bu durumlar hızla değerlendirilmelidir.

8. Komorbiditelerin Yönetimi: Eşlik eden hastalıkların düzenli değerlendirilmesi ve yönetimi, genel tedavi başarısı için kritiktir.

Genel olarak, hastalık progresyonunun yavaşlaması veya stabilizasyonu, tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, belirgin klinik kötüleşme durumunda, alternatif antifibrotik ajana geçiş veya kombinasyon tedavisi gibi seçenekler değerlendirilmelidir (20).

Akciğer Transplantasyonu

Akciğer transplantasyonu, IPF'nin ileri evresinde hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olabilmektedir. Ancak bu süreç karmaşık ve riskli olup, dikkatli bir değerlendirme ve takip gerektirmektedir. Donör sayısının azlığı bu süreci daha da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle kontrendikasyon olmadığı sürece, hastaların daha erken dönemde akciğer nakli açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (21). Akciğer transplantasyonu, hastalıkta tam bir iyileşmenin sağlanabildiği tek tedavi seçeneğidir. Ancak nakil sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar, IPF hastalarının genellikle ileri yaşta olmaları ve genel sağlık durumlarının kötü olması gibi faktörler nedeniyle, transplantasyon sonrasında elde edilen iyileşmeler kaybolabilmekte ve hastalar kaybedilebilmektedir. Transplantasyon sonrasında sağkalımın en düşük olduğu hastalık grubunun IPF olması (ortalama ömür: 5.2 yıl) da bu bilgileri doğrular niteliktedir (22).

YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Yukarıda bahsedildiği gibi IPF'nin henüz kesin bir tedavisi bulunamamıştır. Bu nedenle yeni ve daha etkin tedavi yaklaşımlarının oluşturulmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Klinik çalışmalarla güvenliliği ve etkinliği araştırılan yeni tedaviler şunlardır (Tablo 3);

Pirfenidon+nintedanib kombinasyonu: Klinikte kullanılan antifibrotik ajanların kombine edilmeleri ile toplam antifibrotik etkinliğin artacağı öngörülmüştür. 2015-2022 yılları arasında yapılan klinik çalışmalar ile çoğunlukla kombine tedavinin güvenliliği araştırılmış ve kombinasyon tedavisinin tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (23-25). Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmada kombinasyon tedavisinin etkinliği de değerlendirilmiş ve nintedanib tedavisiyle karşılaştırıldığında kombine tedavi ile FVC'deki düşüşün daha az olduğu, ancak yaşam kalitesi skoru açısından fark olmadığı gözlemlenmiştir (25). Güney Kore'de yapılan retrospektif bir çalışmada ise kombine tedaviyle pirfenidon tedavisi karşılaştırılmış ve etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (23). Her iki çalışmada da kombine tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.

BI 1015550: Siklik adenosin monofosfatı yıkan fosfodiesterez (PDE) 4B enziminin blokörüdür. Yapılan çalışmalarla PDE4 blokajının, immünomodülatör ve antifibrotik etkiye

sahip olduğu gösterilmiştir. Fosfodiesteraz 4 enziminin 4 alt tipi (A-D) vardır. Spesifik PDE 4B blokajı ile daha az yan etki meydana gelmektedir, bu nedende klinik çalışmalarda BI 1015550 tedavi ajanı olarak seçilmiştir (26). 2017-2019 yılları arasında gerçekleştirilen faz I çalışmalarında (www.clinicaltrials.gov; çalışma numaraları NCT03230487, NCT03422068), BI 1015550'in kabul edilebilir bir güvenilirlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir (27). Daha sonra 2021

yılında tamamlan faz II çalışmasında (NCT04419506; 147 kişi), 12 haftalık oral BI 1015550 tedavisi ile FVC ve DLCO'nun arttığı tespit edilmiştir (28). Bu olumlu verilerden sonra 2022 yılında daha kapsamlı ve uzun süreli bir faz III çalışmasına (NCT05321069; 963 kişi, 52 hafta) başlanmıştır. Bu çalışmanın Kasım 2024'te tamamlanması beklenmektedir.

Tablo 3: Yeni Tedavi Yaklaşımlarında Son Durum.

Yeni tedavi yaklaşımı	Yapılan son çalışma/çalışmalar	Çalışmanın yılı	Çalışmanın yapıldığı bölge	Katılımcı sayısı	Çalışma süresi	Sonucu
Pirfenidon+nintedanib kombinasyonu	Randomize, açık etiketli faz IV çalışması (25) (NCT02579603)	2015-2017	Amerika, Avrupa	105	12 hafta	Kombine tedavi, nintedanib tedavisine göre FVC'deki düşüşü azaltmış ancak yaşam kalitesi skorunu değiştirmemiştir.
	Retrospektif çalışma (23)	2022	Güney Kore	109	6 ay	Kombine tedavi ile pirfenidon tedavisi arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
BI 1015550	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması (28) (NCT04419506)	2020-2021	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	147	12 hafta	FVC ve DLCO'da artış saptanmıştır.
	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışması (NCT05321069)	2022-2024	Afrika, Asya, Amerika, Avrupa, Avustralya	963	52 hafta	Çalışma devam ediyor.
PLN-74809 (Bexotegrast)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz IIa çalışması (30) (NCT04396756)	2020-2023	Amerika, Avrupa, Avustralya	119	4, 12 veya 24 hafta	FVC'deki kayıp azalmıştır.
	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz IIb çalışması (NCT06097260)	2023-2025	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	360	52 hafta	Çalışma devam ediyor.
Pamrevlumab (FG-3019)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışması (34) (NCT03955146)	2019-2023	Amerika, Asya, Avustralya	356	48 hafta	Birincil sonlanım noktasını karşılayamadığı (FVC'deki kaybı azaltmadığı) için sonlandırılmıştır.
TRK-250	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz I çalışması (36) (NCT03727802)	2018-2022	Amerika	34	4 hafta	Tolere edilebilir bir güvenliliğe sahiptir.
Pentraxin-2 (Serum amyloid P/zinpentraxin α/PRM-151)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışması (38)* (NCT04552899)	2021-2023	Afrika, Asya, Amerika, Avrupa, Avustralya	664	52 hafta	FVC'deki kayıp engellenememiştir.

Tablo 3 devam

BMS-986020	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması (41) (NCT01766817)	2013-2016	Amerika, Avustralya	143	26 hafta	FVC düşüş hızı azalmış, ancak ciddi hepatobilyer yan etkiler nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır.
BMS-986278	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması (43) (NCT04308681)	2020-2022	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	360	26 hafta	Çalışmanın sonuçları henüz yayınlanmamıştır.
	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışması* (NCT06003426)	2023-2026	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	1185	52 hafta	Çalışma devam ediyor.
Ziritaxestat (GLPG1690)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmaları (45)* (NCT03711162/ ISABELA1, NCT03733444/ ISABELA2)	2018-2021	Afrika, Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	ISABELA1: 525 ISABELA2: 781	52 hafta	Tedavi grubunda FVC'deki düşüşün azalmadığının ve mortalite insidansının daha yüksek olduğunun saptanması üzerine çalışmalar 52. haftada sonlandırılmıştır.
PBI-4050	Açık etiketli, tek kollu faz II çalışması (47) (NCT02538536)	2015-2017	Kanada	41	12 hafta	PBI-4050 ve PBI-4050+nintedanib tedavileriyle, FVC'deki düşüş belirgin düzeyde engellenmiş.
TD139 (Olitigaltin/GB0139)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz IIb çalışması (49) (NCT03832946)	2019-2023	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	141	52 hafta	Çalışmanın sonuçları henüz yayınlanmamıştır.
CC-90001 (BMS-986360)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması (52)* (NCT03142191)	2017-2021	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	165	24 hafta	FVC'deki düşüş anlamlı olarak azalmamıştır; ancak tüm katılımcıların çalışmayı tamamlayamamış olması çalışmanın sonuçlarının güvenilirliğini azaltmaktadır.
Treprostinil	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması (54) (NCT02630316)	2017-2019	Amerika	326 (ILD hastası)	16hafta	IPF hastalarında FVC'deki kayıp engellenmiş.
	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmaları (NCT04708782/ TETON, NCT05255991/ TETON-2)	TETON: 2021-2025 TETON-2: 2022-2025	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	TETON: 396 TETON-2: 396	52 hafta	Çalışma devam ediyor.
Kök hücre tedavisi**	Randomize, kör, plasebo kontrollü faz I çalışması (57) (NCT02013700)	2013-2015	Amerika	9	4 hafta	Tolere edilebilir bir güvenliliğe sahiptir.

*Bu çalışmalara ülkemizden merkez/merkezler de katılmıştır.

**Daha fazla IPF hastasının yer aldığı faz I çalışmaları (NCT04262167, NCT05468502, NCT05016817, NCT06230822) devam etmektedir.

FVC: Zorlu vital kapasite, **DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, **ILD:** İnterstisyel akciğer hastalığı, **IPF:** İdiopatik pulmoner fibrozis.

PLN-74809 (Bexotegraft): İntegrin $\alpha\beta 1$ ve $\alpha\beta 6$ inhibitörüdür. Her bir integrin, bir α alt ünitesi ve bir β alt ünitesinin birleşmesi ile oluşmaktadır. İntegrin ailesinin; hücre-hücre ve hücre-HDM arasında iletişim sağlayan ve adezyon, göç, çoğalma, farklılaşma, doku organizasyonu ve apoptoz gibi yaşamsal süreçlerde rol alan transmembran reseptörleri olduğu bilinmektedir. İntegrin $\alpha\beta 1$ 'in ve $\alpha\beta 6$ 'nın akciğerde TGF- β aktivasyonunda da önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (29). 2023 yılında tamamlanan faz IIa çalışmasında (NCT04396756; 119 kişi); 4, 12 ve 24 haftalık oral PLN-74809 tedavisi ile FVC'deki düşüşün azaldığı ve meydana gelen yan etkilerin hafif ve orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir (30). Bu çalışmadan sonra daha geniş kapsamlı bir faz IIb çalışmasına (NCT06097260; 360 kişi, 52 hafta) başlanmıştır. Çalışmanın 2025 yılında tamamlanması planlanmıştır.

Pamrevlumab (FG-3019): Akciğer fibrozisi patogenezinde rol alan mediyatörlerden CTGF'nin antagonisti bir monoklonal antikordur. Pamrevlumab ile akciğerde CTGF düzeyi azalmakta buna bağlı olarak HDM üretimi ve fibrozis engellenmektedir (31). 2004 yılında yapılan faz Ib çalışmasında intravenöz (iv) yoldan uygulanan pamrevlumabın tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (32). Sonrasında 2013-2017 yılları arasında gerçekleştirilen faz II çalışmasında (NCT01890265; 103 kişi), 48 haftalık pamrevlumab tedavisi ile FVC'deki düşüşün ve kantitatif HRCT fibrozis skorunun azaldığı gösterilmiştir (33). 2019-2023 yılları arasında gerçekleştirilen faz III çalışmasında (NCT03955146; 356 kişi) ise, pamrevlumabın 48. haftada birincil sonlanım noktasını karşılayamadığı (FVC'deki düşüşü azaltmadığı) gözlemlenmiş ve çalışma bu aşamada sonlandırılmıştır (34).

TRK-250: İnsan TGF- $\beta 1$ mesajcı ribonükleik asidini (RNA) hedefleyen, küçük engelleyici RNA (small interfering/siRNA) üreten tek sarmallı bir oligonükleotittir. İntratrakeal olarak uygulanan TRK250'nin fare akciğerinde TGF- $\beta 1$ düzeyini azaltarak antifibrotik etkinlik gösterdiği gösterilmiştir (35). 2018-2022 yılları arasında 34 IPF hastalarının katılımıyla gerçekleştirilen faz I çalışmasında (NCT03727802; 4 hafta), inhaler TRK-250 tedavisinin tolere edilebilir olduğu tespit edilmiştir (36). Henüz TRK-250 tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma yapılmamıştır.

Pentraxin-2 (Serum amyloid P/zinpentraxin α /PRM-151): Hepatositlerde sentezlenip kana salınan ve doğal bağışıklıkta görev alan bir akut faz proteindir. Pentraxin-2 ile TGF- $\beta 1$ 'in üretiminin azaldığı, monositlerin profibrotik fibrositlere ve makrofajlara dönüşümünün inhibe olduğu ve bunların sonucunda akciğerde fibrozisin şiddetinin azaldığı gösterilmiştir. 2011-2012 yılları arasında gerçekleştirilen faz Ib çalışmasında (NCT01254409), iv yoldan uygulanan pentraxin-2 ile meydana gelen yan etkilerin hafif ve orta şiddette olduğu bildirilmiştir (37). 2017 yılında tamamlanan faz II çalışmasında (NCT02550873; 117 kişi), 24 haftalık pent-

raxin-2 tedavisi ile FVC'deki düşüşün azaldığı gözlemlenmiştir; ancak 2021-2023 yılları arasında gerçekleştirilen faz III çalışmasında (NCT04552899; 664 kişi), 52 haftalık tedavi ile FVC kaybının engellenemediği tespit edilmiştir (38).

Lizofosfatidik asit reseptör 1 (LPA₁) antagonistleri: Lizofosfatidik asit (LPA); hücre çoğalması, hayatta kalma, hücre iskeleti değişiklikleri gibi fizyolojik olaylarda ve otoimmün durumlar, fibrozis, kanser, inflamasyon gibi patofizyolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Lizofosfatidik asitin vücuttaki etkilerine G proteini ile kenetli reseptör ailesinden olan reseptörleri (LPA₁₋₆) aracılık etmektedir. İdiopatik pulmoner fibrozis hastalarından izole edilen akciğer fibroblastlarında en çok ifade edilen LPA reseptörünün LPA₁ olduğu ve deneysel çalışmalar ile, LPA₁ antagonistlerinin akciğerde fibrozisi azalttığı tespit edilmiştir (39). Bu bilgiler ışığında gerçekleştirilen klinik çalışmalar ile 1. kuşak LPA₁ antagonisti BMS-986020'in, IPF tedavisi için yararlı olduğu gösterilmiş; ancak ciddi hepatobiliyer yan etkilere sahip olması üzerine 2. kuşak LPA₁ antagonisti BMS-986278 geliştirilmiştir (40,41). 2019 yılında tamamlanan faz I çalışması (NCT03429933) ile, oral yoldan uygulanan BMS-986278'in tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (42). Sonrasında 2020-2022 yılları arasında, 26 haftalık BMS-986278 tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir faz II çalışması (NCT04308681; 360 kişi) gerçekleştirilmiştir (43). Çalışmanın sonuçları henüz yayınlanmamıştır; ancak 2023 yılında faz III çalışmasına (NCT06003426; 1185 kişi) başlanmış olması, faz II çalışmasında olumlu sonuçların elde edildiğini düşündürmektedir.

Ziritaxestat (GLPG1690): Lizofosfatidik asitin prekürsörü olan ototaksinin inhibitörüdür. Ototaksinin inhibe edilmesi ile LPA üretiminin ve böylece fibrozisin şiddetinin azaltılması amaçlanmıştır. 2017 yılında tamamlanan faz IIa çalışmasında (NCT02738801; 23 kişi), 12 hafta boyunca oral yoldan uygulanan ziritaxestat ile meydana gelen yan etkilerin hafif ve orta şiddette olduğu, tedavi ile FVC kaybının engellendiği ve SGRQ skorunun azaldığı bildirilmiştir (44). Bu olumlu verilerden sonra 2018 yılında aynı tedavi protokolünün uygulandığı iki farklı faz III çalışmasına (NCT03711162/ISA-BELA1; 525 kişi, NCT03733444/ISABELA2; 781 kişi) başlanmıştır. 52. haftada yapılan değerlendirmede ziritaxestat tedavisiyle hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılmadığı ve mortalite insidansının tedavi grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiş, bu bulgular nedeniyle çalışmalar bu aşamada sonlandırılmıştır (45).

PBI-4050: Serbest yağ asidi reseptörlerinden G proteini ile kenetli reseptör (GPR) 40 üzerinde agonist ve GPR84 üzerinde ise antagonist etkili bir yağ asidinin sentetik analogudur. Serbest yağ asitleri, temel besin maddeleri olmalarının yanı sıra vücutta çeşitli fizyolojik (insülin sekresyonu, metabolizma, immünite vb.) ve patolojik (metabolik bozukluklar, inflamasyon, fibrozis vb.) süreçlerde görev almaktadırlar.

Ayrıca PBI-4050 ile GPR40 agonizması ve GPR84 antago-nizmasının akciğer dahil birçok dokuda antifibrotik etki mey-dana getirdiği gösterilmiştir (46). 2015-2017 yılları arasında PBI-4050, PBI-4050+pirfenidon, PBI-4050+nintedanib te-davi gruplarının olduğu bir faz II çalışması (NCT02538536; 41 kişi, 12 hafta) gerçekleştirilmiştir. Tüm tedavilerin tole-re edilebilir bir güvenilirlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir. PBI-4050+pirfenidon grubu dışında farmakokinetik etkileş-me görülmemiştir. Bu grupta pirfenidonun, PBI-4050'nin bi-yoyararlanımını ve serum konsantrasyonunu azalttığı gös-terilmiştir. Buna bağlı olarak bu grupta FVC'deki düşüşün önlenemediği gözlemlenmiştir. PBI-4050 ve PBI-4050+nin-tedanib tedavileriyle ise, FVC'deki düşüşün belirgin düzey-de engellendiği tespit edilmiştir (47).

TD139 (Olitigaltin/GB0139): İdiopatik pulmoner fibrozis hastalarında bronkoalveolar lavaj sıvısında düzeyi arttığı gösterilen ve inflamasyon, fibrozis ve oksidatif stresle iliş-kili olduğu bilinen galektin-3 (gal-3) proteinin inhibitörüdür. TD139'un TGF- β 1 ile meydana gelen EMT'yi azaltarak fare akciğerinde fibrozisi azalttığı tespit edilmiştir. 2016 yılında tamamlanan faz II çalışmasında (NCT02257177; 24 kişi), inhaler yoldan uygulanan TD139'un tolere edilebilir oldu-ğu bildirilmiştir. 14 günlük tedaviyle, FVC'deki düşüşün azalmadığı ancak fibrozisle ilgili biyobelirteçlerin serum konsantrasyonlarında anlamlı değişiklikler meydana geldi-ği gözlemlenmiştir (48). 2019-2023 yılları arasında ise, 52 haftalık tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği bir faz IIb ça-lışması (NCT03832946, 141 kişi) gerçekleştirilmiştir; ancak çalışmanın sonuçları henüz yayınlanmamıştır (49).

CC-90001 (BMS-986360): Mitojenle aktive olan protein kinazların önemli bir üyesi olan c-Jun N-terminal kinaz-1'in in-hibitörüdür. Mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal iletim yolları gen transkripsiyonu, protein sentezi, hücre döngüsü mekanizması, hücre ölümü ve farklılaşmasının aktivasyonu gibi yaşamsal birçok fonksiyonu koordine etmektedir (50). c-Jun N-terminal kinaz-1'in akciğer fibrozisinin gelişimi için gerekli olduğu deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (51). 2017 yılında oral CC-90001 tedavisinin etkinliğinin de-ğerlendirildiği bir faz II çalışmasına (NCT03142191; 165 kişi) başlanmış, ancak çalışma sponsor firmanın kararı nede-niyle 2021 yılında tamamlanmadan sonlandırılmıştır. 24 haftalık tedaviyi tamamlayan katılımcılarla (91 kişi) yapılan değerlendirmede; CC-90001 ile FVC'deki düşüşün daha az olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (52).

Treprostiniil: Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve inters-tisyel akciğer hastalıklarına (ILD) bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon (PH-ILD) tedavisinde iv olarak kullanılan prostasiklin (prostaglandin I₂) analogudur. 2017-2019 yıl-ları arasında yapılan faz II çalışmasında (NCT02630316; 326 kişi), PH-ILD ve PAH hastalarında 16 haftalık inhaler treprostiniil tedavisi ile egzersiz kapasitesinin arttığı ve kli-

nik kötüleşme riskinin azaldığı gözlemlenmiştir (53). Ayrıca ILD'nin alt grupları için yapılan analizde, treprostiniil ile IPF hastalarında FVC kaybının da engellendiği tespit edilmiş-tir (54). Deneysel çalışmalarla treprostiniilin, prostaglandin E reseptörü 2 (EP2) ve prostaglandin D reseptörü 1 (DP1) aktivasyonu yoluyla hücre çoğalmasını ve kolajen sentezini azalttığı ve böylece akciğer fibrozisini önlediği gösterilmiştir. Ayrıca peroksizom proliferatörle aktive olan reseptörlerin aktivasyonu yoluyla da fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir (55). Bu bilgiler ışığında IPF hasta-larında inhaler treprostiniilin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla, 2021 ve 2022 yıllarında aynı tedavi protokolünün uygulanacağı 2 farklı faz III çalışmasına (NCT04708782/ TETON; 2021, 396 kişi ve NCT05255991/TETON-2; 2022, 396 kişi) başlanmıştır. Çalışmaların 2025 yılında tamamlan-ması beklenmektedir.

Kök hücre tedavisi: Doku onarımı ve yara iyileşmesi üzerinde sağladığı yararlı etkiler nedeniyle IPF için umut vaat eden bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Kök hücre tedavisinin, akciğer fibrozisini azalttığı deneysel ça-lışmalar ile gösterilmiştir (56). 2013-2015 yılları arasında 9 IPF hastasının katılımıyla gerçekleştirilen faz I çalışması (NCT02013700) ile, iv yoldan uygulanan kök hücre teda-visinin tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (57). 2013-2018 yılları arasında ILD hastalarında gerçekleştirilen faz I/IIa çalışmasında (NCT02594839; 20 kişi) ise, 52 haftalık teda-vi ile akciğer fonksiyonlarındaki ve egzersiz kapasite-sindeki kaybın azaldığı gözlemlenmiştir (58). Kompleks bir süreç olması nedeniyle, IPF hastalarında hâlâ faz I ça-lışmaları (NCT04262167, NCT05468502, NCT05016817, NCT06230822) devam etmektedir, henüz faz II çalışması yapılmamıştır (Tablo 3).

SONUÇ

İdiopatik pulmoner fibrozis tedavisi son 30 yılda önemli bir evrim geçirmiş, anti-inflamatuvar yaklaşımlardan antifibrotik stratejilere doğru kaymıştır. Günümüzde, antifibrotik ajanlar tedavinin merkezinde yer alsa da, hastalığın tam bir teda-visi hâlâ mümkün değildir. Mevcut tedavi seçeneklerinden olan pirfenidon ve nintedanib kombinasyonunun tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir fakat etkinlik açısından ikna edici olması için daha fazla ve geniş katılımlı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Alternatif tedavi ajanları bulmaya yönelik, potansiyel antifibrotik ajanların etkinliğinin değerlendirildiği pek çok çalışma yapılmaktadır. 2. kuşak LPA₁ antagonisti BMS-986278 ile faz III çalışmasına başlanmış olması, onun IPF tedavisinde yararlı olabileceği umudunu vermektedir. PLN-74809, PBI-4050, ve treprostiniil'in solunum fonksiyon-larındaki düşüşü azaltarak hastalığın ilerleyişini yavaşlattığı saptanmıştır, bu ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmekte-dir. Potansiyel antifibrotik ajanlar arasında solunum fonk-siyonlarında artış sağlayan tek ajan olan BI 1015550'nin faz III çalışmaları devam etmektedir. Hastalığın ilerlemesini

durdurmakla kalmayıp, hastalıkta iyileşme de sağlayabilme potansiyeli olan bu ajanın IPF tedavisi için klinik kullanıma girmesi mümkün görülmektedir. TRK-250'nin, fibrozisten sorumlu temel mediyatörü hedef alması nedeniyle umut vadeden bir ajan olarak çalışmaları devam etmektedir.

İdiopatik pulmoner fibrozisin geri dönüşsüz ve ilerleyici yapısı göz önünde bulundurulduğunda hastalığın etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için en büyük umudu, doku rejenerasyonunu teşvik edebilme yeteneği sayesinde kök hücre tedavisi taşımaktadır. İnterstisyel akciğer hastalığı hastalarında gerçekleştirilen faz I/IIa çalışmasında kök hücre tedavisi ile hastalığın ilerleyişinin yavaşlatıldığı tespit edilmiştir. İdiopatik pulmoner fibrozis hastalarında henüz faz II çalışması gerçekleştirilmemiştir. Kök hücre tedavisinin IPF için etkin bir tedavi hâline gelebilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Gelecekteki çalışmalar, daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve hastalığın tam anlamıyla tedavi edilebilmesi umudunu taşımaktadır.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Seyde Nur Uçar fikir, tasarım, veri toplama, literatür taraması ve yazım süreçlerinde görev almıştır. **Yusuf Elma** fikir ve yazım süreçlerinde görev almıştır. **Emine Yılmaz Can** fikir, tasarım, analiz ve yorumlama, yazım ve onay süreçlerinde görev almıştır. **Bülent Altınsoy** tasarım, analiz ve yorumlama, yazım ve onay süreçlerinde görev almıştır. **Ayşegül Tomruk Erdem** tasarım, analiz ve yorumlama, yazım ve onay süreçlerinde görev almıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Derleme türü bir yazı olduğundan Etik kurul onayı gerektiren bir çalışma yapılmamıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik sürecinde değerlendirme yapılmıştır.

KAYNAKLAR

- Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):355–361.
- Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 2011;208(7):1339–1350.
- Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Mol Aspects Med.* 2019;65:2-15
- Spagnolo P, Sverzellati N, Rossi G, Cavazza A, Tzouveleki A, Crestani B, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Ann Med.* 2015;47(1):15–27.
- Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: Patterns and perpetrators. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2756-2762.
- Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(128):158–162.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
- Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431–440.
- Zhu W, Liu C, Tan C, Zhang J. Predictive biomarkers of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Heliyon.* 2024;10(1):e23543.
- King TE Jr: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. [Internet yayını]. 2024 Jun (Erişim Tarihi: 05.08.2024. Adres: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=Treatment%20of%20idiopathic%20pulmonary%20fibrosis&source=search_result&selectedTitle=1%7E128&usage_type=default&display_rank=1.%20Treatment%20of%20idiopathic%20pulmonary%20fibrosis.)
- Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, Poletti V, Buccioli M, Elicker BM, Jones KD, King TE Jr, Collard HR. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156(10):684-691.
- Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schönemann HJ; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):e3-e19.
- King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Szwarcberg J, Thomeer M, Valeyre D, du Bois RM; INSPIRE Study Group. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9685):222-228.
- Raghu G, Brown KK, Collard HR, Cottin V, Gibson KF, Kaner RJ, Lederer DJ, Martinez FJ, Noble PW, Song JW, Wells AU, Whelan TP, Wuyts W, Moreau E, Patterson SD, Smith V, Bayly S, Chien JW, Gong Q, Zhang JJ, O'Riordan TG. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):22-32.

15. Wright WA, Crowley LE, Parekh D, Crawshaw A, Dosanjh DP, Nightingale P, Thickett DR. Real-world retrospective observational study exploring the effectiveness and safety of antifibrotics in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e000782.
16. Feng H, Zhao Y, Li Z, Kang J. Real-life experiences in a single center: efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic idiopathic non-specific interstitial pneumonia patients. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620963015.
17. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herzeg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-2082.
18. Rodríguez-Portal JA. Efficacy and Safety of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update. *Drugs R D.* 2018;18(1):19-25.
19. Cilli A, Uzer F. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis under anti-fibrotic treatment. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2023;40(3):e2023034.
20. Suzuki Y, Mori K, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, Yokomura K, Naoi H, Hozumi H, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Suda T. Switching antifibrotics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):221.
21. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, Swigris JJ, Taniguchi H, Wells AU. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17074.
22. Kotloff RM, Keshavjee S. Lung Transplantation. In: Broaddus VC, Ernst JD, King TEJ, Lazarus SC, Sarmiento KF, Schnapp LM, Stapleton RD, editors. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 7th ed. Elsevier Health Sciences; 2021.1964–1979.
23. Huh JY, Lee JH, Song JW. Efficacy and safety of combination therapy with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1301923.
24. Hisata S, Bando M, Homma S, Kataoka K, Ogura T, Izumi S, Sakamoto S, Watanabe K, Saito Y, Shimizu Y, Kato M, Nishio Y, Hara H, Waseda Y, Tanino Y, Yatera K, Hashimoto S, Mukae H, Inase N; Diffuse Lung Diseases Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter retrospective observational study in Japan. *Respir Investig.* 2021;59(6):819-826.
25. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, Wiebe S, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, Wuyts WA; INJOURNEY Trial Investigators. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(3):356-363.
26. Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, Nickolaus P. BI 1015550 is a PDE4B Inhibitor and a Clinical Drug Candidate for the Oral Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022;13:838449.
27. Maher TM, Schlecker C, Luedtke D, Bossert S, Zoz DF, Schultz A. Phase I studies of BI 1015550, a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor, in healthy males and patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2022;8(4):00240.
28. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Hesslinger C, Stowasser S, Valenzuela C, Wijsenbeek MS, Zoz DF, Voss F, Maher TM; 1305-0013 Trial Investigators. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2022;386(23):2178-2187.
29. Song KH, Cho SJ, Song JY. $\alpha\beta 1$ integrin as a novel therapeutic target for tissue fibrosis. *Ann Transl Med.* 2016;4(20):411.
30. Lancaster LH, Cottin V, Ramaswamy M, Goldin JG, Kim GHJ, Bellini J, Jurek M, Decaris M, Cosgrove GP, Lefebvre E, Flaherty KR. PLN-74809 Shows Favorable Safety and Tolerability and Indicates Antifibrotic Activity in a Phase 2a Study for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207:A2777.
31. Sgalla G, Franciosa C, Simonetti J, Richeldi L. Pamrevlumab for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(8):771-777.
32. Mageto Y, Flaherty K, Brown K, Fong A, Raghu G. Safety and Tolerability of Human Monoclonal Antibody FG-3019, Anti-Connective Tissue Growth Factor, in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2004;126(4):773S.
33. Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, Albera C, Lederer DJ, Flaherty KR, Ettinger N, Perez R, Scholand MB, Goldin J, Peony Yu KH, Neff T, Porter S, Zhong M, Gorina E, Kouchakji E, Raghu G. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):25-33.
34. Raghu G, Richeldi L, Fernández Pérez ER, De Salvo MC, Silva RS, Song JW, Ogura T, Xu ZJ, Belloli EA, Zhang X, Seid LL, Poole L; ZEPHYRUS-1 Study Investigators. Pamrevlumab for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The ZEPHYRUS-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024;332(5):380-389.
35. Shibata A, Matsumoto T, Uchida M, Yamada M, Miyamoto Y, Inada H, Eguchi Y, Toriumi W. A Novel siRNA-Based Oligonucleotide, TRK-250, and Its Efficacy for Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:A5391
36. Doi H, Atsumi J, Baratz D, Miyamoto Y. A Phase I Study of TRK-250, a Novel siRNA-Based Oligonucleotide, in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2023;36(6):300-308.
37. van den Blink B, Dillingh MR, Ginns LC, Morrison LD, Moerland M, Wijsenbeek M, Trehu EG, Bartholmai BJ, Burggraaf J. Recombinant human pentraxin-2 therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: safety, pharmacokinetics and exploratory efficacy. *Eur Respir J.* 2016;47(3):889-897.
38. Richeldi L, Schiffman C, Behr J, Inoue Y, Corte TJ, Cottin V, Jenkins RG, Nathan SD, Raghu G, Walsh SLF, Jayia PK, Kamath N, Martinez FJ. Zinpentraxin Alfa for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Randomized Phase III STARScape Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(9):1132-1140.
39. Swaney JS, Chapman C, Correa LD, Stebbins KJ, Bunday RA, Prodanovich PC, Fagan P, Baccei CS, Santini AM, Hutchinson JH, Seiders TJ, Parr TA, Prasit P, Evans JF, Lorrain DS. A novel, orally active LPA(1) receptor antagonist inhibits lung fibrosis in the mouse bleomycin model. *Br J Pharmacol.* 2010;160(7):1699-1713.

40. Cheng PTW, Kaltenbach RF 3rd, Zhang H, Shi J, Tao S, Li J, Kennedy LJ, Walker SJ, Shi Y, Wang Y, Dhanusu S, Reddigunta R, Kumaravel S, Jusuf S, Smith D, Krishnananthan S, Li J, Wang T, Heiry R, Sum CS, Kalinowski SS, Hung CP, Chu CH, Azzara AV, Ziegler M, Burns L, Zinker BA, Boehm S, Taylor J, Sapuppo J, Mosure K, Everlof G, Guarino V, Zhang L, Yang Y, Ruan Q, Xu C, Apedo A, Traeger SC, Cvijic ME, Lentz KA, Tirucherai G, Sivaraman L, Robl J, Ellsworth BA, Rosen G, Gordon DA, Soars MG, Gill M, Murphy BJ. Discovery of an Oxycyclohexyl Acid Lysophosphatidic Acid Receptor 1 (LPA₁) Antagonist BMS-986278 for the Treatment of Pulmonary Fibrotic Diseases. *J Med Chem.* 2021;64(21):15549-15581.
41. Kim GHJ, Goldin JG, Hayes W, Oh A, Soule B, Du S. The value of imaging and clinical outcomes in a phase II clinical trial of a lysophosphatidic acid receptor antagonist in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15:17534666211004238.
42. Tirucherai GS, Yu D, Revankar R, Klinger G, van Lier JJ, Taubel J, . BMS-986278, A Lysophosphatidic Acid 1 (LPA1) Receptor Antagonist, in Healthy Participants: A Single/Multiple Ascending Dose (SAD/MAD) and Japanese MAD (JMAD) Phase 1 Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:A1492
43. Corte TJ, Lancaster L, Swigris JJ, Maher TM, Goldin JG, Palmer SM, Suda T, Ogura T, Minnich A, Zhan X, Tirucherai GS, Elpers B, Xiao H, Watanabe H, Smith RA, Charles ED, Fischer A. Phase 2 trial design of BMS-986278, a lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA₁) antagonist, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or progressive fibrotic interstitial lung disease (PF-ILD). *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e001026.
44. Maher TM, van der Aar EM, Van de Steen O, Allamassey L, Desrivot J, Dupont S, Fagard L, Ford P, Fieuw A, Wuyts W. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(8):627-635.
45. Maher TM, Ford P, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Danoff SK, Groenveld I, Helmer E, Jenkins RG, Milner J, Molenberghs G, Penninckx B, Randall MJ, Van Den Blink B, Fieuw A, Vanderrijn C, Rocak S, Seghers I, Shao L, Taneja A, Jentsch G, Watkins TR, Wuyts WA, Kreuter M, Verbruggen N, Prasad N, Wijsenbeek MS; ISABELA 1 and 2 Investigators. Ziritaxestat, a Novel Autotaxin Inhibitor, and Lung Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The ISABELA 1 and 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2023;329(18):1567-1578.
46. Gagnon L, Leduc M, Thibodeau JF, Zhang MZ, Grouix B, Sarra-Bournet F, Gagnon W, Hince K, Tremblay M, Geerts L, Kennedy CRJ, Hébert RL, Gutsol A, Holterman CE, Kamto E, Gervais L, Ouboudinar J, Richard J, Felton A, Laverdure A, Simard JC, Létourneau S, Cloutier MP, Leblond FA, Abbott SD, Penney C, Duceppe JS, Zacharie B, Dupuis J, Calderone A, Nguyen QT, Harris RC, Laurin P. A Newly Discovered Antifibrotic Pathway Regulated by Two Fatty Acid Receptors: GPR40 and GPR84. *Am J Pathol.* 2018;188(5):1132-1148.
47. Khalil N, Manganas H, Ryerson CJ, Shapera S, Cantin AM, Hernandez P, Turcotte EE, Parker JM, Moran JE, Albert GR, Sawtell R, Hagerimana A, Laurin P, Gagnon L, Cesari F, Kolb M. Phase 2 clinical trial of PBI-4050 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2019;53(3):1800663.
48. Hirani N, MacKinnon AC, Nicol L, Ford P, Schambye H, Pedersen A, Nilsson UJ, Leffler H, Sethi T, Tantawi S, Gravelle L, Slack RJ, Mills R, Karmakar U, Humphries D, Zetterberg F, Keeling L, Paul L, Molyneaux PL, Li F, Funston W, Forrest IA, Simpson AJ, Gibbons MA, Maher TM. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2021;57(5):2002559.
49. Maher T, Wijsenbeek M, Hirani N, Lindmark B, Phung D, MacKinnon A, Sethi T, Aslanis V, McClinton C, Andersen E, Schambye H, Wang-Jairaj J. GALACTIC-1: Galectin-3 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) – rationale, objectives and design of a 52-week, Phase IIb study of GB0139. *Eur Respir J.* 2022;60:2950.
50. Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev.* 2001;81(2):807-869.
51. Alcorn JF, van der Velden J, Brown AL, McElhinney B, Irvin CG, Janssen-Heininger YM. c-Jun N-terminal kinase 1 is required for the development of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40(4):422-432.
52. Mattos WLLD, Khalil N, Spencer LG, Bonella F, Folz RJ, Rolf JD, Mogulkoc N, Lancaster LH, Jenkins RG, Lynch DA, Noble PW, Maher TM, Cottin V, Senger S, Horan GS, Greenberg S, Popmihajlov Z. Phase 2, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of a c-Jun N-Terminal Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;14.
53. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, Allen R, Feldman J, Argula R, Smith P, Rollins K, Deng C, Peterson L, Bell H, Tapson V, Nathan SD. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(4):325-334.
54. Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, Case A, Johri S, DuBrock H, De La Zerda DJ, Sahay S, King C, Melendres-Groves L, Smith P, Shen E, Edwards LD, Nelsen A, Tapson VF. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1266-1274.
55. Kolb M, Orfanos SE, Lambers C, Flaherty K, Masters A, Lancaster L, Silverstein A, Nathan SD. The Antifibrotic Effects of Inhaled Treprostinil: An Emerging Option for ILD. *Adv Ther.* 2022;39(9):3881-3895.
56. Cheng W, Zeng Y, Wang D. Stem cell-based therapy for pulmonary fibrosis. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):492.
57. Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel RL, Simonet ES, Rubio GA, DiFede D, Shafazand S, Khan A, Pujol MV, LaRussa VF, Lancaster LH, Rosen GD, Fishman J, Mageto YN, Mendizabal A, Hare JM. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER): A Phase I Safety Clinical Trial. *Chest.* 2017;151(5):971-981.
58. Averyanov A, Koroleva I, Konoplyannikov M, Revkova V, Lesnyak V, Kalsin V, Danilevskaya O, Nikitin A, Sotnikova A, Kotova S, Baklaushchev V. First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(1):6-16.

Histological Scoring Systems for the Assessment of the Degree of Lung Injury in Rats

Sıçanlarda Akciğer Hasarının Değerlendirilmesi için Kullanılan Histolojik Derecelendirme Sistemleri

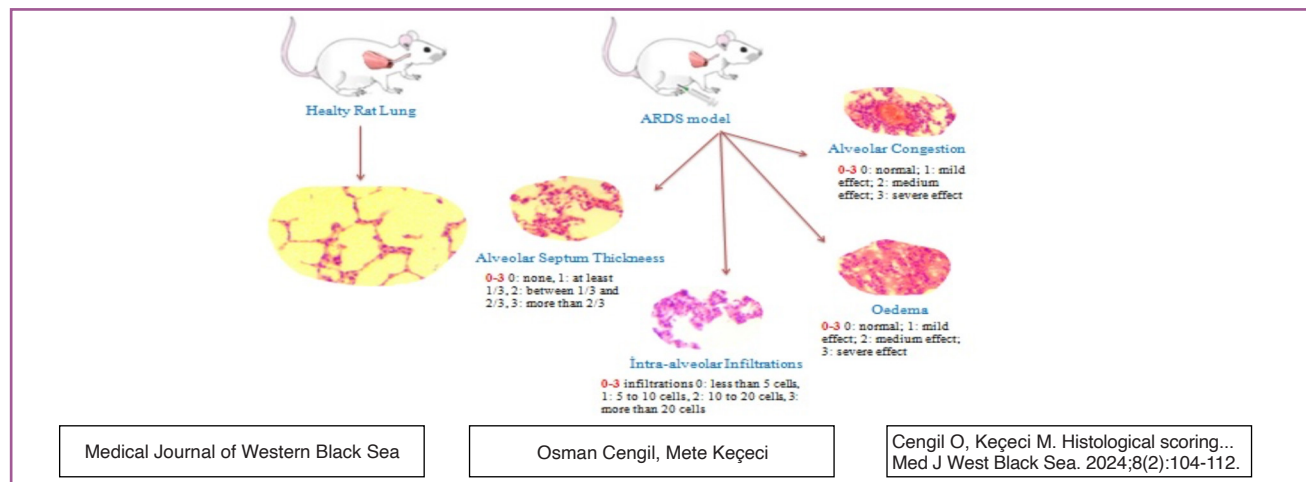
Osman CENGİL , Mete KEÇECİ 

Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Osman Cengil 0000-0002-0702-6751, Mete Keçeci 0000-0002-2144-4730

Cite this article as: Cengil O and Keçeci M. Histological scoring systems for the assessment of the degree of lung injury in rats. Med J West Black Sea. 2024;8(2):104-112.

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a serious pulmonary response with well-defined clinical parameters in humans triggered by many causes besides bacterial and viral pneumonia. However, there is no definitive definition of ARDS parameters in the experimental animal model. With its 2010 workshop report, the American Thoracic Society described the essential histopathological property that determine the entity of ARDS in laboratory animals, such as inflammation, changes in parenchymal tissue, abnormal lung function and altered entirety of the alveolar capillary barrier. Understanding these parameters, scoring tissue lesions is used to convert observational pathological data into semi-quantitative or quantitative data for statistical analysis and improved precision. However, the existence of different animal species and different ARDS experimental models causes confusion in these scoring methods. Therefore, the histopathological lesion scoring systems used for ARDS experimental models have been examined in detail in the studies conducted in the PubMed database in the last five years. The aim of this article is to provide a comprehensive guide to the different parameters and scoring systems used to evaluate tissue damage observed in experimental animal models of ARDS.

Keywords: Rat, ARDS, ALI, histopathology, score, lung

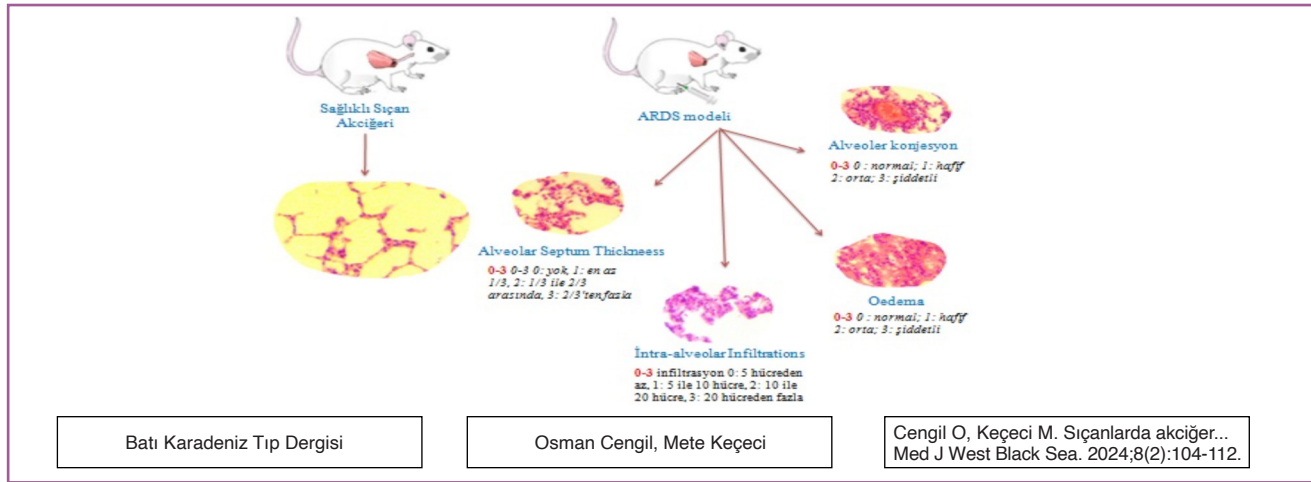
Corresponding Author: Mete Keçeci ✉ mete_kececi@mynet.com

Received: 24.04.2024 Revision: 09.08.2024 Accepted: 11.08.2024



This work is licensed by
"Creative Commons Attribution-NonCommercial-4.0 International (CC)".

GRAFİKSEL ÖZET



ÖZ

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), bakteriyel ve viral pnömoninin yanı sıra birçok nedenin tetiklediği, insanlarda klinik parametrelerin çok iyi tanımlanmış ciddi bir akciğer reaksiyonudur. Ancak deneysel hayvan modelinde ARDS parametrelerine ilişkin kesin bir tanımlama mevcut değildir. Amerikan Toraks Derneği 2010 çalıştay raporuyla laboratuvar hayvanlarında ARDS varlığını belirleyen parankimal dokuda değişiklikler, alveoler-kapiller bariyerin bütünlüğünün değişmesi, iltihaplanma ve anormal akciğer fonksiyonu gibi histopatolojik ana özellikler tanımlamıştır. Bu parametreleri anlamak ve gözlemsel patolojik verileri istatistiksel analiz ve gelişmiş kesinlik için yarı niceliksel veya niceliksel verilere dönüştürmek için doku lezyonlarının skorlanması yöntemi kullanılmaktadır. Ancak farklı hayvan türlerinin ve farklı ARDS deneysel modellerin olması bu skorlama yöntemlerinde karmaşa neden olmaktadır. Bundan dolayı PubMed veritabanında son beş yıl içinde yapılan araştırmalarda ARDS deneysel modeller için kullanılan histopatolojik lezyon skorlama sistemleri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu makalenin amacı, ARDS'in deneysel hayvan modellerinde gözlemlenen doku hasarını değerlendirmek için kullanılan farklı parametreler ve skorlama sistemleri hakkında kapsamlı bir rehber sunmaktır.

Anahtar Sözcükler: Sıçan, ARDS, ALI, histopatoloji, skor, lung

INTRODUCTION

Acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a life-threatening, highly heterogeneous disease with a global mortality rate of 30% to 50% (1,2). The current coronavirus disease (COVID-19) pandemic caused the development of ARDS in 29-42% of cases, while death occurred in 15-52% of these cases (3,4). The causes of ARDS are many and varied. However, they can generally be divided into two main categories: direct damage to the lungs, such as lung infection, or indirect damage to the lungs, such as sepsis (5).

According to the etiology of ARDS, it is examined under two main headings: pulmonary ARDS (ARDSp) and extrapulmonary ARDS (ARDSexp). When the origin of ARDS is direct lung disease or damage, it is called ARDSp, while in cases where the lungs are affected by a systemic inflammatory response such as sepsis, the term ARDSexp is used. The underlying mechanism in both ARDSp and ARDSexp is diffuse alveolar and capillary endothelial damage due to disruption of the alveolar-capillary barrier. There are studies

reporting differences in pathophysiological, morphological and respiratory mechanical features between the two (6). Although in vitro models such as cell cultures provide valuable information on ARDS, they remain inadequate due to the complex nature of the disease, necessitating animal models for preclinical studies. The choice between animal species for these models depends on the aspects of the disease to be mimicked and the specific treatment being evaluated (7).

In 1994, the American-European Consensus Conference published a wide range of definitions of ALI/ARDS created by clinicians and researchers (8). Subsequently, after the Berlin definition was proposed in 2012, the clinical diagnosis of ARDS was updated and consisted of four main features (9). These criteria are as follows: patients typically exhibit acute respiratory symptoms that worsen over time, accompanied by clear evidence of bilateral pulmonary oedema visible on chest X-ray or CT scan. It is crucial to note that this respiratory failure cannot be attributed to heart failure or fluid overload. Furthermore, the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio must be

below 300, with no indication of elevated pulmonary artery pressure. The severity of ARDS is determined by the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and the level of positive end-expiratory pressure (PEEP) required for ventilation.

While it is possible to assess animal models according to the Berlin Criteria, the short duration of ARDS injury models, lack of equipment for procedures such as catheterisation, arterial blood gas, chest radiography and cardiac echocardiography, and the practical impossibility of many experimental methods make this approach impractical (10). Therefore, an alternative procedure is to use the histopathological criteria of ALI observed in humans (11). The pathological equivalent of ALI in humans is inflammatory infiltration, characterised by diffuse alveolar damage, alveolar wall thickening and hyaline membrane formation (12). While existing animal models of ALI do not completely mimic all pathological features in humans, semi-quantitative scoring of damage features by observers is the most common form of analysis used to evaluate histological samples (13).

Histopathology is the definitive method of diagnosing disease in living organisms. By examining a tissue sample under a microscope, morphological changes are evaluated in detail. In this way, the observer can describe the tissue morphology and compare the observed abnormalities with healthy tissue. Experts have established a simple scoring system that describes semi-quantitative grading of lesion severity (low, medium, high) to provide reproducible diagnoses and even as a reliable predictor of clinical effects. Determining the extent and severity of lesions is limited in traditional histopathology due to difficulties in the application of rational scales [1,2,3] and natural observer variability (14,15).

Lung Histology

The respiratory system is composed of two primary sections: the conductive and respiratory components. The conductive part, which includes the nose, nasopharynx, larynx, trachea, bronchi, and bronchioles, serves as the pathway for air to enter and leave the lungs. The respiratory part, located within the lungs, begins with the respiratory bronchiole and branches into alveolar ducts and sacs, culminating in the alveoli, where the vital gas exchange process of breathing takes place (16-18).

The conductive zone, contains specialised cells (ciliary, goblet, basal, brush, and neuroendocrine) that condition the inhaled air by warming, humidifying, and filtering it before it reaches the respiratory zone. The exchange of gases takes place in the respiratory zone. Alveoli, tiny air sacs, are the primary structures for this process, consisting of type I and II pneumocytes, brush cells, and alveolar macrophages. These structures, together with supporting tissue and a dense capillary network, form the alveolar walls, which also contain pores for inter-alveolar communication (16-18).

Increased Injury as Evaluated by a Standard Histological-Score

In 2010, the American Thoracic Society (ATS) designed a semi-quantitative histological grading system for the assessment of the severity of lung injury in ARDS. This standardized method involves examination of at least 20 microscopic fields under a 40x objective, enabling a detailed assessment by trained pathologists. By providing a clear framework for scoring lung damage, this system facilitates both individual assessments and objective comparisons across multiple animal models, allowing for robust statistical analysis of histological findings (10).

Due to the inconsistent distribution of histological changes in many experimental animal models of ARDS, a comprehensive evaluation of lung tissue is essential to accurately document and grade pathological lesions. Therefore, whenever feasible, the entire lung should be examined to obtain a complete picture of the disease process.

To facilitate statistical analysis, lesions can be score using both quantitative and semi-quantitative methods. Semi-quantitative approaches assign numerical grades to observed lesions, while quantitative methods involve the measurement of specific lesion characteristics. These techniques improve the understanding of the distribution and severity of inflammation by providing numerical data.

Semi-quantitative scoring systems are often used to assess stained tissues and provide a preliminary step in the statistical comparison of treatment groups. These systems involve assigning numerical grades or scores to tissue changes to facilitate subsequent statistical analysis. While various semi-quantitative approaches exist, the optimal method depends on the study design and research questions. Common scoring systems include binary (affected or unaffected), graded ranking, and ordinal scales (19).

Scoring, often referred to as grading, is a valuable method of extracting data from biological systems, such as tissues, to enable analysis and group comparisons. This technique can be applied at various stages of examination, including pre-mortem imaging, post-mortem macroscopic observation, and microscopic histological analysis.

To determine the convenient histological scoring system for any tissue, basic principles such as Lesion parameters and Scoring definitions must be taken into account. Although lesion parameters are defined in detail in the ATS report, different lesion definitions have been made in the literature or more prominent lesion parameters have been used due to the wide variety of etiologies of ARDS. Scoring definition is divided into categories, and it is useful to have clear language that both characterizes and sets boundaries for each category. Interval and ordinal scoring systems are mostly used. Interval scoring involves measuring sample

quantities on a scale between two defined endpoints, with an arbitrarily assigned zero value. This method allows for comparisons between samples based on the differences in their assigned values. Ordinal scoring uses specific terms such as “normal,” “mild,” “moderate,” or “severe,” or “0,” “1,” “2,” and “3,” according to a category that shows a sequential progression in severity (19).

ALI was defined as the evaluation of six different variables (neutrophils in the alveolar space and/or in the interstitial space, proteaceous debris filling the airspaces, presence of hyaline membranes, alveolar septal thickening, and alveolar congestion) as shown in Table 1 in the studies examined in general (20). In addition, microscopic images of these six variables are included in Figure 1.

Table 1: Histologic lung injury parametre and result (20).

Parameters	Score per field		
	1	2	3
1. Neutrophils in the alveolar space	None	1-5	>5
2. Neutrophils in the interstitial space	None	1-5	>5
3. Hyaline membranes	None	1	>1
4. Proteinaceous ebris filling the airspaces	None	1	>1
5. Alveolar septal thickening	<2x	2x-4x	>4x
6. Alveolar congestion	None	1-5	>5

The presence of neutrophils in the alveolar or the interstitial space: Neutrophils are the most ample type of white blood cells and play a vital role in the body’s immune system, fighting off invading pathogens and infections. Normally, the alveolar space is sterile and devoid of neutrophils, but a small number of neutrophils are present in the interstitial space. In inflammatory or infectious conditions, neutrophil accumulation in both alveolar and interstitial spaces significantly increases, indicating a potential pathological process (21,22).

Presence of hyaline membranes: These are non-cellular, protein-rich deposits formed on the alveolar wall (23).

Formation of proteinaceous debris in the alveolar space: ARDS disrupts the delicate air-blood barrier, leakage of protein-rich fluid into the alveoli. This accumulation of proteinaceous debris, visible on histological examination as a slightly eosinophilic material, is a hallmark of the disease. Its appearance can vary from homogeneous to fibrous, reflecting the severity of the lung injury. Methods such as measuring lung wet-to-dry weight ratios are used to quantify pulmonary edema associated with this protein-rich leakage (24).

Alveolar septa thickening: Accurate assessment of alveolar wall thickness for reliable histological examination requires a thorough evaluation of the entire lung sample,

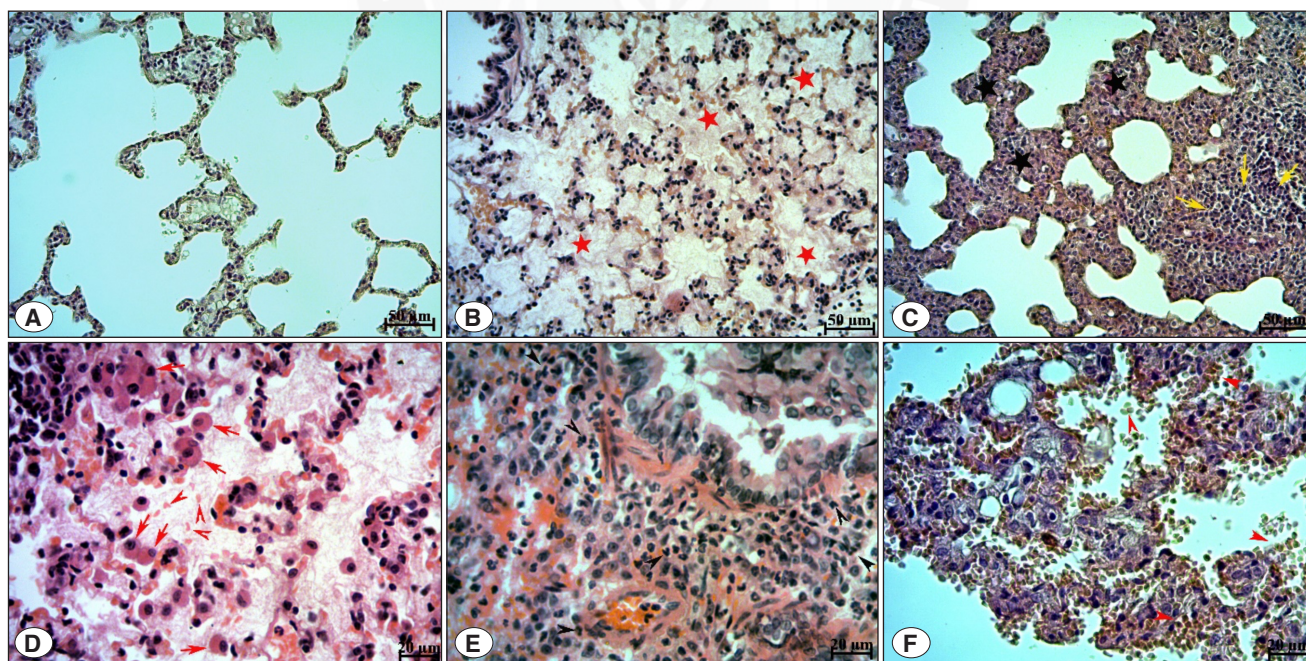


Figure 1: **A)** Normal lung tissue, **B)** Intraalveolar edema (red star) in α -Naphthylthiourea (ANTU) model, **C)** Alveolar septum thickening (black star) and lymphocytic infiltration (yellow arrow) in the CCl₄ model, **D)** Alveolar and septal macrophages (red star) in the ANTU model, **E)** Neutrophilic infiltration (black arrowhead) in the lipopolysaccharide model, **F)** Alveolar and septal hemorrhage (red arrowhead) in the CCl₄ model. Scale bar; A, B, C: 50 μ m, D, E, F: 20 μ m. H&E staining. (Images provided by Osman Cengil’s archive).

especially when comparing different animals or groups. To avoid over-interpretation, septa that are more than twice as thick as normal-appearing septa in control animals should be accepted important for this criterion. (25).

Alveolar congestion: Filling of alveoli and alveolar capillaries with erythrocytes (26).

MATERIAL and METHODS

SELECTION OF SCORING SYSTEMS

To identify relevant scoring systems, a comprehensive search was conducted on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) within the last five years. The search strategy combined terms like “rat,” “ALI,” “score,” “histopathology,” “lung,” “alpha-naphthylthiourea,” “lipopolysaccharide,” and “acid aspiration.” This led to the identification of 165 publications as of 20 December 2023. Full-text versions of all identified publications were retrieved and carefully reviewed to extract and define multiparametric, semi-quantitative scoring systems specifically designed for histopathological assessment in rat models.

In the literature, histological scoring of the lung uses the area of leukocyte infiltration in the interstitial tissue as a percentage by separating four sections. It is scored as 0%=0; 25%=1; 50%=2; 75%=3 and; more than 75%=4 (27). The presence of leukocytes on the alveolar surface is scored according to the amount and 0=no cells; 1=few cells; 2=high amount of cells; 3=full of cells; 4=full of outspread leukocytes. The content of alveolar exudate containing edema fluid, cellulose, hyaline membrane and meconium is scored according to the total amount in the image. 0=no exudate content; 1=low exudate content; 2=significant exudate content; 3=filled with exudate content; It is scored as 4= completely filled with exudate content (28).

Other studies in the literature examined five independent variables in lung histological scoring, including neutrophils in the alveolar (A) and interstitial space (B), hyaline membranes (C), proteinaceous residues filling the airspaces (D) and alveolar septal thickening (E) and used a ranked score from 0 to 2 according to the interest attributed to each feature. For the amount of neutrophils, 0: none, 1: 1-5 cells, 2: more than 5 cells; for hyaline membranes and proteinaceous residues filling the air spaces, definitions were made as 0:none, 1:1 membran and residu, 2:more than 1 membran and residu and Alveolar septal thickening 0: 2x thinner, 1:2x-4x thickness, 2: 4x thicker. $Score = [(20 \times A) + (14 \times B) + (7 \times C) + (7 \times D) + (2 \times E)] / (\text{number of fields} \times 100)$. These values were summed and then normalized by the number of fields examined. The resulting injury score was a continuous value ranging from zero to one, providing a quantitative measure of lung injury severity (10,29-32).

In other literature reports, a 5-point (0-4) scoring system was used, including parameters for alveolar congestion, haemorrhage, infiltration or aggregation of neutrophils in the air space or vascular wall, and thickness of the alveolar wall / formation of the hyaline membrane. 0: minimum damage; 1: mild damage; 2: medium damage; 3: severe damage; and 4: maximum damage (33-44).

Other studies in the literature used a 4-point (0-3) scoring system including the following parameters: edema, neutrophil margination and infiltration of the tissue, hyperaemia and congestion, intra-alveolar haemorrhage, intra-alveolar debris and cellular hyperplasia formation. 0: normal; 1: mild effect; 2: medium presence of this feature; and 3: severe effect (45,46).

Karakıři et al. used a 4-point (0-3) scoring system including infiltration, thickness of the alveolar septum, hyaline membrane and accumulation of alveolar debris parameters. In this scoring system, 0: none, 1: less than 5%, 2: less than 25% and 3: less than 50% were defined for the first 3 parameters, while Matute-Bello (10) definition was used for alveolar septum thickness (47).

Lin et al. used a 4-point (0-3) score system including alveolar collapse and alveolar septum thickness parameters. 0 = no parameters detected, 1: presence of parameters in less than 15% area, 2: presence of parameters in 15%-25% area, 3: presence of parameters in 25%-50% area, 4: presence of parameters in 50%-75% area and 5: presence of parameters in more than 75% area per HPF (100x) (48).

Ren et al. graded the degree of alveolar structure injury on a scale of 0 to 7 and scored the pulmonary interstitial, edema, and alveolar hemorrhage parameters. 0: non-pathological alterations in the lung; 1: lung parameters less than 25%; 2: lung parameters less than 25% and few neutrophils in the interstitial tissue; 3: lung parameters 25-50%; 4: lung parameters 25-50% and many neutrophils in the interstitial tissue and alveoli; 5 lung parameters 50-75%; 6: lung parameters more than 75%; 7: lung parameters more than 75% and neutrophils in all of the interstitial tissue and alveoli (49).

Yu and Li defined scoring on a scale from 0 (normal) to 5 (maximum) including parameters such as thickening of alveolar walls and epithelium and infiltration cell numbers (50).

Mu et al. used a 4-point (0-3) scoring system including alveolar septae, alveolar haemorrhage, intra-alveolar fibrin and infiltrations. In this scoring system, for alveolar septae and intra-alveolar fibrin 0: none, 1: at least 1/3, 2: between 1/3 and 2/3, 3: more than 2/3; alveolar haemorrhage 0: none, 1: 1 to 5 erythrocytes 2: 5 to 10 erythrocytes, 3: more than 10 erythrocytes; intra-alveolar infiltrations 0:> 5 cells, 1: 5-10 cells, 2: 10-20 cells, 3: more than 20 cells (51).

Al-Gabri et al. defined mild, severe and very severe scoring for perivascular edema, endotheliosis, inflammatory cell adhesions, muscular wall proliferations, vacuolar media and perivascular fibrosis parameters (52). Wu et al. defined a grading scale of 0-5 according to the presence of lesions and scored, edema, fibrin and hemorrhage parameters: 0:

no parameters; 1: subpleural parameters; 2: interlobular parameters; 3: alveolar parameters; 4: alveolar septal congestion; and 5: in the hyaline membrane of the septa of the alveoli (53).

Lung score range and parameters are given in Table 2.

Table 2: Lung injury range and scoring

Ranges	Parameters	Score per field
%	Area of leukocyte infiltration in the interstitial tissue	0%=0; 25%=1; 50%=2; 75%=3 and; more than 75%=4 (27)
	amount of neutrophils	0: none, 1: 1-5 cells, 2: more than 5 cells (10, 29-32)
0-2	Hyaline membrane, edema	0:none, 1:1 membran and residu, 2:more than 1 membran and residu (10, 29-32)
	Alveolar septal thickening	0: 2x thinner, 1:2x-4x thickness, 2: 4x thicker (10, 29-32,47)
	Edema, neutrophil margination and infiltration of the tissue, hyperaemia and congestion, intra-alveolar haemorrhage, intra-alveolar debris and cellular hyperplasia formation	0: normal; 1: mild effect; 2: medium presence of this feature; and 3: severe effect (45,46).
	Infiltration, hyaline membrane, alveolar debris accumulation	0: none, 1: less than 5%, 2: less than 25% and 3: less than 50% (47)
0-3	Alveolar collapse and alveolar septum thickness	0 = no parameters detected, 1: presence of parameters in less than 15% area, 2: presence of parameters in 15%-25% area, 3: presence of parameters in 25%-50% area, 4: presence of parameters in 50%-75% area and 5: presence of parameters in more than 75% area per HPF (100x).
	Alveolar septae, intra-alveolar fibrin	0: none, 1: at least 1/3, 2: between 1/3 and 2/3, 3: more than 2/3 (51)
	Alveolar haemorrhage	0: none, 1: 1 to 5 erythrocytes 2: 5 to 10 erythrocytes, 3: more than 10 erythrocytes (51)
	Intra-alveolar infiltrations	infiltrations 0:> 5 cells, 1: 5-10 cells, 2: 10-20 cells, 3: more than 20 cells (51)
	Total number of leukocytes on the alveolar surface	0=no cells; 1=few cells; 2=high amount of cells; 3=full of cells; 4=full of outspread leukocytes (28)
0-4	Total content of alveolar exudate including edema fluid, cellulose, hyaline membrane and meconium	0=no exudate content; 1=low exudate content; 2=significant exudate content; 3=filled with exudate content; 4= completely filled with exudate content (28)
	Alveolar congestion, haemorrhage, infiltration or aggregation of neutrophils in the air space or vascular wall, and thickness of the alveolar wall / formation of the hyaline membrane	0: minimum damage; 1: mild damage; 2: medium damage; 3: severe damage; and 4: maximum damage (33-44).
	Thickening of alveolar walls and epithelium and infiltration cell numbers	defined scoring on a scale from 0 (normal) to 5 (maximum) (50)
0-5	Alveolar structure damage	edema, fibrin and hemorrhage parameters: 0: no parameters; 1: subpleural parameters; 2: interlobular parameters; 3: alveolar parameters; 4: alveolar septal congestion; and 5: in the hyaline membrane of the septa of the alveoli (53)
0-7	Alveolar structure damage	pulmonary interstitial, edema, and alveolar hemorrhage parameters. 0: non-pathological alterations in the lung; 1: lung parameters less than 25%; 2: lung parameters less than 25% and few neutrophils in the interstitial tissue; 3: lung parameters 25-50%; 4: lung parameters 25-50% and many neutrophils in the interstitial tissue and alveoli; 5 lung parameters 50-75%; 6: lung parameters more than 75%; 7: lung parameters more than 75% and neutrophils in all of the interstitial tissue and alveoli (49).

DISCUSSION

After an extensive search of the literature, 35 semi-quantitative, multi-parameter scoring systems originally designed for histopathology of rat models were identified.

The primary purpose of scoring systems is to assess the impact of experimental interventions on microscopic tissue structure. Consequently, the parameters included in these systems should be carefully selected to capture potential morphological changes. Surprisingly, a consistent lack of explicit rationale for parameter selection was observed during the literature review. Although the selection of parameters used in scoring systems is usually based on a general knowledge of the pathological processes of the disease studied in animal models, detailed explanations or discussions of how this parameter selection is made are unfortunately not very common. This leads to problems such as the diversity of parameters used in different studies and the lack of standardisation.

A 0-3 and 0-4 scoring system was used in two separate studies in which the authors of this review were involved, a postgraduate thesis study evaluating the effects of carbon tetrachloride in rat lung tissue and a simulation of AN-TU-mediated ALI in rat lung tissue. This scoring methodology was deemed appropriate for the specific parameters examined in both studies. However, edema dominance was evident in the AN-TU model, edema was not observed in the CCl₄ model (54,55). This result clearly demonstrates the importance of the lung injury model in the choice of scoring criteria.

CONCLUSION

This study did not critically evaluate the quality or effectiveness of the scoring systems presented. The suitability of a particular scoring system depends on the specific research question, hypothesis, animal model and disease pathogenesis. Nevertheless, this review provides a comprehensive overview of existing systems to facilitate a more informed choice for future research endeavours.

Before determining the scoring system to be used, all experimental groups should be examined and lung injury parameters appropriate to the experiment should be determined. Once these parameters have been established, the lesions in all groups should be examined and a grading system appropriate to the pathology established. These parameters and the scoring system should be recorded in detail. This grading system appropriate to the experiment should be applied to all groups independently by at least two histologists.

Acknowledgment

We would like to thank the Dear Editor and the Referees who contributed to the development of the article.

Author Contributions

Osman Cengil designed the study. **Mete Keçeci, Osman Cengil** contributed to the literature review and writing of the article.

Conflicts of Interest

Authors have no relevant financial or non-financial interests.

Financial Support

None.

Ethical Approval

Since it is not an experimental or human study and is a review, ethical approval is not required.

Review Process

Extremely and externally peer-reviewed.

REFERENCES

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-23.
- Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, Spoto S, Rutjes AWS, Di Nisio M. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2020;24(1):389.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020;180(7):934-943.
- Engel M, Nowacki RME, Jonker EM, Ophelders D, Nikiforou M, Kloosterboer N, Zimmermann LJI, van Waardenburg DA, Kramer BW. A comparison of four different models of acute respiratory distress syndrome in sheep. *Respir Res*. 2020;21(1):209.
- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capezzone VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *The European respiratory journal. Supplement*. 2003;42:48s-56s.
- Moreira A, Müller M, Costa PF, Kohl Y. Advanced In Vitro Lung Models for Drug and Toxicity Screening: The Promising Role of Induced Pluripotent Stem Cells. *Advanced biology*. 2022;6(2):e2101139.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.

9. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
10. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS, Kuebler WM; Acute Lung Injury in Animals Study Group. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(5):725-38.
11. Wang HM, Bodenstern M, Markstaller K. Overview of the pathology of three widely used animal models of acute lung injury. *European surgical research*. 2008;40(4):305-16.
12. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. 2008;295(3):L379-99.
13. Silva IAN, Gvazava N, Bölükbas DA, Stenlo M, Dong J, Hyllen S, Pierre L, Lindstedt S, Wagner DE. A Semi-quantitative Scoring System for Green Histopathological Evaluation of Large Animal Models of Acute Lung Injury. *Bio-protocol*. 2022;12(16):e4493.
14. Klopffleisch R. Multiparametric and semiquantitative scoring systems for the evaluation of mouse model histopathology—a systematic review. *BMC veterinary research*. 2013;9:123.
15. Renshaw AA, Gould EW. Measuring errors in surgical pathology in real-life practice: defining what does and does not matter. *American journal of clinical pathology*. 2007;127(1):144-52.
16. Kaminsky DA, Cockcroft DW, Davis BE. Respiratory System Dynamics. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2023;44(5):526-537.
17. Knudsen L, Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochemistry and cell biology*. 2018;150(6):661-676.
18. McLafferty E, Johnstone C, Hendry C, Farley A. Respiratory system part 1: pulmonary ventilation. *Nursing standard*. 2013;27(22):40-7.
19. Gibson-Corley KN, Olivier AK, Meyerholz DK. Principles for valid histopathologic scoring in research. *Veterinary pathology*. 2013;50(6):1007-15.
20. Chimenti L, Morales-Quinteros L, Puig F, Camprubi-Rimblas M, Guillaumat-Prats R, Gómez MN, Tijero J, Blanch L, Matute-Bello G, Artigas A. Comparison of direct and indirect models of early induced acute lung injury. *Intensive Care Med Exp*. 2020;8(Suppl 1):62.
21. Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Frontiers in physiology*. 2018;9:113.
22. Malech HL, Deleo FR, Quinn MT. The role of neutrophils in the immune system: an overview. *Methods in molecular biology*. 2014;1124:3-10.
23. Ohtsuki Y, Fujita J, Yoshinouchi T, Enzan H, Iguchi M, Lee GH, Furihata M. Early Stages of Hyaline Membrane Formation Detected in Alveolar Mouths in Diffuse Alveolar-Damage-Associated Diseases: A Detailed Immunohistochemical Study. *International journal of surgical pathology*. 2015;23(7):524-30.
24. Albogami SM, Touman AA. Viral pneumonia and pulmonary alveolar proteinosis: the cause and the effect, case report. *AME case reports*. 2019;3:41.
25. Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic non-specific interstitial pneumonia: a proposal. *Modern pathology*. 2006;19(11):1474-9.
26. Corrin B, Nicholson AG. Acute alveolar injury and repair. *Pathology of the Lungs*. 2011;135–53.
27. Li Y, Wang SM, Li X, Lv CJ, Peng LY, Yu XF, Song YJ, Wang CJ. Pterostilbene pre-treatment reduces LPS-induced acute lung injury through activating NR4A1. *Pharmaceutical biology*. 2022;60(1):394-403.
28. Zhu L, Wei M, Yang N, Li X. Glycyrrhizic acid alleviates the meconium-induced acute lung injury in neonatal rats by inhibiting oxidative stress through mediating the Keap1/Nrf2/HO-1 signal pathway. *Bioengineered*. 2021;12(1):2616-2626.
29. Qin S, Wang H, Liu G, Mei H, Chen M. miR215p ameliorates hyperoxic acute lung injury and decreases apoptosis of AEC II cells via PTEN/AKT signaling in rats. *Molecular medicine reports*. 2019;20(6):4953-4962.
30. Li R, Ren T, Zeng J. Mitochondrial Coenzyme Q Protects Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Activating PI3K/Akt/GSK-3 β /mTOR Pathway in Rats. *BioMed research international*. 2019 Nov;2019:5240898.
31. Kim SK, Rho SJ, Kim SH, Kim SY, Song SH, Yoo JY, Kim CH, Lee SH. Protective effects of diphenyleioidonium, an NADPH oxidase inhibitor, on lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2019;46(2):153-162.
32. Cho JY, Kim SJ, Woo CG, Kwon SK, Choe KH, Kim EG, Shin YM. Altered Lung Heat Shock Protein-70 Expression and Severity of Sepsis-Induced Acute Lung Injury in a Chronic Kidney Disease Rat Model. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(6):5641.
33. Yan X, Li Y, Choi YH, Wang C, Piao Y, Ye J, Jiang J, Li L, Xu H, Cui Q, Yan G, Jin M. Protective Effect and Mechanism of Alprostadil in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Oleic Acid in Rats. *Medical science monitor*. 2018;24:7186-7198.
34. Xiong Z, Xu J, Liu X. Oxymatrine exerts a protective effect in myocardial ischemia/reperfusion-induced acute lung injury by inhibiting autophagy in diabetic rats. *Mol Molecular medicine reports*. 2021;23(3):183.
35. Kong Q, Yuan M, Ming T, Fang Q, Wu X, Song X. Expression and regulation of tumor necrosis factor- α -induced protein-8-like 2 is associated with acute lung injury induced by myocardial ischemia reperfusion in diabetic rats. *Microvascular research*. 2020;130:104009.
36. Chen S, Wu J, Yang L, Tailaiti T, Zou T, Huan Y, Wang J. Dexmedetomidine Leads to the Mitigation of Myocardial Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Lung Injury in Diabetic Rats Via Modulation of Hypoxia-Inducible Factor-1 α . *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. 2022;37(3):370-379.
37. Ma S, Wang X, Yao J, Cao Q, Zuo X. Roles of apoptosis and inflammation in a rat model of acute lung injury induced right ventricular dysfunction. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2018;108:1105-1114.
38. Liu J, Huang X, Hu S, He H, Meng Z. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide induced acute lung injury in rats by inhibition of caveolin-1 downstream signaling. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2019;118:109314.
39. Zhang Y, He H, Zhang B, Chen Q, Yao S, Gui P. Amelioration of Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Rats by Na-H Exchanger-1 Inhibitor Amiloride Is Associated with Reversal of ERK Mitogen-Activated Protein Kinase. *BioMed research international*. 2018;2018:3560234.

40. Jiang Y, Zhang W. LncRNA ZFAS1 plays a role in regulating the inflammatory responses in sepsis-induced acute lung injury via mediating miR-193a-3p. *Infection, genetics and evolution*. 2021;92:104860.
41. Zheng L, Su J, Zhang Z, Jiang L, Wei J, Xu X, Lv S. Salidroside regulates inflammatory pathway of alveolar macrophages by influencing the secretion of miRNA-146a exosomes by lung epithelial cells. *Scientific reports*. 2020;10(1):20750.
42. Fu H, Liang X, Tan W, Hu X. Unraveling the protective mechanisms of Chuanfangyihao against acute lung injury: Insights from experimental validation. *Experimental and therapeutic medicine*. 2023;26(5):535.
43. Zhang FH, Hao H, Liu Y, Fan KL, Dai W, Liu WH, Kong L. Shenmai Injection Alleviates Acute Lung Injury in a Severe Acute Pancreatitis Rat Model via Heme Oxygenase-1 Upregulation. *Alternative therapies in health and medicine*. 2022;28(2):109-115.
44. Yang K, Li B, Chen J. Knockdown of phosphoinositide-dependent kinase 1 (PDK1) inhibits fibrosis and inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury rat model by attenuating NF- κ B/p65 pathway activation. *Annals of translational medicine*. 2021;9(22):1671.
45. Wang Y, Wang X, Liu W, Zhang L. Role of the Rho/ROCK signaling pathway in the protective effects of fasudil against acute lung injury in septic rats. *Molecular medicine reports*. 2018;18(5):4486-4498.
46. Li Y, Wu B, Hu C, Hu J, Lian Q, Li J, Ma D. The role of the vagus nerve on dexmedetomidine promoting survival and lung protection in a sepsis model in rats. *European journal of pharmacology*. 2022;914:174668.
47. Karakişı SO, Hemşinli D, Tümkaya L, Ergene Ş, Mercantepe T, Yılmaz A. Resveratrol against lung injury in an ischemia/reperfusion model of abdominal aortic rupture. *Türk göğüs kalp damar cerrahisi dergisi*. 2021;29(3):330-338.
48. Lin KC, Yeh JN, Chen YL, Chiang JY, Sung PH, Lee FY, Guo J, Yip HK. Xenogeneic and Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Effectively Protect the Lung Against Ischemia-reperfusion Injury Through Downregulating the Inflammatory, Oxidative Stress, and Autophagic Signaling Pathways in Rat. *Cell transplantation*. 2020;29:963689720954140.
49. Ren R, Wang X, Xu Z, Jiang W. Paritaprevir ameliorates experimental acute lung injury in vitro and in vivo. *Archives of pharmacological research*. 2023;46(6):564-572.
50. Yu X, Li C. Protective effects of propofol on experimental neonatal acute lung injury. *Molecular medicine reports*. 2019 May;19(5):4507-4513.
51. Mu X, Wang H, Li H. Silencing of long noncoding RNA H19 alleviates pulmonary injury, inflammation, and fibrosis of acute respiratory distress syndrome through regulating the microRNA-423-5p/FOXA1 axis. *Experimental lung research*. 2021;47(4):183-197.
52. Al-Gabri NA, Qaid MM, El-Shaer NH, Ali MH, Abudabos AM. Thymoquinone ameliorates pulmonary vascular damage induced by Escherichia coli-derived lipopolysaccharide via cytokine downregulation in rats. *Environmental science and pollution research international*. 2019;26(18):18465-18469.
53. Wu D, Fu X, Zhang Y, Li Q, Ye L, Han S, Zhang M. The protective effects of C16 peptide and angiotensin-1 compound in lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome. *Experimental biology and medicine*. 2020;245(18):1683-1696.
54. Adar A, Can EY, Elma Y, Ferah MA, Keçeci M, Muderrisoglu H, Akbay E, Akıncı S, Coner A, Haberal C, Cakan F, Onalan O. A new and simple parameter for diagnosis pulmonary edema: Expiratory air humidity. *Heart Lung*. 2022;52:165-169.
55. Atalay Ş. Karbon tetraklorür uygulanmış sıçanlarda kurkumin'in akciğer üzerindeki koruyucu etkisi (Yüksek Lisans Tezi), Zonguldak, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, 2023, 1-83. (<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>)

The Relationship Between Platelet Indices, Hormonal Status, and Insulin Resistance in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective Case-Control Study

Polikistik Over Sendromlu Adölesanlarda Trombosit İndeksleri, Hormonal Durum ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki: Retrospektif Bir Vaka-Kontrol Çalışması

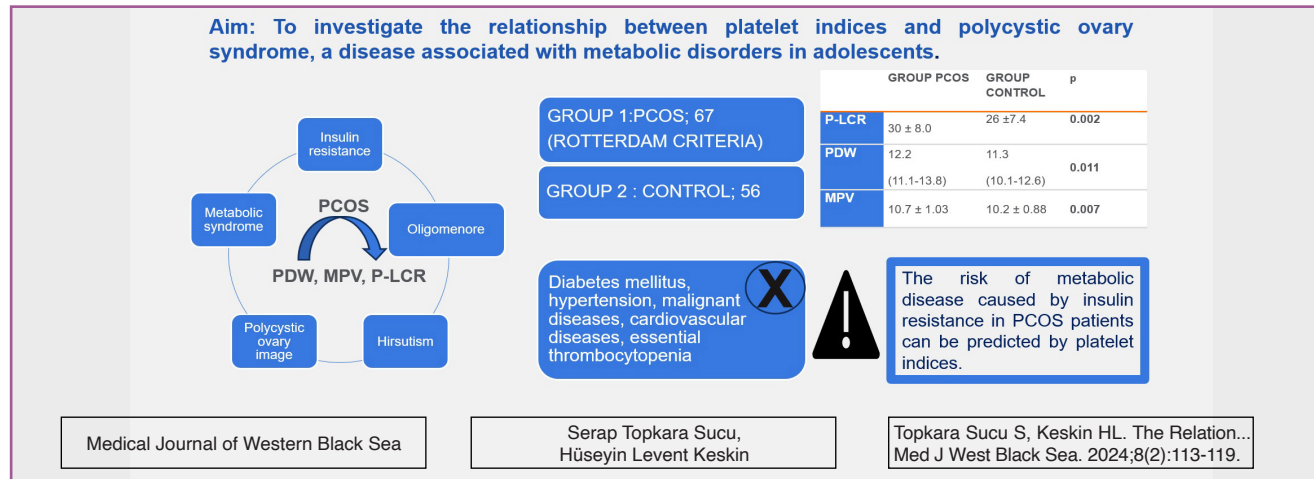
Serap TOPKARA SUCU , Hüseyin Levent KESKİN 

Ankara Etlik City Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Ankara, Türkiye

ORCID ID: Serap Topkara Sucu 0000-0002-9187-2941, Hüseyin Levent Keskin 0000-0002-2268-3821

Cite this article as: Topkara Sucu S and Keskin HL. The relationship between platelet indices, hormonal status, and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome: a retrospective case-control study. Med J West Black Sea. 2024;8(2):113-119.

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Aim: The study investigated the relation between polycystic ovary syndrome, a disease caused by inflammation and insulin resistance associated with metabolic disorders, and platelet indices, which provide information about platelet activity.

Material and Methods: Patients with oligoovulation, hyperandrogenemia, or clinical signs of hyperandrogenism (hirsutism, acne, etc.) and polycystic appearance with ≥ 20 small follicles $\geq 2\sim 9$ mm in diameter in both ovaries on ultrasound according to the newly updated Rotterdam criteria formed PCOS group. As a control group, adolescents with similar age groups and body mass index (BMI) values were selected who presented to the clinic due to non-PCOS symptoms (vaginitis, dysmenorrhea, cystitis), whose complete blood count was checked in a hormone test and who did not meet the Rotterdam criteria.

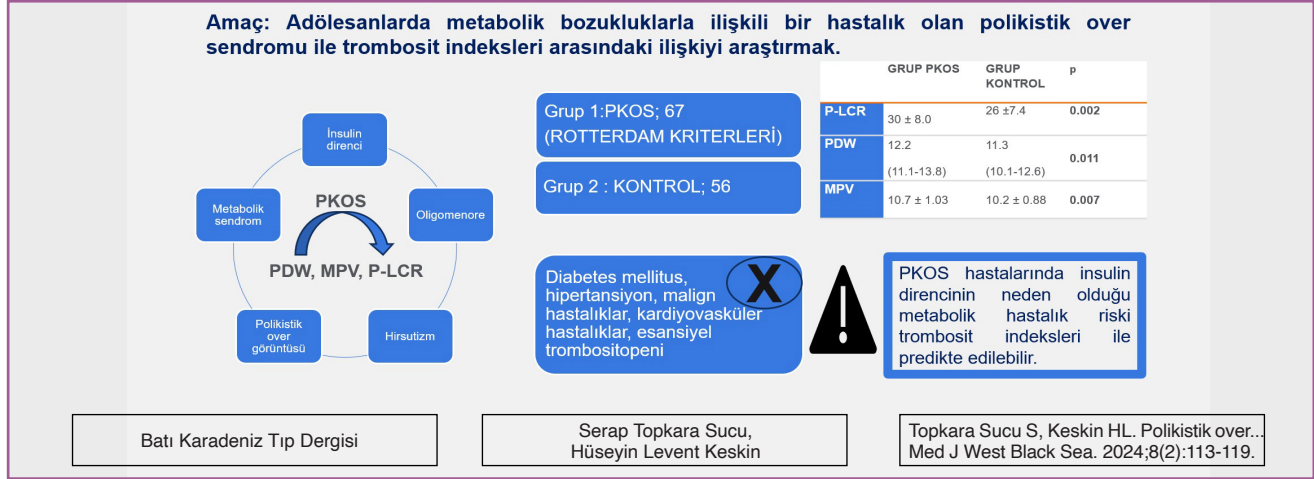
Platelet indices found in routine blood count parameters were analyzed between the two groups. In addition, the relation between these indices and hormone status and insulin resistance in PCOS patients was analyzed. Patients with diabetes mellitus, high blood pressure, malignant diseases, cardiovascular diseases, essential thrombocytopenia, or other blood diseases as well as patients taking medication are excluded.

Results: In the study of 123 patients, there was no statistical result between the groups about age and body mass index ($p > 0.05$). The hemogram parameters were compared between the groups. Hemogram parameters such as P-LCR ($p: 0.002$), PDW ($p: 0.011$), and MPV ($p: 0.007$), which indicate platelet activity, were statistically higher in the PCOS group. When analyzing the data of PCOS patients, it was found that platelet indices were higher in the group with high insulin resistance ($p: < 0.005$). When analyzing the hormonal status, only the blood prolactin level correlated positively with the values of P-LCR ($r: 0.223$, $p: 0.017$), PDW ($r: 0.214$, $p: 0.022$), and MPV ($r: 0.213$, $p: 0.023$).

Conclusion: Analyzing platelet indices on routine blood counts in polycystic ovary syndrome, informing patients of their predisposition to metabolic diseases, and making the necessary referrals will contribute to the treatment and follow-up of polycystic ovary syndrome. These tests, which can be easily performed in any center, should be used in standard practice.

Keywords: Blood platelets, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome

GRAFİKSEL ÖZET



ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, adölesanlarda metabolik bozukluklarla ilişkili, inflamasyon ve insülin direncinin neden olduğu bir hastalık olan polikistik over sendromu (PKOS) ile trombosit aktivitesi hakkında bilgi veren trombosit indeksleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Oligoovulasyon, hiperandrojenemi veya hiperandrojenizmin klinik bulguları (hirsutizm, akne vb.) ve yeni güncellenen Rotterdam kriterlerine göre ultrasonda her iki overde ≥ 20 küçük folikül $\geq 2 \sim 9$ mm çapında polikistik görünümü olan hastalar polikistik over sendromu tanısı ile çalışmaya dahil edildi ve PKOS grubunu oluşturdu. Kliniğe PKOS dışı nedenlerle (vajinit, dismenore, sistit) başvuran, hormon testi sırasında tam kan sayımına bakılan ve Rotterdam kriterlerini karşılamayan benzer yaş grupları ve vücut kütle indeksi (VKİ) değerlerine sahip hastalar kontrol grubu olarak seçildi.

Rutin kan sayımı parametrelerinde bulunan trombosit indeksleri iki grup arasında analiz edilmiştir. Ayrıca, PKOS hastalarında bu indeksler ile hormonal durum ve insülin direnci arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Diabetes mellitus, hipertansiyon, malign hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, esansiyel trombositopeni veya diğer kan hastalıkları olan hastalar ve ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilmiş olan 123 hastadan 67 tanesi polikistik over sendromu tanısı alarak vaka grubunu, geri kalan 56 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Gruplar arası yaş ve vücut kütle indeksi açısından istatistiksel fark bulunmamaktadır ($p: > 0,05$). Gruplar arasında tam kan sayımı parametreleri karşılaştırıldığında, trombosit aktivitesini gösteren trombosit büyük hücre oranı ($p: 0,002$), trombosit dağılım genişliği ($p: 0,011$) ve ortalama trombosit hacmi ($p: 0,007$) polikistik over sendromu grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Polikistik over sendromu hastalarının verileri incelendiğinde insülin direnci yüksek olan grupta trombosit indeksleri daha yüksek bulunmuştur ($p: < 0,005$). Hormonal durumu analiz ettiğimizde, sadece kandaki prolaktin seviyesi P-LCR ($r: 0,223$, $p: 0,017$), PDW ($r: 0,214$, $p: 0,022$) ve MPV ($r: 0,213$, $p: 0,023$) değerleriyle pozitif korelasyon göstermektedir.

Sonuç: Polikistik over sendromu hastalarının rutin kan sayımlarında mevcut olan trombosit indekslerini inceleyip hastalara metabolik hastalıklara yatkınlık konusunda bilgi vermek ve gerekli yönlendirmeleri yapmak hastalığının tedavisi ve takibine katkı sağlayacaktır. Her merkezde bakılması kolay olan bu tetkikler güncel pratikte kullanım alanı almalıdır.

Anahtar Sözcükler: Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, trombosit

INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a prevalent hormonal disorder affecting around 6-10% of women during their reproductive years (1). According to the Rotterdam diagnostic criteria, the presence of polycystic ovaries detected by ultrasound, along with clinical and/or biochemical hyperandrogenism and oligo-ovulation, is required for diagnosis. PCOS is diagnosed when at least two of the three features are present. The cause of PCOS is not yet found and the disease is characterized by diverse and complicated clinical manifestations (2).

Current research suggests that the etiology of PCOS is multifactorial. Genetic predisposition, inflammatory reactions, low-grade chronic inflammation in the body, possibly reactive oxygen species (ROS), overexposure to embryonic androgens, an unhealthy lifestyle, and hormonal imbalances are involved in etiopathogenesis (3-7).

PCOS is associated with metabolic disorders caused by inflammation and insulin resistance. Inflammation and insulin resistance may cause vascular endothelial damage and dysfunction, followed by platelet activation. Studies have shown that this condition is critical to the pathophysiology of cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes (8,9).

Platelet large cell ratio (P-LCR), platelet distribution width (PDW) and mean platelet volume (MPV) are inexpensive and easy-to-measure parameters obtained from whole blood cells in daily clinical practice. They serve as effective markers for platelet activity. Recent studies suggest that platelet indices are associated with vascular and cardiac disease in type 2 diabetes mellitus (10,11). In a study conducted in PCOS patients, MPV was found to be higher than in the control group and it was suggested that this was probably related to insulin (12). In the literature, platelet indices such as P-LCR and PDW have not been extensively studied in PCOS.

We analyzed the relation between platelet indices (P-LCR, PDW, and MPV) in routine blood parameters and PCOS.

MATERIAL and METHODS

This retrospective study was conducted between January 2023 and January 2024. Patients with oligo-ovulation, hyperandrogenemia or clinical signs of hyperandrogenism (hirsutism, acne, etc.) and polycystic appearance with ≥ 20 small follicles with a diameter of $\geq 2\sim 9$ mm on ultrasound in both ovaries according to the newly updated Rotterdam criteria formed the case group (13). Patients with similar age groups and body mass index (BMI) who presented to the clinic with problems other than PCOS (vaginitis, dysmenorrhea, cystitis) and underwent hormone testing and complete blood tests were selected as the control group. Patients with diabetes mellitus, hypertension, malignant

diseases, cardiovascular diseases, essential thrombocytopenia, or other blood diseases as well as patients who were taking medication were excluded.

Blood samples for blood cell count (CBC) were taken during outpatient clinic visits in BD Vacutainer K2E tubes containing anticoagulants. The hormone profiles of the patients were analyzed in follicular phase (2-5 days) of the menstrual cycle. The levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol, prolactin, total testosterone, free testosterone, 17-OH progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), and thyroid-stimulating hormone (TSH) were analyzed, as well as hemoglobin, white blood cells, neutrophils, lymphocytes, monocytes, platelets, P-LCR, PDW, MPV and immature granulocytes (Ig). The platelet indices are included in the CBC parameters. Insulin resistance was determined using the formula Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) fasting insulin (mIU/L) x fasting glucose (mg/dL) /405 (14).

Statistical Analysis

RStudio was used for the statistical analysis. Normally distributed variables were calculated using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests and presented with the mean values and standard deviations of the variables. The t-test for independent samples was used to compare these parameters between groups. Descriptive methods were used in the study to examine non-normally distributed numerical data. Measures such as averages and quartiles (Q1-Q3) were used and Mann-Whitney U tests were performed. The Spearman test was used to calculate correlations and relationships between variables that are not regularly distributed. The Pearson test was used to assess the correlation between variables with a parametric distribution. A p-value below 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The study included a total of 123 patients. Group I comprised 67 participants who had been diagnosed with PCOS, while Group II comprised 56 patients who served as a control group. No significant difference was found between the groups in terms of BMI and age. Both groups had an average age of 18 years and an average BMI within the normal range of 18.5-24.9 kg/m². Group I had statistically higher blood levels of estradiol, LH, total testosterone, free testosterone, and 17-hydroxyprogesterone compared to group II (p<0.05). There was no significant differences in the blood levels of FSH, DHEAS, TSH, and prolactin between the groups, as shown in Table 1.

The analysis of the blood count data showed that the PCOS group had statistically higher values for P-LCR, PDW, and MPV compared to the other groups. No differences were observed between the groups for the other blood count parameters (Table 2).

Table 1: Demographic characteristics and hormone levels of the patients included in the study.

Characteristics*	Group PCOS (n= 67)	Group Control (n=56)	p**
Age (years)	18 (17-19)	18 (16-19)	0.470
BMI (kg/m ²)	22.6 (19.6-24.7)	20.6 (18.8-24.4)	0.123
Estradiol (pg/mL)	44 (35-65)	32 (21-49)	<0.001
FSH (mIU/ml)	5.47 (4.29-6.29)	5.74 (4.76-6.91)	0.234
LH (mIU/ml)	9.14 (6.85-14.18)	5.83 (4.04-7.10)	<0.001
Total testosterone (ng/dL)	34 (20-51)	22 (14-32)	0.001
Free testosterone (ng/dL)	2.37 (1.44-3.30)	1.50 (0.95-2.43)	0.031
DHEAS (µg/dL)	275 (163-355)	216 (155-332)	0.361
TSH (mIU/L)	2.11 (1.32-2.87)	1.90 (1.30-2.87)	0.714
Prolactin (ng/mL)	18.4 (12.5-24.1)	17.4 (13.6-25.4)	0.969
17-hydroxyprogesterone (ng/L)	0.41 (0.30-0.60)	0.27 (0.18-0.40)	<0.001

BMI: body mass index, **FSH:** follicle-stimulating hormone, **LH:** Luteinizing hormone, **DHEAS:** Dehydroepiandrosterone sulfate, **TSH:** thyroid stimulating hormone. A p-value of <0.05 indicates a significant difference. Statistically significant p-values are in bold.

*Data are expressed as median and quartiles (Q1-Q3) according to statistical analyses. **Mann Whitney U Test.

Table 2: Blood cell parameters of the patients included in the study.

Blood cell parameters*	Group PCOS (n=67)	Group Control (n=56)	p
Hb (g/dl)	13.5 (12.8-14.1)	13.4 (12.7-14.2)	0.646**
WBC (10 ³ /µL)	7.08 (5.80-9.00)	7.49 (6.23-8.53)	0.847**
Neutrophils (10 ³ /µL)	3.68 (3.00-5.13)	4.03 (3.30-5.04)	0.430**
Lymphocytes (10 ³ /µL)	2.38 (2.02-2.71)	2.40 (2.02-2.95)	0.699**
Monocytes (10 ³ /µL)	0.54 (0.42-0.71)	0.56 (0.44-0.65)	0.491**
Platelets (10 ³ /µL)	299 ± 67.5	320 ± 61.3	0.079***
P-LCR (%)	30 ± 8.0	26 ± 7.4	0.002***
PDW (fL)	12.2 (11.1-13.8)	11.3 (10.1-12.6)	0.011**
MPV (fL)	10.7 ± 1.03	10.2 ± 0.88	0.007***
Ig (%)	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.3)	0.239**

Hb: Hemoglobine, **WBC:** White blood cell, **P-LCR:** Platelet-large cell ratio, **PDW:** Platelet distribution width, **MPV:** Mean platelet volume, **Ig:** Immature granulocytes. A p value of <0.05 indicates a significant difference. Statistically significant p-values are in bold.

*Data are expressed as mean±SD or median and quartiles (Q1-Q3) where appropriate according to statistical analyses. **Mann Whitney U Tes. ***Student's t-test.

The patients diagnosed with PCOS were divided into two groups based on their insulin resistance. The group with higher HOMA-IR had elevated blood insulin levels and increased P-LCR, PDW, and MPV compared to those without insulin resistance. There was no statistically significant difference between these two groups in terms of BMI, fasting blood glucose (FBG), and age (Table 3).

When analyzing the correlation of platelet-derived hemogram parameters with BMI, FBG, blood insulin levels, and HOMA-IR values, neither BMI nor insulin has a statistically significant relationship with platelet-derived hemogram parameters. There is a positive correlation between FBG and platelet-derived hemogram parameters. (P-LCR, r:0.328,

p:0.007; PDW, r:0.339, p:0.005; MPV, r:0.309, p:0.012) There is a positive correlation between HOMA-IR and both P-LCR and MPV (r:0.294, p:0.017 and r:0.286, p:0.020). Platelet-derived hemogram parameters increase with increasing FBG. P-LCR and MPV increase with an increase in HOMA-IR. In the correlation analysis of the platelet-derived hemogram parameters with the hormone levels of the participants in the groups, none of the hormone levels except prolactin was found a statistically significant relationship. The prolactin level in the blood correlates positively with the values of P-LCR (r: 0.223, p: 0.017), PDW (r: 0.214, p: 0.022), and MPV (r: 0.213, p: 0.023) (Table 4).

Table 3: Demographic characteristics, fasting blood glucose, insulin blood levels, and platelet-derived hemogram parameters of the PCOS group.

Parameters*	HOMA-IR>2.5 (n=26)	HOMA-IR≤2.5 (n=41)	p
Age (years)	18 (17-19)	18 (17-19)	0.455**
BMI (kg/m ²)	22.6 (19.6-26.6)	22.1 (19.6-24.7)	0.711**
FBG (mg/dL)	88±11.2	83±10.8	0.064***
Insulin (mIU/L)	14.4 (13.0-21.4)	10.6 (8.5-12.1)	<0.001**
P-LCR (%)	34±7.4	28±7.3	<0.001***
PDW (fL)	13.1±1.99	11.9±1.94	0.022***
MPV (fL)	11.1±1.05	10.4±0.92	0.004***

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, **BMI:** Body-mass index, **FBG:** Fasting blood glucose, **P-LCR:** Platelet-large cell ratio, **PDW:** Platelet distribution width, **MPV:** Mean platelet volume. A p value of <0.05 indicates a significant difference. Statistically significant p-values are in bold. *Data are expressed as mean±SD or median and quartiles (Q1-Q3) according to statistical analyses. **Mann Whitney U Test. ***Student's t-test.

Table 4: Correlation analysis of diabetes-related parameters with platelet derived hemogram parameters in PCOS patients.

Diabetes-related parameters	P-LCR	PDW	MPV
BMI (kg/m ²)	r	0.119	0.144
	p	0.342*	0.246*
FBG (mg/dL)	r	0.328	0.339
	p	0.007**	0.005**
Insulin (mIU/L)	r	0.117	0.020
	p	0.350*	0.874*
HOMA-IR	r	0.294	0.207
	p	0.017*	0.095*
Estradiol	r	0.157	0.081
	p	0.089*	0.378*
FSH	r	0.114	0.167
	p	0.216*	0.069*
LH	r	-0.031	0.005
	p	0.740*	0.957*
Total testosterone	r	0.102	0.127
	p	0.311*	0.205*
Free testosterone	r	0.043	0.048
	p	0.673*	0.634*
DHEAS	r	0.081	0.180
	p	0.422*	0.072*
TSH	r	0.106	0.041
	p	0.252*	0.659*
Prolactin	r	0.223	0.214
	p	0.017*	0.022*
17-hydroxyprogesterone	r	0.016	0.002
	p	0.873*	0.983*

BMI: Body-mass index, **FBG:** Fasting blood glucose, **HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, **P-LCR:** Platelet-large cell ratio, **PDW:** Platelet distribution width, **MPV:** Mean platelet volume, **FSH:** Follicle stimulating hormone, **LH:** Luteinizing hormone, **DHEAS:** Dehydroepiandrosterone sulfate, **TSH:** Thyroid stimulating hormone. A p value of <0.05 indicates a significant difference. Statistically significant p-values are in bold.

* Spearman test; ** Pearson test.

DISCUSSION

Polycystic ovary syndrome is an endocrinopathy associated with reproductive abnormalities, marked insulin resistance, increased risk of type 2 diabetes, dyslipidemia, coronary heart disease, and cerebrovascular morbidity. Studies have reported that metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, and hyperlipidemia are observed, is common in PCOS patients compared to controls (15,16).

Platelets are small, nucleated cells, and the number of them is measured by the platelet count (PLT) (17). MPV index is a helpful tool for figuring out the size of these platelets. Large platelets aggregate and react more than little platelets (18,19). MPV has an impact on mortality in vascular pathology, especially in patients with acute coronary syndrome (20, 21).

In our study, MPV, PDW, and P-LCR were found to be higher among the platelet indices in the PCOS group. In a systemic meta-analysis, Li et al. investigated the relationship between MPV levels and PCOS and found that patients with PCOS had significantly higher MPV levels than women without PCOS, which could be related to insulin resistance (12).

In contrast, Doğan et al. found that MPV levels of non-obese women with and without PCOS were similar and that insulin resistance had no effect on MPV values, and that PCOS patients with high androgen levels had low MPV values (22).

Yang et al. in China examined the platelet parameters of adults with metabolic syndrome and found no association between MPV and P-LCR, but PDW was found to be higher in individuals with metabolic syndrome (23).

We calculated insulin resistance using the HOMA-IR test and found that platelet indices increase in PCOS patients with high HOMA-IR. In an Indian study, platelet indices were used to assess cardiovascular risk in premenopau-

sal patients with metabolic syndrome. Platelet indices were significantly positively correlated with HbA1C, FBG, total cholesterol, and triglycerides and negatively correlated with high-density lipoprotein (24). Similarly, Buch et al. analyzed platelet volume indices to predict diabetes complications and found higher MPV and PDW values in diabetic patients with complications and showed that there was no association between P-LCR and diabetes complications (25). These studies and our results demonstrate the association between increased insulin resistance, platelet activity, and thrombotic events.

When we compared platelet indices and hormone status in PCOS patients in our study, only a statistical correlation with prolactin was found among the indices. Yılmaz et al. studied the relationship between MPV and prolactin in PCOS patients and found that MPV levels increased with increasing prolactin levels, similar to our study. Thus, the study suggests that in women with PCOS, high PRL levels may increase the risk of atherothrombotic events through platelet activation. In our study, we found no correlation between other hormone levels and platelet indices. Ozay and Ozay. investigated inflammatory markers in PCOS patients and found no correlation between androstenedione, DHEAS, free testosterone PDW, and MPV (26,27).

Although studies show an increase in MPV in patients with PCOS, no study in the literature examines all platelet indices in PCOS. Our study adds to the literature as it is the first to investigate the relationship between all platelet indices and both insulin resistance and hormonal status, particularly in adolescent patients with PCOS. It should be noted that our study has some limitations. The limitations of the study include the fact that it was a retrospective study at a single center and that other metabolic syndrome criteria such as waist circumference or lipid profile were not recorded in the patient files.

In conclusion, there is an association between PCOS and cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus, and atherosclerosis. Platelet indices are elevated in CVD, DM, and atherosclerosis. Screening platelet indices in routine blood tests of adolescents with PCOS, especially those with insulin resistance, educating patients about their predisposition to metabolic diseases, and referring them to the appropriate services will help in the management and follow-up of PCOS disorders. These tests, which can be easily performed in any center, should be used in common practice. However, further prospective studies are needed to confirm our findings.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept, Constructing hypothesis or idea of research and/or article: **Serap Topkara Sucu**, Design and planning methodology to reach the conclusions: **Serap Topkara Sucu**, Data Taking responsibility for patient/follow-up, collection of biological data materials, data management, and collection or reporting, execution of the processing experiments: **Serap Topkara Sucu**, Taking responsibility for logical analyses interpretation and conclusion of the results / Analysis or Interpretation: **Serap Topkara Sucu, Hüseyin Levent Keskin**, Literature review for the study: **Serap Topkara Sucu**, Writing: **Serap Topkara Sucu / Hüseyin Levent Keskin**, Approval: **Hüseyin Levent Keskin**.

Conflicts of Interest

The authors have no conflict of interest in this study.

Financial Support

There was no financial support in our study.

Ethical Approval

The study was conducted in accordance with the rules of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Ankara Etlik City Hospital (Date: 24 April 2024-AESH-BADEK-2024-340).

Review Process

Extremely and externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25(2):544-51. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>.
2. HRIST, Jacob P.; CEDARS, Marcelle I. Current guidelines for diagnosing PCOS. *Diagnostics* 2023, 13.6: 1113. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061113>
3. Wang, Y., Yang, Q., Wang, H., Zhu, J., Cong, L., Li, H., & Sun, Y. NAD⁺ deficiency and mitochondrial dysfunction in granulosa cells of women with polycystic ovary syndrome double dagger. *Biol Reprod* 2021;105(2):371-80.
4. Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Wendland N, Jodłowska-Siewert E, Nowicki M, Brożek A, Opydo-Szymaczek J. Relation between inflammation, oxidative stress, and macronutrient intakes in normal and excessive body weight adolescent girls with clinical features of polycystic ovary syndrome. *Nutrients* 2021, 13.3: 896. <https://doi.org/10.3390/nu13030896>
5. Stener-Victorin E, Deng Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome- challenges and opportunities for treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(9):521-33. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00517-x>.
6. Rajkumar E, Ardra A, Prabhu G, Pandey V, Sundaramoorthy J, Manzoor R, Sooraj KV, Manikandrabu M, Badiger T. Polycystic ovary syndrome: An exploration of unmarried women's knowledge and attitudes. *Heliyon* 2022;8(7): e09835.

7. Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet* 2021;303(3):631–43.
8. Kaur R, Kaur M and Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 121.
9. Berg DD, Yeh RW, Mauri L, Morrow DA, Kereiakes DJ, Cutlip DE, Gao Q, Jarolim P, Michelson DA, Frelinger III AL, Cange AL, Sabatine MS, O'Donoghue M L. Biomarkers of platelet activation and cardiovascular risk in the DAPT trial. *J Thromb Thrombolysis* 2020. DOI: 10.1007/s11239-020-02221-5.
10. Ji S, Zhang J, Fan X, Wang X, Ning X, Zhang B, Shi H, Yan H. The relationship between mean platelet volume and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2019 Mar 12;11:25.
11. Madan SA, John F, Pitchumoni CS. Nonalcoholic fatty liver disease and mean platelet volume: a systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2016, 50.1: 69-74.
12. Li L, Yu J, Zhou Z. Mean platelet volume and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2022, 50.1: 03000605211067316.
13. Teede HJ, Tay CT, Laven JJ E, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2023, 189.2: G43-G64. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096>
14. Tehrani FR, Rashidi H, Khomami MB, Tohidi M, Azizi F. The prevalence of metabolic disorders in various phenotypes of polycystic ovary syndrome: a community-based study in Southwest of Iran. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:89
15. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil steril* 2011, 95.3: 1073-1079. e11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.027>
16. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010, 16.4: 347-363. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq001>
17. Wang RT, Li Y, Zhu XY, Zhang YN. Increased mean platelet volume is associated with arterial stiffness. *Platelets* 2011, 22.6: 447-451. doi.org/10.3109/09537104.2011.565431
18. Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H, Gul M, Isiksacan N, Turen S, Erturk M, Surgit O, Çetin M, Bulut U, Baycan O F, Uslu N. Prognostic value of elevated mean platelet volume in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2013, 68.3: 307-314. <https://doi.org/10.1080/AC.68.3.2983426>
19. Kose C, Korpe B, Korkmaz V, Ustun YE. The role of systemic immune inflammation index in predicting treatment success in tuboovarian abscesses. *Arch Gynecol Obstet* 2023, 308.4: 1313-1319 [doi: 10.1007/s00404-023-07107-4](https://doi.org/10.1007/s00404-023-07107-4).
20. Ke J, Lu N, Liu Y, Chen H. Association between platelet distribution width and peripheral arterial disease in elderly patients. *Vasa* 2022 <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a001022>
21. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010, 14.1: 28. PMID: 20411056
22. Dogan BA, Arduc A, Tuna MM, Karakılıç E, Dagdelen I, Tutuncu Y, Berker D, Guler S. Association of mean platelet volume with androgens and insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(4):e18642.
23. Yang XJ, Zhang LY, Ma QH, Sun HP, Xu Y, Chen X, Pan CW. Platelet parameters in Chinese older adults with metabolic syndrome. *Endocr Connect*. 2020 Jul;9(7):696-704.
24. Gara HK, Vanamali DR. Role of Platelet Indices for Cardiovascular Risk Assessment in Premenopausal Females with Metabolic Syndrome. *Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women* 2024, 9.2: 90. DOI: 10.25259/IJCDW_73_2023
25. Buch A, Kaur S, Nair R, Jain A. Platelet volume indices as predictive biomarkers for diabetic complications in Type 2 diabetic patients. *J Lab Physicians*. 2017 Apr-Jun;9(2):84-88.
26. Yilmaz O, Calan M, Kume T, Temur M, Yesil P, Senses MY. The effect of prolactin levels on MPV in women with PCOS. *Clinical Endocrinology* 2015, 82.5: 747-752. <https://doi.org/10.1111/cen.12647>
27. Ozay AC, Ozay OE. The importance of inflammation markers in polycystic ovary syndrome. *Rev Assoc Med Bras* 2021, 67.3: 411-417 <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20200860>

Hafif-Orta Persistan Astımlı Çocuklarda İnhaled Kortikosteroid (Budesonide)'in Serum α -1-Antitripsin, Sistatin C, ACE, IL-8 ve Klinik Üzerine Etkisinin Araştırılması

Evaluation of Effects of Inhaled Corticosteroid (Budesonide) on Cycstatin C, Angiotensin Converting Enzyme, α -1-Antityripsin, Interleukin-8 and Clinical Status in Mild to Moderate Persistent Asthmatic Children

Tunç TUNÇER¹ , Nazan TOMAÇ² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

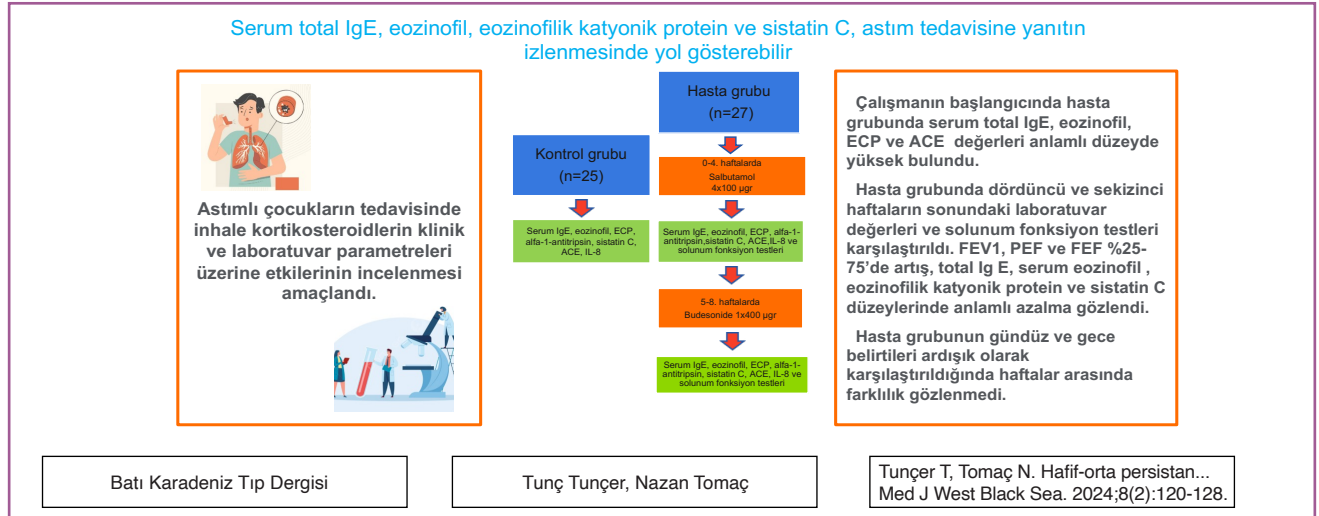
²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Tunç Tunçer 0000-0003-2558-8851, Nazan Tomaç 0009-0006-6090-0838

Bu makaleye yapılacak atıf: Tunçer T ve Tomaç N. Hafif-orta persistan astımlı çocuklarda inhale kortikosteroid (budesonide)'in serum α -1-antitripsin, sistatin C, ACE, IL-8 ve klinik üzerine etkisinin araştırılması. Med J West Black Sea. 2024;8(2):120-128.

Çalışma 6-8 Temmuz 2023 tarihinde Ordu, Türkiye'de düzenlenen 7th International conference On Medical & Health Sciences isimli kongrede sözlü sunum olarak sunulmuştur.

GRAFİKSEL ÖZET



ÖZ

Amaç: Bu çalışma astımlı çocukların tedavisinde önemli yeri olan inhale kortikosteroidlerin çocukluk çağı astımında klinik ve laboratuvar parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

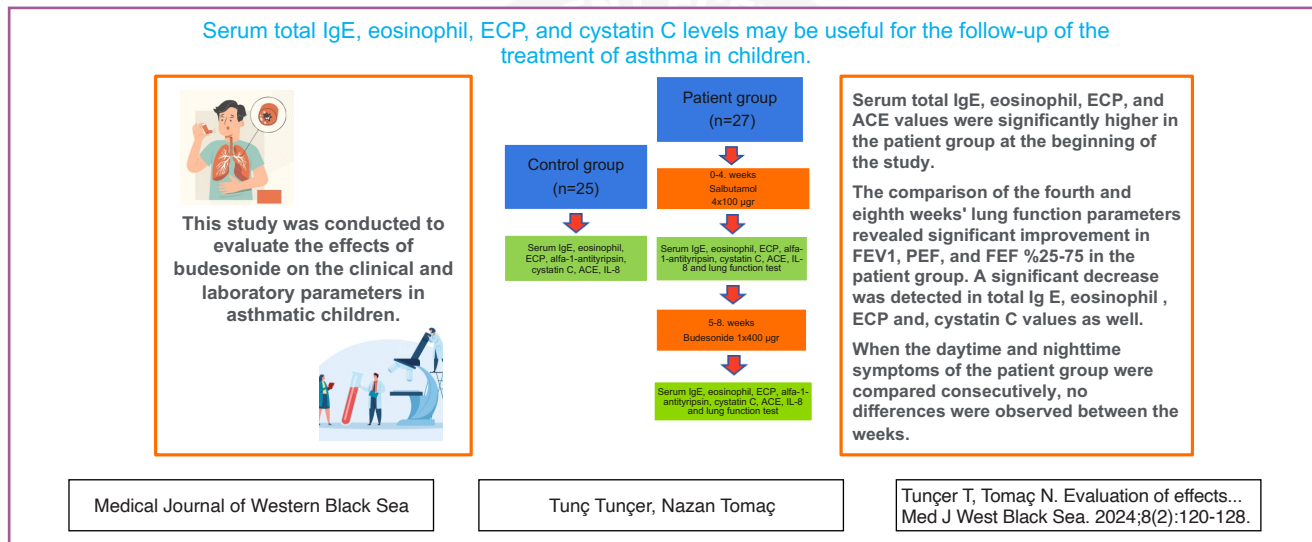
Gereç ve Yöntemler: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji polikliniğinde Mayıs-Ekim 2004 tarihlerinde yapılan prospektif bir çalışmadır. Hafif-orta persistan astım tanısı olan 27 çocuk hasta grubu, 25 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Çalışmanın başlangıcında hasta grubuna gündüz ve gece belirtilerini puanlamaları için takip kartları verildi. Hasta grubu 0-4. haftalarda 4x100 µgr salbutamol, 5-8. haftalarda 1x400 µgr inhale kortikosteroid verilerek toplam 8 hafta izlendi. Beşinci haftanın başında ve 8. hafta sonunda hastaların fizik incelemeleri yapılarak laboratuvar değerleri (serum total IgE, eozinofil, eozinofilik katyonik protein, serum alfa -1-antitripsin, sistatin c, anjiyotensin dönüştürücü enzim, IL-8) ve solunum fonksiyonları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmanın başlangıcında hasta grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet, ağırlık ve boy açısından anlamlı bir farklılık yok iken, hasta grubunda serum total IgE (p=0.001), eozinofil (p=0.001), eozinofilik katyonik protein (p=0.001) ve ACE (p=0.004) değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hasta grubunda dördüncü ve sekizinci haftaların sonundaki laboratuvar değerleri ve solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldı. FEV₁ (p=0.001), PEF (p=0.003) ve FEF %25-75 (p=0.002) de artış, total Ig E (p=0.017), serum eozinofil (p=0.014), eozinofilik katyonik protein (p=0.015) ve sistatin C (p=0.002) düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlendi. Hasta grubunun gündüz ve gece belirtileri ardışık olarak karşılaştırıldığında haftalar arasında farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızdaki laboratuvar değerlerinden serum total IgE, eozinofil, eozinofilik katyonik protein ve sistatin C, astım tedavisine yanıtın izlenmesinde yol gösterebilir.

Anahtar Sözcükler: Astım, steroidler, sistatin C, eozinofil katyonik protein, immünglobin E

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Aim: Inhaled corticosteroids have a major role in treating childhood asthma and this study evaluated the effects of budesonide on the clinical and laboratory parameters in asthmatic children.

Material and Methods: This prospective study was conducted at the Zonguldak Bülent Ecevit University School of Medicine Hospital Pediatric Allergy outpatient clinic between May and October 2004 with 27 mild to moderate persistent asthmatic children and 25 healthy children as the control group. For the first four weeks, the patient group was given symptom score charts, inhaled salbutamol 4x100 µgr daily, and between the fifth and eighth weeks inhaled corticosteroid 1x400 µgr daily. At the beginning of the fifth week and the end of the eighth week, the patient group's physical examinations were performed, lung functions were assessed, and serum parameters (serum total IgE, eosinophil, ECP, cystatin C, angiotensin-converting enzyme, α-1-antitrypsin, and IL-8) were collected.

Results: Although the two groups were similar in terms of sex, weight, and height at the beginning of the study, serum total IgE (p=0.001), eosinophil (p=0.001), eosinophil cationic protein (p=0.001), and ACE values (p=0.004) were significantly higher in the patient group. The comparison of the fourth and eighth weeks' lung function parameters revealed significant improvement in FEV₁ (p=0.001), PEF (p=0.003), and FEF 25-75% (p=0.002) in the patient group. A significant decrease was detected in total Ig E (p=0.017), serum eosinophil (p=0.014), eosinophil cationic protein (p=0.015), and, cystatin C (p=0.002) values as well. When the daytime and nighttime symptoms of the patient group were compared consecutively, no differences were observed between the weeks.

Conclusion: We conclude that total IgE, eosinophil, ECP, and cystatin C levels may be useful for the follow-up of the treatment of asthma in children.

Keywords: Asthma, steroids, cystatin C, eosinophil cationic protein, immunoglobulin E

GİRİŞ

Astım çocukluk çağının en sık görülen hastalığı olup, kronik hava yolu inflamasyonu hastalıkta önemli bir rol oynar. Hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük gibi zamana ve yoğunluğa göre değişen solunum belirtilerinin ve değişken ekspiratuar hava akımı sınırlaması ile tanımlanır. Farklı ülkelerde nüfusun %1-29'unu etkileyen yaygın, kronik bir solunum yolu hastalığıdır (1). Ülkemizde çocuklarda yapılan çalışmalarda astım prevalansı %2-16 arasında değişkenlik göstermektedir (2). Belirtiler kendiliğinden veya ilaca yanıt olarak düzelebilir ve bazen haftalarca veya aylarca olmaya bilir. Öte yandan, hastalar yaşamı tehdit edebilecek ve hastalara ve topluma önemli bir yük getirebilecek aralıklı astım alevlenmeleri yaşayabilirler (1).

Tedavi almayan bir hastada astım tanısının konulması, hem hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma veya öksürük gibi karakteristik solunum belirtilerinin hem de değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlamasının tanımlanmasına dayanır (3). Hastanın öz ve soy geçmişinin sorgulanması, ekspiratuar hava akım değişkenliğinin ölçülmesi, bronş provokasyon testleri ve alerji testleri tanı konulmasında önemli araçlardır.

Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da astım belirtilerinin kontrolünün değerlendirilmesi belirtilere, aktivitelerin kısıtlanmasına ve kurtarma ilacı kullanımına bağlıdır. Çocuklar için çeşitli sayısal astım kontrol testleri geliştirilmiştir. Çocukluk çağı astım kontrol testi (Ç-AKT), astım kontrol anketi, çocuklarda solunum ve astım kontrol testi bunlardan bazılarıdır (4,5).

Atopinin varlığı, solunum belirtileri olan bir hastada alerjik astım olma olasılığını artırır, ancak bu astıma özgü değildir ve tüm astım fenotiplerinde bulunmaz. Atopik durum, deri prick testi veya spesifik immünoglobulin E seviyesi ölçülerek belirlenebilir. (1). Yüksek eozinofilik katyonik protein (ECP) konsantrasyonları, yüksek kan eozinofil sayısı, aeroalerjen duyarlılığı, IgE ve ekshale nitrik oksit konsantrasyonları daha zayıf astım kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (6). Serum ECP>15 µg/L, antiinflamatuvar tedavi gerektiren alerjik bir inflamasyonu gösterir (7). Astımın belirti ve bulgularının çocuklar ve erişkinlerde α -1-antitripsin eksikliğinde daha sık gözlemlendiği gösterilmiştir (8,9). Serum sistatin C konsantrasyonlarının özellikle astımlı hastalar belirti verdikleri zamanlarda yükseldiği saptanmıştır (10, 11). Anjiyotensin çevirici enzim (ACE) seviyelerinin özellikle ağır astımlı hastalar olmak üzere astımlı hastalarda yüksek olduğu saptanmış olup ayrıca astım oluşumunda yeri olduğu da ortaya konulmuştur (12,13). Hem protein hem de mRNA seviyelerinde IL-8 ekspresyonunun, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında astımlı çocuklarda önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur (14). Ayrıca astım kontrolü zor olan vakalarda da IL-8 düzeyleri yüksek saptanmıştır (15). Astımlı hastalarda düşük doz inhale kortikosteroidlerin erken başlanması,

belirtilerin 2-4 yıldan uzun süredir mevcut olmasına kıyasla akciğer fonksiyonunda daha büyük bir iyileşmeye yol açar (16,17). Çalışmamızdaki amaç hafif-orta astımlı çocuklarda inhale kortikosteroid (budesonide)'in klinik ve serum α -1-antitripsin, sistatin C, ACE ve IL-8 üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmamızda bahsi geçen laboratuvar belirteçleri oluşturulan kontrol grubu ile hasta grubu arasında karşılaştırılmıştır. Ardından hasta grubu kendi içinde inhale kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrası olacak şekilde bu belirteçler, solunum fonksiyon parametreleri ve belirti takip kartları kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmamız astımlı hastalarda sağlıklı bireylere göre spesifik immünoglobulin E, ECP düzeylerinin ve eozinofil sayılarının sağlıklı bireylere göre fazla olduğu, inhale kortikosteroid tedavisi sonrası bu parametrelerde düşüş gözlemlendiği ve yine bu hipotezden hareketle inhale kortikosteroid sonrası yine astımlı hastalarda yüksek olduğu saptanan başka parametrelerde de (α -1-antitripsin, sistatin C, ACE ve IL-8) benzer sonuçları elde edeceğimiz hipotezi üzerine kurgulanmıştır. Ayrıca inhale kortikosteroidlerin solunum fonksiyon parametreleri üzerinde olumlu etkilerini olduğunu ve belirti takip kartları kullanılarak bu etkilerin dolaylı olarak gösterilebileceğini ileri sürmekteyiz. Bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda da kullandığımız parametrelerin hastaların takibinde kullanılabilirliğinin saptanacağını varsayıyoruz.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya katılan tüm bireylerin ebeveynlerinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi etik kurallarına uygundur ve Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 27.05.2004 tarihinde 2004/05 toplantı numarası ile onaylanmıştır.

Bu kohort prospektif çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Alerji polikliniğine başvuran hafif-orta persistan astımlı hastalarda Mayıs–Ekim 2004 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya 6-16 yaş arası 27 hafif astımlı, izlem süresi içinde vitamin ya da başka herhangi bir ilaç kullanmayan, son dört hafta içinde akut astım atağı ya da son altı hafta içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş, çalışma başlangıcında akut astım atağında olmayan, çalışma boyunca astım atağı yaşamayan ve aktif ya da pasif olarak sigara dumanına maruz kalmayan astım tanılı hastalar alınmış ve hasta grubu olarak adlandırılmıştır. Astım tanısı ve sınıflaması öykü, fizik muayene ve 2004 Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) kılavuzuna göre konulmuştur (18). Hasta grubu tedaviye yanıtları değerlendirilirken tedavi öncesi hasta grubu, tedavi başladıktan sonra tedavi sonrası hasta grubu olarak isimlendirilmiştir. On bir erkek ve 14 kız toplam 25 alerjik hikâyesi olmayan, aktif ya da pasif olarak sigara dumanına maruz kalmayan, izlem süresi içinde vitamin ya da başka herhangi bir ilaç kullanmayan, akut ya da kronik enfeksiyo-

nu olmayan sağlıklı çocuklar, kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubundan, hasta grubu ile karşılaştırmak üzere IL-8, IgE, eosinofilik katyonik protein (ECP), α -1-antitripsin, Sistatin C ve ACE değerlendirmesi için kan alınmıştır.

Yukarıda belirtilen kriterlere uyan hasta grubu dört hafta çalışmaya hazırlık dönemi ve dört hafta ilaçlı çalışma dönemi olacak şekilde toplam sekiz hafta takibe alındılar. Hazırlık döneminde hasta grubuna birinci ziyarette fizik muayenesi yapıldıktan sonra dört hafta süreyle 4x100 μ g/gün salbutamol inhaler tedavisi ve günlük takip kartları verildi. Bu karta gündüz ve gece belirtilerini, puanlarını ve kullanacakları ek ilacı kaydetmeleri istendi. Bu puanlama kriterleri yazarlar tarafından oluşturulmuştur (Tablo 1). Çalışmamızdan sonraki dönemlerde geliştirilen çocukluk çağı astım kontrol testine (Ç-AKT) benzer bir puanlama sistemi kullanılmıştır. Dört haftanın sonunda ikinci ziyarete gelen hasta grubunun kanları alınıp solunum fonksiyon testi yapıldı. Solunum fonksiyon testi ölçümleri hastalara en az üç kez yapıp bunlardan en iyisi kaydedildi. Solunum fonksiyonları bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1), FEV1/FVC, zirve ekspiratuar akım hızı (PEF) ve vital kapasitenin %25-%75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım (FEF%25-75) ile incelenmiştir. Birinci ziyarette verilen günlük takip kartları alınarak günlük kayıtları incelendi. Yine dört haftanın sonunda hasta grubunun 4x100 μ g/gün salbutamol inhaler tedavisi kesilip yerine budesonid inhaler 1x400 μ g/gün başlandı ve günlük takip kartlarının yenisi verildi. Dört haftalık inhaler budesonid inhaler 1x400 μ cg/gün tedavisi sonrası üçüncü ziyarete gelen hastalara solunum fonksiyon testi yapıldı ve ikinci kez kanları alındı. Hasta grubu her kontrole geldiğinde fizik muayeneleri yapıldı, günlük takip formları toplanarak, bölümü-

müzce solunum fonksiyon testi uygulandı. Böylece hasta grubundan dördüncü ve sekizinci haftanın sonunda olmak üzere iki kez kan alındı ve iki defa solunum fonksiyon testi uygulanmış oldu. Çalışma sırasında akut atak oluşan veya tedaviye ara veren hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastalar gündüz öksürüğü, nefes darlığı, aktivite kısıtlanması ve gece belirtilerine göre puanlandı. Belirtilerin şiddetine göre gündüz beş puan gece dört puan üzerinden değerlendirildi (en kötü puan: gündüz 5, gece 4, en iyi puan: gündüz ve gece 0'dır) (Tablo 1). Hesaplanan belirti puanları gündüz ve gece olarak haftalar arasında ardışık olarak tedavi başlayıncaya kadar ve tedavi başladıktan sonra karşılaştırıldı.

Solunum fonksiyon parametreleri aynı hemşire tarafından ZAN spirometre cihazı (PC-Based Diagnostic Spirometry, ZAN Messgerite GmbH, Oberthulba, Germany) ile ölçüldü.

Serum örneklerinin tamamı Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinin aşağıda belirtilen laboratuvarlarında çalışıldı. Serum IL-8 ölçümü Biyokimya laboratuvarında Bio DPC cihazında kemilüminesans yöntemi ile, serum IgE ve ECP ölçümü İmmünoloji laboratuvarında Unicap cihazında Elisa yöntemi ile, serum Sistatin C ölçümü Roche firmasının Integra 800 cihazında Sistatin C reaktifi ile turbimetric metod ile İmmünoloji laboratuvarında, serum α -1-antitripsin ölçümü Roche firmasının Integra 800 cihazında α -1-antitripsin reaktifi ile turbimetric metod ile İmmünoloji laboratuvarında, serum ACE ölçümü ACE aktivitesi Sigma ACE kiti ile İmmünoloji laboratuvarında çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Bireylerin yaş, boy ve kilo değerlerinin ortanca, minimum ve maksimum değerleri Microsoft Excel 2003 (v12.0) programı kullanılarak hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaş, boy ve kilo verileri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubu cinsiyetleri arasındaki anlamlılığı değerlendirmek için ki-kare testi kullanıldı. Çalışma başlangıcında hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri arasındaki istatistiksel anlamlılık, parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri ve solunum fonksiyon ölçümlerini değerlendirmek için parametrik olmayan testlerden Wilcoxon testi kullanıldı.

Bağımlı gruplarda gündüz ve gece belirti puanlarının ardışık ölçümlerin karşılaştırılması için varyans analizi yapıldı ve Friedman testi kullanıldı. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 (Statistical Packages for Social Sciences) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. G*Power 3.1.9.7 programı ile Tip I hata miktarı %5 alınarak yapılan sonsal güç analizine göre çalışmanın gücü 0.51 bulunmuştur.

Tablo 1: Çocukluk çağı astım kontrol testi.

Gündüz öksürüğü, nefes darlığı ve aktivitesi:	
Puan	
0	Belirti yok
1	Günde 1-2 kez öksürük veya nefes darlığı
2	Günde 2 veya daha fazla öksürük veya nefes darlığı
3	Günde 2 den fazla öksürük veya nefes darlığı ancak okuluna gidebiliyor
4	Bütün gün öksürük veya nefes darlığı var okuluna gidemiyor
5	Yataktan kalkamıyor
Geceyi nasıl geçirdi:	
Puan	Rahat uyudu
1	Gece 1 kez uyanma
2	Gece boyu 2 ya da daha fazla uyanma
3	Gecenin büyük bir kısmında uyanma
4	Gece hiç uyumama

BULGULAR

Çalışmamızda 27 hafif-orta persistan astımlı hasta ve 25 alerjik hastalık hikâyesi ve başka bir hastalığı olmayan sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak incelendi. Hasta grubunda ortanca yaşı 8.5 (minimum 6- maksimum 12) olan hafif-orta persistan astımlı 13 erkek ve 14 kız hasta bulunmakta idi. Kontrol grubunda ise ortanca yaşı 10 (minimum 7.5- maksimum 15.5) olan 11 erkek ve 14 kız çocuktan oluşuyordu. Çalışma başlangıcında her iki grup arasında cinsiyet, boy ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Ancak kontrol grubunun yaşları hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.022$) (Tablo 2). Hasta grubunda ailede astım hikâyesinin pozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$). Çalışma başlangıcında hasta ve kontrol grupları laboratuvar ölçümleri açısından karşılaştırıldığında serum eosinofili, Total Ig E,

ECP ve ACE hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 2). Hasta grubunda çalışma başlangıcına göre tedavi sonrasında serum eosinofil, Total Ig E, ECP ve serum Sistatin-C düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir (Tablo 3).

Hasta grubunda gündüz ve gece belirti puanlarının ölçümlerin ardışık olarak karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir farklılık bulunmadı. Test sonucunda gündüz 1-4. haftalar için $p=0.889$, 5-8. haftalar için $p=0.114$, gece 1-4. haftalar için $P=0.939$ ve gece haftalar için 5-8 için $p=0.342$ olarak tespit edildi (Tablo 4).

Solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde hasta grubunda çalışma başlangıcına göre tedavi sonrasında FEV1, FEV1/FVC, PEF ve FEF %25-75 değerlerinin tamamında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış izlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması.

Demografik ve laboratuvar parametreler	Hasta grubu (n= 27)	Kontrol grubu (n = 25)	p
Yaş (yıl)*	8.5 (6-12)	10 (7.5-15.5)	0.022**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	14 (51.8)	14 (56)	0.76
Erkek	13 (48.1)	11(44)	
Vücut Ağırlığı (kg) *	26 (19-60)	29.5 (23-76)	0.169
Boy (cm) *	128 (114-155)	137 (125-168)	0.510
Serum eozinofil (%) * (1-4)	6.4 (0.2-21.3)	2.5 (0.5-7.3)	0.001**
Total Ig E (kU/L) * (2-537)	178 (35.2-5000)	22.5 (3.11-142.6)	0.001**
ECP (ug/L) * (2.3-16)	29 (6.67-200)	8.3 (2.25-47)	0.001**
α -1-Antitripsin (g/L) * (0.9-2)	1.4 (1.1-1.9)	1.45 (1-2.1)	0.454
Sistatin C (mg/L) * (0.5-1.3)	0.63 (0.44-0.9)	0.65 (0.45-0.92)	0.161
ACE (U/L) * (29-112)	17.7 (10.7-80)	14.9 (11.4-73.6)	0.004**
IL-8 (pg/ml) * (0-66)	10.7 (0.44-79.8)	12 (5-116)	0.847

*Veriler "Ortanca (minimum-maksimum)" değerler olarak gösterilmiştir, **ECP:** Eozinofilik katyonik protein, **ACE:** Anjiyotensin çevirici enzim, **IL-8:** İnterlökin-8, ** $p<0.05$

Tablo 3: Hasta grubunda çalışma başlangıcı ve tedavi sonrasında laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması.

Testler	Tedavi öncesi (n=27)	Tedavi sonrası (n=27)	p
Serum eozinofil (%)*	6.4 (0.2-21.3)	4.8 (1.9-14.7)	0.014**
Total Ig E (kU/L) *	178 (35.2-5000)	127 (25-3113)	0.011**
ECP (μ g/L) *	29 (6.67-200)	24.6 (5.03-99.2)	0.015**
α -1- Antitripsin (mg/dl) *	1.4 (1.1-1.9)	1.4 (1-2)	0.369
Sistatin C (mg/L) *	0.63 (0.44-0.9)	0.53 (0.22-0.82)	0.002**
ACE (U/L) *	17.7 (10.7-80)	20.5 (7.5-76.6)	0.710
IL-8 (pg/ml) *	10.7 (0.44-79.8)	19.3 (0.44-687)	0.099

*Veriler "Ortanca (minimum-maksimum)" değerler olarak gösterilmiştir, **ECP:** Eozinofilik katyonik protein, **ACE:** Anjiyotensin çevirici enzim, **IL-8:** İnterlökin-8, ** $p<0.05$

Tablo 4: Hasta grubunda gündüz ve gece belirti puanları ve ardışık olarak karşılaştırılması.

	Puan*	p
Gündüz 1-4. haftalar	Gündüz-1: 2 (0-14) Gündüz-2: 2 (0-15) Gündüz-3: 3 (0-17) Gündüz-4: 2 (0-28)	0.889
Gündüz 5-8. haftalar	Gündüz-5: 2 (0-13) Gündüz-6: 0 (0-16) Gündüz-7: 0 (0-8) Gündüz-8: 0 (0-11)	0.114
Gece 1-4. haftalar	Gece-1: 0 (0-10) Gece-2: 0 (0-8) Gece-3: 0 (0-6) Gece-4: 0 (0-21)	0.939
Gece 5-8. haftalar	Gece-5: 0 (0-6) Gece-6: 0 (0-4) Gece-7: 0 (0-6) Gece-8: 0 (0-6)	0.342

*Veriler "Ortanca (minimum-maksimum)" değerler olarak gösterilmiştir.

Tablo 5: Hasta grubunda çalışma başlangıcı ve tedavi sonrasında solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması.

SFT Parametresi (Beklenen %'si)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
FEV ₁ *	87 (26-128)	98 (51-136)	0.001**
FEV ₁ /FVC*	105 (85-118)	108 (91-118)	0.204**
PEF*	71 (35-110)	86 (52-123)	0.003**
FEF %25-75*	79 (27-132)	98 (31-154)	0.002**

*Veriler "Ortanca (minimum-maksimum)" değerler olarak gösterilmiştir, **SFT:** Solunum fonksiyon testi, **p<0.05.

TARTIŞMA

Çocukluk çağıının en sık görülen kronik hastalıklarından biri olan astım, sonuçları ile bireyi, aileyi ve toplumu önemli ölçüde etkiler. Astımın akılcı kontrolü çocuğun okul devamsızlığının azalmasını, aileler üzerindeki manevi yükün hafifletilmesini sağladığı gibi iyi tedavi edilen astımlı bir çocuk havayolu duyarlılığı devam etse bile, normale çok yakın bir yaşam sürebilir ve solunum fonksiyonları normal olarak kabul edilir.

Kortikosteroidler özellikle inhale kortikosteroidler astımda aktive olan birçok inflamatuvar mekanizmayı bloke ederek astım tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır. Özellikle getirdikleri kullanım kolaylıkları ile beraber inflamasyonda rol oynayan serum eozinofilleri, ECP ve serum total Ig E'yi belirgin düzeyde azalmaktadırlar (19-21). Bu etkileri solunum fonksiyon parametreleri üzerine de yansıtarak doğrudan astımlı hastaların hayat kalitelerini yükseltmektedirler (20-22).

Çalışmamızda kontrol grubunun serum eozinofil, total IgE ve ECP düzeylerinin hasta grubunun tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı düzeyde düşük bulunması literatür bilgileri ile uyumlu olup, hasta grubunda tedavi sonrası dönemde tüm bu değerlerde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş bulunmuştur (19-23). Bizim çalışmamızda saptadığımız gibi Türkteş ve ark. yaptıkları çalışmada da inhale budesonide alan astımlı çocuklarda tedavi öncesinde kontrol grubuna göre ECP değerleri yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavi sonrasında ECP değerlerinde düşüş saptanmış ve belirti skorlarında iyileşme görülmüştür (19). Serum inflamasyon belirteçlerinin, özellikle ECP'nin izlenmesinin, anti-inflamatuvar tedavi alan astımlı çocukların takibinde yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır. Guo ve ark. yaptıkları bir çalışmada astımlı çocuk hastaları iki gruba ayırmışlar ve bir gruba inhale budesonide verirken diğer gruba kısa etkili beta agonist tedavisi vermişlerdir. Budesonide alan grupta tedavi sonrasında hem solunum fonksiyon testlerinde belirgin düzelme gözlenmiş hem de ECP ve eozinofil değerlerinde kısa etkili beta agonist tedavisi alan gruba göre belirgin düşüş saptanmıştır. Astımlı çocuklarda budesonide tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için serum ECP düzeylerinin ölçülmesi yararlı olduğu sonucuna varmışlardır (22).

Çalışmamızda hasta grubunun gündüz ve gece belirtileri ardışık olarak karşılaştırıldığında haftalar arasında farklılık gözlenmedi. Bu durum inhale steroidlerin etkisinin geç başlaması, inhale kortikosteroid kullanımına uyumsuzluk ya da gerçek kullanım ile bildirilen kullanım arasındaki uyumsuzluk ile ilgili olabilir. Literatürde bildirildiği üzere çocuklarda astım belirtilerini hatırlamak ve ayırt etmek açısından bireyler arasında oldukça değişkenlik görülmektedir (24). Birçok çalışma ebeveynlerin bildirimleri ile hastaların beyanları arasında tutarsızlıklarda saptamıştır (25-27). Ancak bu durum tedavi öncesi ve sonrası anlamlı düzeyde artış gösteren solunum fonksiyon parametreleri ile çelişmektedir. Velhasıl bu durum çalışmamızın bir eksikliği olarak değerlendirilebilir. Bununla beraber solunum fonksiyon testlerinin belirti puanlamalarından daha güvenilir ve objektif bir parametre olduğu ve bu nedenle takipte daha değerli olduğu da gözden kaçmamalıdır.

IL-8 nötrofilleri ve eozinofilleri inflamasyon alanına çekici ve aktive edici işleve sahiptir. Astımlı hastaların bronkoalveolar sıvılarında ve tükürüklerinde yüksek düzeyde IL-8 seviyeleri saptandığı gibi akut atak esnasındaki astımlı çocukların serumlarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek IL-8 düzeyleri saptanmıştır (28). Ancak bizim çalışmamızda astımlı hastalarda tedavi öncesi kontrol grubuna göre artmış IL-8 düzeyleri saptanmadığı gibi tedavi sonrasında azalma gözlenmemiştir. Tam aksine kontrol grubunda ve astımlı grupta tedavi öncesi ve sonrası normal IL-8 seviyeleri saptanmıştır. Bu durumun IL-8'in ağır astımlı hastalarda yüksek bulunması, kontrolü kötü olan hastalarda yükselmesi ve akut

atak zamanlarında artması ile açıklanabilir (29-31). Bizim hastalarımız hafif-orta persistan astımlı olup hiç biri çalışma öncesi ve çalışma boyunca astım atağı yaşamamıştır.

Sistatin C ile ilgili yapılan çalışmalarda kontrol gruplarına göre astımlı hastalarda sistatin C düzeyleri yüksek saptanmaktadır. Çalışmamızda tedavi öncesi kontrol grubu ile hasta grubu sistatin C düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış ve normal sınırlarda bulunmuştur. Ancak hasta grubunda tedavi sonrası anlamlı azalma izlenmiştir. Çalışmamızla benzer olarak El-Esawy ve ark. yaptıkları çalışmada astımlı hastalar ataklar dışından kontrol grubu ile aynı düzeyde sistatin C seviyelerine sahiptiler (32). Shigemura ve ark. yaptığı çalışmada ise sistatin C düzeyleri astım belirtileri gösteren hastalarda belirti göstermeyen astımlı hastalar ve kontrol grubuna göre yüksek saptanır iken aynı çalışmada belirti göstermeyen astımlı hastalar ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (10). Bu durum sistatin C'nin astım ataklarında yükselmesi ile alakalı olabilir. Ancak hâli hazırda literatürde astımlı hastalarda sistatin C düzeyleri ile ilgili yapılmış sadece üç çalışma mevcuttur. Bu durum çalışmamızdaki verileri öne çıkarmakta ise de bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği aşikârdır.

Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubumuz arasında ve tedavi öncesi ve sonrasında hasta grubunda serum α -1-Antitripsin düzeylerinde bir fark izlenmemiş, tüm değerler normal aralıkta izlenmiştir. Literatürdeki az sayıdaki çalışma da bu konuda birbirleri ile çelişmektedirler. 1977 yılında Schwartz ve ark. yaptığı çalışmada steroid bağımlı gruptaki çocuk hastaların α -1-Antitripsin düzeyleri kontrol grubu ile benzerlik gösterirken, steroid bağımlı olmayan grubun α -1-Antitripsin düzeyleri yüksek seviyede bulunmuştur (33). Fakat bu çalışmada hastaların astım sınıflaması yapılmamıştır. 1985 yılında yapılan başka bir çalışmada ise astımlı çocuklarda kontrol grubuna göre α -1-Antitripsin düzeyleri düşük saptanmıştır (8). Mousavi ve ark. erişkin ağır astımlı bireylerde yaptıkları çalışmada hastaların %88.4'ünde α -1-Antitripsin düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur (9).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum ACE düzeyleri astımlı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ancak yine de normal sınırlar içinde saptanmıştır. (12-13). İnhalasyon tedavisi sonrası astımlı hastalarda ACE düzeylerinde anlamlı düşüş de izlenmemiştir. Mue ve ark. çalışmamız ile uyumlu olarak steroid alan astımlı bireylerde serum ACE aktivitesinin azalmadığını göstermişlerdir (34). Frank-Piskorsa ve ark. yaptıkları çalışmada da sağlıklı bireyler ile steroid almakta olan astımlı bireyler arasında serum ACE düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Sadece akut astım ataklarında ACE düzeylerinde artış saptanmıştır (35). Millar ve ark. yaptıkları çalışmada ACE düzeylerinin özellikle ağır astımlı hastalarda yüksek bulunduğu saptanmıştır (36). Çalışmamızdaki astımlı hastaların ağır astımlı olmamaları ve çalışma boyunca akut astım atağına girmemiş olmaları nedeni ile ACE se-

viyeleri normal sınırlarda bulunmuş olabilir. Benzer şekilde tedavi sonrası ACE seviyelerinde anlamlı düşüş olmaması da bu durum ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubunun yaşlarının hasta grubundan istatistiksel olarak fazla bulunması çalışmada tasarimsal bir hata gibi gözükse de her iki grubunda çocuk yaş grubunda olması nedeni ile çalışmanın sonuçlarını etkileyecek düzeyde bir fark oluşturmadığını düşünmekteyiz. Ancak bu durum yine de çalışmanın eksik yanlarından biri olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızın güç analizine göre gücünün 0.51 bulunması çalışmanın gücünün düşük olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni çalışmadaki örneklem büyüklüğüdür. Bu nedenle çalışmamızda kesin kanıtlara varmadan uzak durulmuştur ve sonuçlar tüm evrene yansıtılmamıştır.

Serum eozinofili, total Ig E, ECP ve sistatin C'nin hafif astımlı çocuk hastaların tedaviye yanıtlarında ve takiplerinde faydalı belirteçler olabilir. Ancak hem çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü hem de bu belirteçler ile yapılan çalışmaların sayısı olarak az olması nedeni ile kesin sonuçlara varmak açısından daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Teşekkür

Bulunmamaktadır.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Tunç Tunçer, Nazan Tomaç**, Tasarım: **Tunç Tunçer, Nazan Tomaç**, Veri Toplama: **Tunç Tunçer**, Analiz veya yorumlama: **Tunç Tunçer**, Literatür taraması: **Tunç Tunçer**, Yazım: **Tunç Tunçer**, Onay: **Tunç Tunçer, Nazan Tomaç**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek

Herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.05.2004 tarihinde 2004/05 toplantı numarası ile onaylanmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayına kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2023. Sayfa 22. (https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf, Erişim tarihi: 06.08.2024)
2. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2016. Sayfa 2. https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/2109b-422ca4358f59497baaf8a744af15ea33bdca7993a5e948d-4b64e8b75091.pdf Erişim Tarihi : 06.08.2024

3. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2006; 15: 20-34.
4. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, Rozenweig JC, Manjunath R. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 817-825.
5. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010; 36: 1410-1416.
6. Shah SN, Grunwell JR, Mohammad AF, Stephenson ST, Lee GB, Vickery BP, Fitzpatrick AM. Performance of Eosinophil Cationic Protein as a Biomarker in Asthmatic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(7): 2761–2769.
7. Koller DY, Herouy Y, Götz M, Hagel E, Urbanek R, Eichler I. Clinical value of monitoring eosinophil activity in asthma. *Arch Dis Child* 1995; 73: 413-417.
8. Aderelle WI, Ojo C, Osanyintuyi VO, Oduwole O. Serum alpha 1-antitrypsin levels in asthmatic children. *Afr J Med Med Sci* 1985; 14(3-4): 161-7.
9. Mousavi S A, Mohammadzadeh V, Loni E. Determination of Alpha-1 Antitrypsin Level in Patients with Severe Asthma. *Tanaffos* 2013; 12(4): 19-22
10. Shigemura M, Konno S, Nasuhara Y, Shimizu C, Matsuno K, Nishimura M. Impact of asthmatic control status on serum cystatin C concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(8): 1367-71.
11. Cimerman N, Brguljan P M, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300(1-2): 83-95.
12. Hui Q, Hao Y, Ye F, Pang B, Niu W, Zhang Q. Genetically high angiotensin-converting enzyme concentrations causally increase asthma risk: A meta-analysis using Mendelian randomization. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 941944.
13. Ayada C, Toru Ü, Genç O, Şahin S, Bulut İ, Arık Ö, Acat M. Evaluation of Serum Levels of Renin Angiotensin System Components in Asthmatic Patients. *Erciyes Med J* 2015; 37(3): 87-90.
14. Charrad R, Kaabachi W, Rafrafi A, Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. IL-8 Gene Variants and Expression in Childhood Asthma. *Lung.* 2017; 195(6): 749-757.
15. Brown KR, Krouse RZ, Calatroni A, Visness CM, Sivaprasad U, Kercksmar CM, Matsui EC, West JB, Makhija MM, Gill MA, Kim H, Kattan M, Pillai D, Gern JE, Busse WW, Togias A, Liu AH, Khurana-Hershey GK. Endotypes of difficult-to-control asthma in inner-city African American children. *PLoS One.* 2017;12(7): e0180778.
16. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen Y, Lamm CJ, O'Byrne PM; START Investigators Group. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1167-1174.
17. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1228-1234.
18. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2004. Sayfa 74-76. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-Main-Report-2004-WMSA.pdf> Erişim Tarihi: 06.08.2024
19. Türktas İ, Demirsoy S, Koç, Gökçora N, Elbeg S. Effects of inhaled steroid treatment on serum eosinophilic cationic protein (ECP) and low affinity receptor for IgE (Fc E RII/sCD23) in childhood bronchial asthma. *Archives of Disease in Childhood* 1996; 75: 314-318.
20. Lommatsch M, Klein M, Stoll P, Virchow JC. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax* 2019; 74(4): 417-418.
21. Ohru T, Funayama T, Sekizawa K, Yamaya M, Sasaki H. Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on serum IgE levels and clinical symptoms in atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(3): 357-361.
22. Guo C, Sun X, Wang X, Guo Q. Serum Eosinophil Cationic Protein Is a Useful Marker for Assessing the Efficacy of Inhaled Corticosteroid Therapy in Children with Bronchial Asthma. *Thoku J. Exp. Med.* 2017; 242 (4): 263-271
23. Devulapalli C.S, Haaland G, Pettersen M, Carlsen KH, Carlsen KCL. Effect of inhaled steroids on lung function in young children: a cohort study. *European Respiratory Journal* 2004; 23(6): 869-875.
24. Bime C, Gerald JK, Wei CY, Holbrook JT, Teague WG, Wise RA, Gerald LB. Measurement characteristics of the childhood Asthma-Control Test and a shortened, child-only version. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016; 26: 16075.
25. Lara, M, Duan N, Sherbourne C, Lewis MA, Landon C, Halfon N, Brook RH. Differences between child and parent reports of symptoms among Latino children with asthma. *Pediatrics.* 1998; 102(6): E68.
26. Le Coq EM, Boeke AJ, Bezemer PD, Colland VT, van Eijk JT. Which source should we use to measure quality of life in children with asthma: the children themselves or their parents? *Qual. Life Res.* 2000; 9(6): 625–636.
27. Hedman L, Lindgren B, Perzanowski M, Rönmark E. Agreement between parental and self-completed questionnaires about asthma in teenagers. *Pediatr. Allergy Immunol* 2005; 16(2): 176–181.
28. Mohamed SF, Abd-Elwahab FM, Shokry DM, Mohamed-Samy W. Relation between Interleukin 8 and Bronchial Asthma in Children: Review Article. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2021;85(2): 3621-3623
29. Zhang J, Bai C. Elevated Serum Interleukin-8 Level as a Preferable Biomarker for Identifying Uncontrolled Asthma and Glucocorticosteroid Responsiveness. *Tanaffos* 2017; 16(4): 260–269.
30. Wei Q, Liao J, Jiang M, Liu J, Liang X, Nong G. Relationship between Th17-mediated immunity and airway inflammation in childhood neutrophilic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021; 17(1): 4
31. Ramphul M, Welsh K G, May R D, Ghebre MA, Rapley L, Cohen ES, Herath A, Monteiro W, Rousseau K, Thornton DJ, Brightling CE, Gaillard EA. Sputum biomarkers during acute severe asthma attacks in children—a case-control study. *Acta Paediatr.* 2022; 111(3):620-627.

32. El-Esawy NM, Morad MA, Abdin AA. Urinary Creatinine and Serum Cystatin C in Asthmatic Children Treated with Inhaled Corticosteroid and Beta 2 Agonist. *Alexandria Journal of Pediatrics* 2005; 19(2): 231-239.
33. Schwartz RH, Van Ess JD, Johnstone DE, Dreyfuss EM, Abirshami MA, Chai H. Alpha-1 antitrypsin in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1977; 59(1): 31-34.
34. Mue S, Takahashi M, Ohmi T, Shibahara S, Yamauchi K, Fujimoto S, Okayama H, Takishima T. Serum angiotensin converting enzyme level in bronchial asthma. *Ann Allergy* . 1978; 40(1): 51-57.
35. Frank-Piskorska A, Lypka A, Konieczna M. Serum angiotensin converting enzyme (SACE) in patients with atopic bronchial asthma. *Pneumonol Alergol Pol.* 1991; 59(7-8):13-16.
36. Millar EA, Angus RM, Hulks G, Morton JJ, Connell JM, Thomson NC. Activity of the renin-angiotensin system in acute severe asthma and the effect of angiotensin II on lung function. *Thorax* 1994; 49(5): 492-495.



Evaluation of the Risk of Malignant Arrhythmia Through Electrocardiography Parameters in Patients with Urinary Stone Disease

Üriner Taş Hastalığı Olan Hastalarda Malign Aritmi Riskinin Elektrokardiyografi Parametreleri ile Değerlendirilmesi

Hilal HOCAGİL¹ , Abdullah Cüneyt HOCAGİL¹ , Tuğba AKKAYA HOCAGİL² 

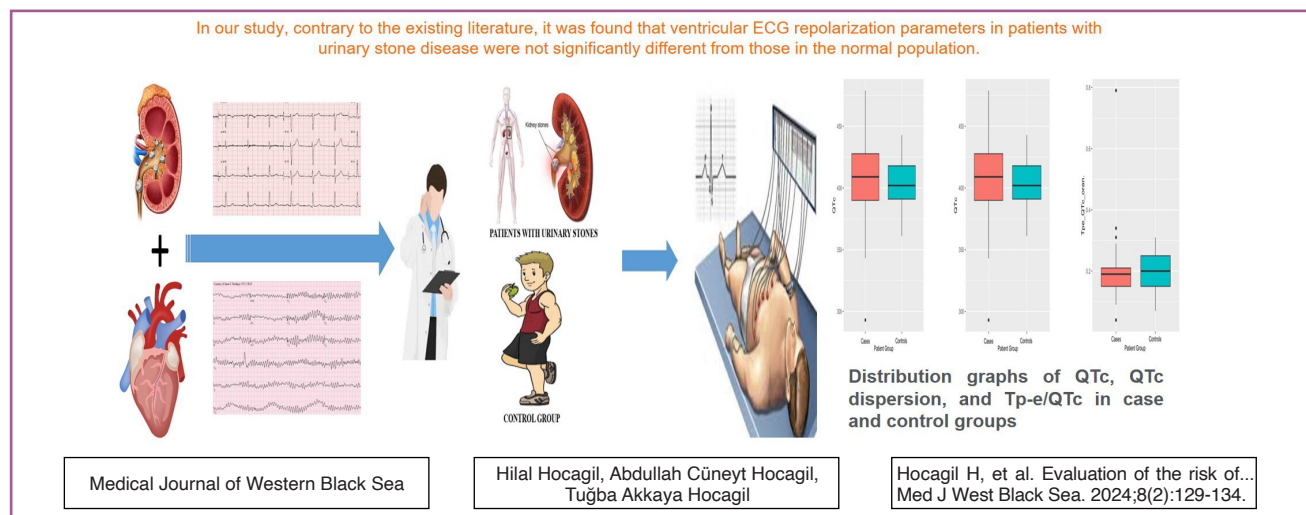
¹Zonguldak Bülent Ecevit University, School of Medicine, Department of Emergency, Zonguldak, Türkiye

²University of Waterloo, Department of Statistics and Actuarial Science, Postdoctoral Research Fellow, Ontario, Canada

ORCID ID: Hilal Hocagil 0000-0001-7314-752X, Abdullah Cüneyt Hocagil 0000-0002-1675-9754, Tuğba Akkaya Hocagil 0000-0003-3603-4491

Cite this article as: Hocagil H et al. Evaluation of the risk of malignant arrhythmia through electrocardiography parameters in patients with urinary stone disease Med J West Black Sea. 2024;8(2):129-134.

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Aim: This prospective observational study aims to assess ventricular repolarization parameters using electrocardiography, which serve as risk markers for malignant arrhythmias in individuals diagnosed with urinary stone disease.

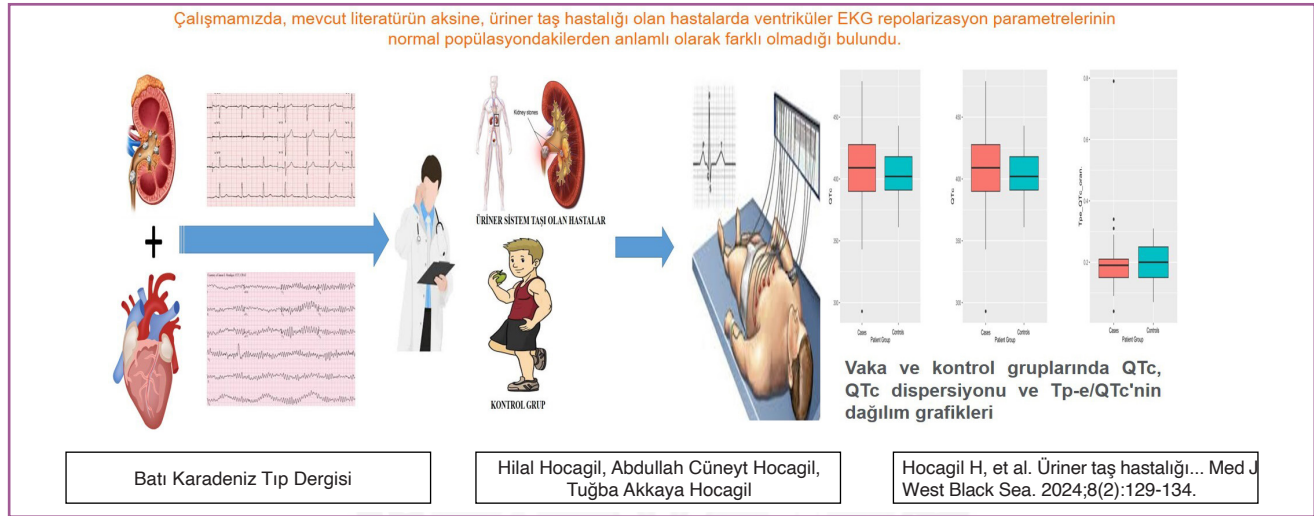
Material and Methods: A total of 178 participants were included in the study, comprising 118 patients with urinary system stone disease and 60 healthy volunteers. All patients underwent 12-lead electrocardiography. The electrocardiographies were evaluated for QTc interval, QTc dispersion, and Tp-e/QTc, and compared with the control group.

Results: When comparing the QTc interval (406.0 ms to 413.0 ms), QTc dispersion (41.7 ms to 40.0 ms) Tp-e/QTc (0.19 ms to 0.19 ms) results between the patient and healthy control groups, no statistically significant difference was detected as a result of the comparison ($p=0.233$, $p=0.663$, $p=0.077$).

Conclusion: In our study, contrary to the existing literature, it was found that ventricular ECG repolarization parameters in patients with urinary stone disease were not significantly different from those in the normal population. The validity of this finding could be further investigated with larger case groups and longer-term studies. According to the findings of this research, we recommend that in the follow-up of patients with urinary stone disease, potential risk factors other than ECG parameters for malignant arrhythmias should also be examined.

Keywords: Electrocardiography parameters, risk of ventricular arrhythmias, risk of sudden cardiac death, urinary stone disease, malignant arrhythmia

GRAFİKSEL ÖZET



ÖZ

Amaç: Bu prospektif gözlemsel çalışma, üriner taş hastalığı olan hastalarda malign aritmiler için risk göstergesi olan ventriküler repolarizasyon parametrelerini elektrokardiografi kullanarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 118'i üriner sistem taş hastalığı olan, 60'ı sağlıklı gönüllülerden oluşan toplam 178 hasta dahil edildi. Tüm hastalara 12 derivasyonlu elektrokardiografi çekimi yapıldı. Elektrokardiyografiler QTc aralığı, QTc dağılımı ve Tp-e/QTc açısından değerlendirilerek kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları QTc aralığı (406.0 ms'ye 413.0 ms), QTc dağılımı (41,7 ms'ye 40,0 ms) ve Tp-e/QTc (0,19 ms'ye 0,19 ms) parametreleri karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan karşılaştırma sonucunda anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p=0,233$, $p=0,663$, $p=0,077$).

Sonuç: Çalışmamızda, mevcut literatürün aksine üriner taş hastalığı olan hastalarda ventriküler EKG repolarizasyon parametrelerinin normal popülasyondan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu. Bu sonucun geçerliliği daha geniş vaka grupları ve daha uzun dönemli çalışmalarla araştırılabilir. Biz bu çalışmanın sonucuna dayanarak üriner taş hastalığı olan hastaların takibinde malign aritmiler ile ilgili EKG parametrelerinin yanında diğer potansiyel risk faktörlerini de incelemelerini öneririz.

Anahtar Sözcükler: Elektrokardiografi parametreleri, ventriküler aritmi riski, ani kalp ölümü riski, üriner taş hastalığı, malign aritmi

INTRODUCTION

Urinary stone disease is a significant cause of comorbidity, with a lifetime prevalence of 10-15% and a recurrence rate reaching up to 50% within 10 years (1). Recently, it has become widespread knowledge that urinary system stone disease is not only confined to kidney stone development but is also linked to cardiovascular disease and a variety of

other illnesses (2-4). The vascular endothelium is hypothesized to be damaged by urinary stone disease, leading to coronary artery disease (CAD) (5).

Sudden cardiac death and ventricular arrhythmias (malignant arrhythmias) are both caused by CAD. Although many studies have shown that urinary system stone disease is a risk factor for CAD, no electrocardiographic parameters have been evaluated in this patient group.

A prolonged QT interval, increased QT dispersion, and T peak-end (Tp-e) intervals on the electrocardiogram (ECG) can be used as noninvasive predictors of sudden cardiac death and ventricular dysrhythmia. The QT interval signifies the period during which the ventricles undergo both depolarization and repolarization, while QT dispersion reflects the variability in myocardial repolarization. Tp-e interval is recognized as an indicator of the dispersion of ventricular repolarization, and corrected QT (QTc) interval and QTc dispersion may be utilized to ensure that these parameters remain unaffected by heart rate (6-9). The Tp-e/QTc ratio is considered a more refined indicator of ventricular repolarization and the potential for arrhythmia (10).

In this study, we aimed to assess the ECG to assess ventricular repolarization parameters, including QTc interval, QTc dispersion, Tp-e interval, and Tp-e/QTc, which are risk indicators for malignant arrhythmias in patients with urinary stones.

MATERIAL and METHODS

This study was carried out as a prospective observational investigation at Zonguldak Bülent Ecevit University, Department of Emergency Medicine, between February 2, 2016, and October 10, 2016. Patients diagnosed with urinary stone disease by abdominal computerized tomography and healthy volunteers were conducted in our study. This study included 178 adults, including 118 patients with urinary tract stones and 60 healthy volunteers. Patients' age, gender, height, weight, cigarette and alcohol consumption were recorded. All patients in the study had their 12-lead ECG recorded using the same device at a rate of 25 mm/sec and an amplitude of 10 mm/mV. The ECGs were evaluated for QTc interval, QTc dispersion, Tp-e interval, and Tp-e/QTc and checked with the control group. All measurements were taken by the same researcher who not known of patient groups.

QTc Interval and QTc Dispersion Determination: The QT interval was determined from the beginning of the QRS complex to the conclusion of the T wave on the twelve-lead ECG of the patients. By means of Bazett's method, the QTc interval was computed ($QTc = QT/\sqrt{RR}$).

The longest corrected QT interval documented in the 12-lead ECG was noted as the maximum QTc intervals. The shortest corrected QT interval recorded in the 12-lead ECG was noted as the minimum QTc intervals.

QTc dispersions were measured as the variation between the maximum and minimum QTc intervals across all leads (11).

Tp-e Measurement: The distance from the apex to the termination of the T wave was assessed in lead V2 and documented as the Tp-e interval. Tp-e/QTc ratios were computed based on the Tp-e and QTc measurements.

Body Mass Index (BMI): BMI was determined from the recorded height and weight of the patients. The patients were grouped into four categories based on BMI. Those with a BMI less than 18.5 kilogram per square meter (kg/m^2) were classified as underweight. Patients whose BMI ranges from 18.5 to 24.9 (kg/m^2) were considered to have a healthy weight. Individuals with a BMI ranges from 25(kg/m^2) to 29.9(kg/m^2) were categorized as overweight. Finally, patients with a BMI of 30 and above were classified as obese (12).

The Exclusion Criteria: The exclusion criteria included patients with hypertension and those diagnosed with high blood pressure upon admission to the hospital; those with diabetes mellitus, chronic renal failure, metabolic diseases, and electrolyte disorders; those with heart failure, coronary artery disease (CAD), valve disease, and rhythm disorders; those with malignancy; those with urinary system infection; those taking drugs that influence ECG parameters; and those under the age of 17.

Statistical Analysis: Version 20 of IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) was utilized for all statistical analyses. Classified data were expressed as counts and percentages. Chi-square analysis or Fisher's exact test, whichever was suitable, was employed to compare these categorical variables. The Shapiro-Wilk method for assessing normality was employed to test the normality assumption for quantitative variables. For normally distributed continuous variables, the data were expressed as mean \pm standard deviation conversely, data with a non-normal distribution were expressed as median and interquartile range. For comparisons of normally distributed continuous variables, Student's t-tests were applied, Mann-Whitney U tests were utilized for continuous variables that did not exhibit a normal distribution. Statistical significance was indicated by a p-value below 0.05.

RESULTS

This study included 178 adults, including 118 patients with urinary tract stones and 60 healthy volunteers. Patients had an average age of 44.8 ± 14.0 years, in the control group, by comparison, it was 36.4 ± 14.7 years. Among the patients participating in the study, 57 (48.3%) were women, while in the control group, there were 30 (50%) women ($p=0.952$).

When comparing gender, body mass index, and habits between the patient and control groups, there were no significant differences noted ($p=0.936$). (Table 1).

When the parameters of the QTc interval, QTc dispersion and Tp-e/QTc were evaluated and compared between the patient and healthy control groups, no statistically significant differences were identified ($p=0.233$, $p=0.663$ $p=0.077$). (Table 1). Figure 1 illustrates the distribution graphs of QTc, QTc dispersion, and Tp-e/QTc in case and control groups.

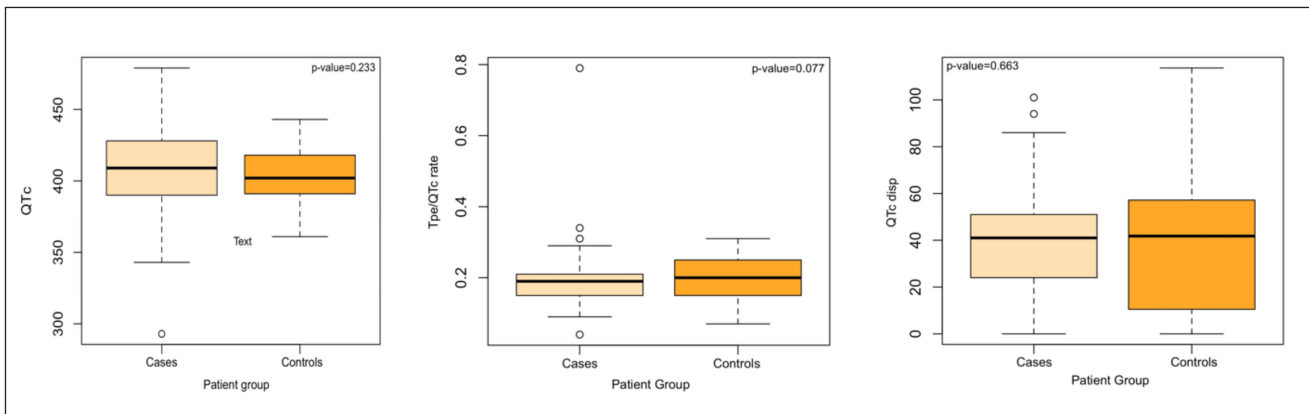


Figure 1: Distribution graphs of QTc, QTc dispersion, and Tp-e/QTc in case and control groups.

Table 1: Gender, body mass index and habits, QTc, QTc disp and Tp-e/QTc rate parameters of the groups.

Characteristics	Cases (n=118)	Controls (n=60)	p
Gender*			
Male	61 (51.7)	30 (50)	0.952**
Female	57 (48.3)	30 (50)	
Body Mass Index Categories*			
<18.5 (Underweight)	3 (2.6)	3 (5.0)	0.936**
18.5-24.9 (Healthy weight)	36 (30.8)	28 (46.7)	
25-29.9 (Overweight)	49 (41.9)	21 (35.0)	
>30 (Obese)	29 (24.8)	8 (13.3)	
Habits*			
Alcohol	1 (0.8)	1 (1.7)	0.937**
Smoking	40 (33.9)	21 (35.0)	
Smoking+Alcohol	10 (8.5)	4 (6.7)	
No	67 (56.8)	34 (56.7)	
QT parameters			
QTc	406.0 (34.5)	413.0 (39.5)	0.233
QTc disp	41.7 (16.5)	40.0 (35.0)	0.663
Tp-e/QTc rate	0.19 (0.05)	0.19 (0.05)	0.077

*Data are shown as n(%), **Chi squared test, **QTc**: Corrected QT, **QTc disp**: Corrected QT Dispersion, **IQR**: Inter Quantile Range, **Tp-e**: The interval from the peak of the T wave to the end of the T wave.

Statistical analysis did not reveal a significant difference between the ECG parameters of female patients and women in the control group. When comparing ECG parameters in female patients by age, there was no significant difference. It was found that obesity had no effect on ECG parameters in either the patient or control groups (p=0.936).

When the ECG parameters of male patients and the control group were compared, the Tp-e/QTc ratio was significantly higher in the healthy control group (p = 0.002).

Table 2: EKG parameters by gender in patients

	Male (n=61)		Female (n=57)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
QTc	399.8	23.3	416.8	32.8	0.001*
QTc max	421.2	31.8	435.1	34.4	0.020*
QTc min	383.5	26.7	398.3	31.3	0.007*
	Median	IQR***	Median	IQR	
QTc disp	41.7	16.5	40.0	35.0	0.880**
Tp-e/QTc rate	0.19	0.05	0.19	0.05	0.890**

QTc max: Corrected QT maximum, **QTc min**: Corrected QT minimum, **QTc disp**: Corrected QT dispersion, **IQR**: Inter Quantile Range, **Tp-e**: The interval from the peak of the T wave to the end of the T wave. *Student's t-test, **Mann Whitney U test ***Data are shown as median (interquartile range, IQR).

When ECG parameters were compared in the patient group based on smoking habits, nonsmokers had a significantly higher QTc. However, in the control group, Between smokers and non-smokers, no statistically significant difference was found (p=937).

DISCUSSION

Our study is the first to use ECG parameters to determine the risk of developing malignant arrhythmias in patients with urinary stones. When comparing patients with urinary stone disease to healthy subjects, we discovered that ECG parameters indicating ventricular repolarization were not significantly different. This means that patients with urinary stone disease do not have an additional risk of malignant arrhythmias.

In a meta-analysis, Cheungpasitporn et al. discovered that individuals with kidney stones have a 1.24-fold higher risk of CAD than people without kidney stones (13). Other meta-analyses have found that people with kidney stones have a higher risk of myocardial infarction and CAD (14).

The ineffectiveness of calcification inhibitors in individuals with urinary stone disease has been hypothesized to increase the risk of myocardial infarction by inducing renal stone formation and coronary calcification. The fact that the composition of vascular plaques is the same as that of Randall plaque, the nidus of stone formation, supports this view. The concomitant coronary calcification in 80% of patients with renal stone disease and the increased risk of urinary stones and myocardial infarction in patients receiving high-dose calcium replacement therapy also support this mechanism (15,16).

According to Rule et al. patients with kidney stones have a 31% greater risk of myocardial infarction. However, when patients with additional comorbidities were removed from the study, the increased risk of myocardial infarction was statistically insignificant (15). Instead of urinary stone disease predisposing to heart disease, this could be interpreted as comorbidities including hypertension, obesity, and dyslipidemia. Furthermore, it can be said that chronic renal failure, which can develop due to urinary stone disease, is a risk factor for CAD (14).

When assessing the correlation between urinary stone disease and CAD, it is important to remember that the risk of both conditions rises with age independently.

Since patients with comorbidities were excluded from our study, it was possible to evaluate more precisely whether urinary stone disease poses a risk for malignant arrhythmias, and it was concluded that it might not pose a risk.

Ferraro et al. reported that the relationship between kidney stones and coronary artery disease was significant in women but not in men in a survey study (17). This could be due to the fact that women are more prone to having comorbid conditions associated with urinary tract stone disease (18,13).

In the study by Shu et al, CAD, stroke, and cholelithiasis were common in women with urinary stone disease, while hypertension was more common in men (19). Although urinary tract stone disease and CAD are both more common in men, CAD is surprisingly more common in female stone disease patients. However, the underlying pathophysiology is unknown. There is a need to investigate risks for CAD such as weight, diet, genetics, estrogen-progesterone ratio, and pregnancy (20).

Like age, obesity is a common risk factor for both diseases. Many studies have found that patients with a BMI of more than 28 kg/m² had a higher risk of urinary stone disease (21). In another study comparing obese and non-obese subjects, a significant correlation was found between BMI and maximum QTc interval and QTc dispersion (22). However, obesity had no statistically significant effect on ECG

parameters in both the patient and control groups in our study. This could be due to the insufficient number of obese individuals in this study.

In both the patient and control groups, female patients had a significantly higher QTc value compared to male patients, but still within normal limits in our study. This is because the normal range of QTc values is higher in female patients as opposed to male patients. When QTc > 450 in males and QTc > 470 in females, it has been identified as an independent predictor of sudden cardiac death (23).

A relatively small sample size and the lower age of the control group compared to the patient group are the limitations of our study.

In our study, contrary to the existing literature, it was found that ventricular ECG repolarization parameters in patients with urinary stone disease were not significantly different from those in the normal population. The validity of this finding could be further investigated with larger case groups and longer-term studies. Drawing from the outcomes of this study, we recommend that in the follow-up of patients with urinary stone disease, potential risk factors other than ECG parameters for malignant arrhythmias should also be examined.

Acknowledgment

We thank to Cardiologist Prof. Dr. Ahmet Avci for his invaluable comments and suggestions and thanks to Nurse Handan Durmuş and Nurse Vildan Ergün for EKG imaging.

Author Contributions

Conception, design, data collection, literature search, writing, approval: **Hilal Hocagil**, Conception, design, literature search, writing, approval: **Abdullah Cüneyt Hocagil**, Analysis and interpretation of data, writing, approval: **Tuğba Akkaya Hocagil**. All co-authors have had the opportunity to review the final manuscript and have provided their permission to publish the manuscript.

Conflicts of Interest

There is no conflict of interest among the authors.

Financial Support

The authors did not receive financial support for the study.

Ethical Approval

The research was approved by the Research Ethics Committee at Zonguldak Bülent Ecevit University (certificate number 2015-141-30/12). Informed consent was obtained from all patients in the study.

Review Process

Extremely peer reviewed.











REFERENCES

1. Wilcox CR, Whitehurst LA, Cook P, Somani BK. Kidney stone disease: an update on its management in primary care. *Br J Gen Pract.* 2020;70:205-6.
2. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger G M, Poindexter J R, Peterson RD, Pietrow P, Ekeruo W. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 2003;61:523-27
3. Zimmerer T, Weiss C, Hammes H P, Braun C, Hesse A, Alken P, Knoll T. Evaluation of urolithiasis: a link between stone formation and diabetes mellitus? *Urol Int* 2009;82:350-55.
4. Domingos F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:864-68.
5. Kovacevic L, Lu H, Caruso JA, Kovacevic N, Lakshmanan Y. Urinary proteomics reveals association between pediatric nephrolithiasis and cardiovascular disease. *Int Urol Nephrol.* 2018;50:1949-54.
6. Cosgun A, Oren H. Variation of the T-wave peak-end interval and heart rate variability values in healthy males and females at various hours of the same day, and relationship of them. *J Arrhythm.* 2020;36:118-26.
7. Franz MR, Zabel M. Electrophysiological basis of QT dispersion measurements. *Prog Cardiovasc Dis.* 2000;42:311-24.
8. Rosenthal TM, Masvidal D, Abi SFM, Bernard ML, Habit S, Polin GM, Rogers PA, Xue JQ, Morin DP. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention *Europace.* 2018;20: 698-705
9. Ucar FM, Oztürk C, Yılmaztepe MA. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with acute myocarditis. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2019; 19: 1-7.
10. Zehir R, Karabay CY, Kalaycı A, Akgün T, Kılıçgedik A, Kırmacı C. Evaluation of Tpe interval and Tpe/QT ratio in patients with slow coronary flow. *Anatol J Cardiol.* 2015; 15: 463-67
11. Hocagil AC; Hocagil H. Evaluation of Electrocardiography Parameters in Renal Colic Patients Admitted to the Emergency Department. *Eurasian J Emerg Med.* 2022, 21.1: 68-72.
12. Aksoydan E, Çakır N. Adölesanların beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyleri ve vücut kitle indekslerinin değerlendirilmesi. *Gulhane Medical Journal* 2011; 53:264-270.
13. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Erickson SB. The Risk of Coronary Heart Disease in Patients with Kidney Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *N Am J Med Sci.* 2014;6:580-85.
14. Peng JP, Zheng H. Kidney stones may increase the risk of coronary heart disease and stroke: A PRISMA-Compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7898.
15. Rule AD, Roger VL, Melton LJ, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, Krambeck AE, Lieske JC. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1641-44.
16. Khan SR, Rodriguez DE, Gower LB, Monga M. Association of Randall plaque with collagen fibers and membrane vesicles. *J Urol.* 2012;187:1094-100.
17. Ferraro PM, Taylor EN, Eisner BH, Gambaro G, Rimm EB, Mukamal KJ, Curhan GC. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *JAMA.* 2013;310:408-15.
18. Reiner AP, Kahn A, Eisner BH, Pletcher MJ, Sadetsky N, Williams OD, Polak JF, Jacobs Jr DR, Stoller ML. Kidney stone and subclinical atherosclerosis in young adults: The CARDIA study. *J Urol.* 2011;185:920-25
19. Shu X, Cai H, Xiang YB, Li H, Lipworth L, Miller NL, Zheng W, Shu XO, Hsi RS. Nephrolithiasis Among Middle Aged and Elderly Urban Chinese: A Report from Prospective Cohort Studies in Shanghai. *J Endourol.* 2017;31:1327-34
20. Shadman A, Bastani B. Kidney Calculi: Pathophysiology and as a Systemic Disorder Iran *J Kidney Dis.* 2017;11:180-91.
21. Luo W, Zhou Y, Gao C, Yan P, Xu L. Urolithiasis, Independent of Uric Acid, Increased Risk of Coronary Artery and Carotid Atherosclerosis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1026240.
22. Seyfeli E, Duru M, Kuvandik G, Kaya H, Yalcin F. Effect of obesity on P-wave dispersion and QT dispersion in women. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:957-61.
23. Straus SMJ, Kors JA, De Bruin ML, Van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, Deckers JW, Kingma JH, Sturkenboom MCJM, Stricker BHCh, Witteman JCM. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 362-67



A Novel Index for Survival in Acute Heart Failure: Diuretic Efficiency Score

Akut Kalp Yetmezliğinde Sağkalım Değerlendirmek için Yeni Bir Skor: Diüretik Etkinlik Skoru

İrem Müge AKBULUT , Volkan KOZLUCA , Türkan Seda TAN KÜRKLÜ , Ramtin ALİ ,
Bilge Nazar ATEŞ , Mehmet Emre ÖZERDEM , Seyhmus ATAN , Yakup Yunus YAMANTÜRK ,
Kerim ESENBOĞA , Tamer SAYIN 

Ankara University School of Medicine, Department of Cardiology, Ankara, Türkiye

ORCID ID: İrem Müge Akbulut 0000-0002-9190-0009, Volkan Kozluca 0000-0002-4077-4364, Türkan Seda Tan Kürklü 0000-0002-9349-3371, Ramtin Ali 0009-0000-3690-099X, Bilge Nazar Ateş 0000-0002-9179-5595, Mehmet Emre Özerdem 0000-0001-8153-5258, Seyhmus Atan 0000-0002-9799-3779, Yakup Yunus Yamantürk 0000-0003-2636-4710, Kerim Esenboğa 0000-0002-7516-9113, Tamer Sayın 0000-0003-3716-540X

Cite this article as: Akbulut İM et al. A novel index for survival in acute heart failure: diuretic efficiency score. Med J West Black Sea. 2024;8(2):135-143.

GRAPHICAL ABSTRACT

Diuretic efficiency can be evaluated with our novel, three-variable index called DES (diuretic efficiency score). DES can also be used to predict mortality in acute heart failure patients.

We aimed to investigate the clinical determinants of diuretic efficiency (DE) by using three separate indicators for assessing DE and the prognostic effect of diuretic efficiency in acutely decompensated heart failure patients.

42 consecutive patients admitted to the hospital for acutely decompensated heart failure were included. Early diuretic response, spot urine sodium excretion (U_{Na}), and hemoconcentration were evaluated individually to predict loop diuretic efficiency.

Good early diuretic response (EDR) was associated with higher diastolic blood pressure on admission ($\beta=0.340$, $p=0.020$) and eGFR ($\beta=0.304$, $p=0.032$), atrial fibrillation ($\beta=0.308$, $p=0.025$), and bolus dosing of intravenous furosemide ($\beta=0.467$, $p=0.002$). Hypertension ($\beta=0.393$, $p=0.020$) and low systolic blood pressure on admission ($\beta=0.319$, $p=0.039$) were inversely related to hemoconcentration.

Medical Journal of Western Black Sea

İrem Müge Akbulut, Volkan Kozluca, Türkan Seda Tan Kürklü, Ramtin Ali, et al.

Akbulut İM, et al. A novel index for... Med J West Black Sea. 2024;8(2):135-143.

ABSTRACT

Aim: Acute heart failure (AHF) is the leading cause of hospital admissions among adults ≥ 65 . Loop diuretics are the mainstay of treatment of congestion in AHF. Response to loop diuretics is closely related to morbidity and mortality. In this study, we aimed to investigate 1- the clinical determinants of diuretic efficiency (DE) by using three separate indicators for assessing DE and 2- the prognostic effect of diuretic efficiency in acutely decompensated heart failure patients.



Material and Methods: 42 consecutive patients admitted to the hospital for acutely decompensated heart failure were included. Early diuretic response, spot urine sodium excretion (UNa), and hemoconcentration were evaluated individually to predict loop diuretic efficiency.

Results: Good early diuretic response (EDR) was associated with higher diastolic blood pressure on admission ($\beta=0.340$, $p=0.020$) and eGFR ($\beta=0.304$, $p=0.032$), atrial fibrillation ($\beta=0.308$, $p=0.025$), and bolus dosing of intravenous furosemide ($\beta=0.467$, $p=0.002$). Hypertension ($\beta=0.393$, $p=0.020$) and low systolic blood pressure on admission ($\beta=0.319$, $p=0.039$) were inversely related to hemoconcentration.

Conclusion: Diuretic efficiency is strongly influenced by the heart rhythm, renal function, blood pressure, prevalence of hypertension, and schedule of furosemide administration. We developed a novel, three-variable index called DES (diuretic efficiency score) that predicts mortality in AHF patients. Future research in larger cohorts is needed to validate DES as a predictor of mortality in heart failure.

Keywords: Heart failure, diuretic response, survival

GRAFİKSEL ÖZET

Diüretik etkinliği, yeni geliştirmiş olduğumuz, DES (diüretik etkinlik skoru) adı verilen üç-değişkenli indeks ile değerlendirilebilir. DES aynı zamanda, akut kalp yetmezliği hastalarında mortaliteyi öngörmeye de kullanılabilir.

Bu çalışmada, üç farklı gösterge kullanarak diüretik etkinliğinin (DE) klinik belirleyicilerini saptamayı ve DE'nin akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarındaki prognostik etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya, akut dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı yapılan 42 hasta dahil edildi. Kıvrım diüretiklerinin etkinliğini değerlendirmek için, erken diüretik yanıtı, spot idrar sodium atılımı (U_{Na}) ve hemokonsantrasyon ayrı ayrı değerlendirildi.

Erken iyi diüretik yanıtı (EDY), yatış esnasında yüksek diyastolik kan basıncı ($\beta=0.340$, $p=0.020$), yüksek eGFR ($\beta=0.304$, $p=0.032$), atrial fibrilasyon ($\beta=0.308$, $p=0.025$) ve intravenöz furosemid bolus uygulaması ($\beta=0.467$, $p=0.002$) ile ilişkili olarak bulundu. Hipertansiyon ($\beta=0.393$, $p=0.020$) ve yatış esnasında düşük sistolik kan basıncı ($\beta=0.319$, $p=0.039$) ise hemokonsantrasyon ile ters ilişkili olarak saptandı.

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

İrem Müge Akbulut, Volkan Kozluca, Türkan Seda Tan Kürklü, Ramtin Ali, ve ark.

Akbulut İM, ve ark. Akut kalp yetmezliğinde... Med J West Black Sea. 2024;8(2):135-143.

ÖZ

Amaç: Akut kalp yetmezliği (AKY) 65 yaş üstü yetişkinlerde hastaneye yatışların en sık nedenidir. Kıvrım diüretikleri, AKY'de konjesyon tedavisinin temel unsurudur. Kıvrım diüretiklerine olan yanıt morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Bu çalışmada;1-üç ayrı gösterge kullanarak diüretik etkinliğinin (DE) klinik belirleyicilerini ve 2-akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarında diüretik etkinliğinin prognostik etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Akut dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Kıvrım diüretik etkinliğini belirlemek için erken diüretik yanıtı, spot idrar sodyum atılımı (UNa) ve hemokonsantrasyon parametreleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Bulgular: İyi erken diüretik yanıtı (EDY), başvuru sırasındaki yüksek diyastolik kan basıncı ($\beta=0.340$, $p=0.020$) ve eGFR ($\beta=0.304$, $p=0.032$), atriyal fibrilasyon ($\beta=0.308$, $p=0.025$) ve intravenöz furosemidin bolus doz şeklinde verilmesi ($\beta=0.467$, $p=0.002$) ile ilişkili olarak tespit edildi. Hipertansiyon ($\beta=0.393$, $p=0.020$) ve başvuru sırasındaki düşük sistolik kan basıncı ($\beta=0.319$, $p=0.039$) hemokonsantrasyon ile ters ilişkili olarak bulundu.

Sonuç: Diüretik etkinliği kalp ritmi, böbrek fonksiyonu, kan basıncı, hipertansiyon varlığı ve furosemid uygulama şekline göre güçlü bir şekilde etkilenmektedir. Mevcut çalışmada, AKY hastalarında mortaliteyi öngörmeye kullanılacak ve DES (diüretik etkinlik skoru) adı verilen yeni, üç değişkenli bir indeks geliştirdik. DES'in kalp yetmezliğinde bir mortalite prediktörü olarak valide edilebilmesi için, ileride daha büyük kohortlarda çalışmaların yapılması gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Kalp yetmezliği, diüretik yanıt, sağkalım

INTRODUCTION

Acute heart failure (AHF) is the leading cause of hospitalization among adults ≥ 65 (1). Both de novo heart failure and acutely decompensated chronic heart failure (ADCHF) may present as AHF. Regardless of the temporal classification, both forms of AHF are associated with substantial 60- to 90-day mortality rates of 7 and 11% and re-hospitalization rates of 25 and 30%, respectively (2).

Congestion (peripheral and/or pulmonary) is the most common presentation and the chief reason for hospital admissions in AHF (3). Parenteral loop diuretics form the mainstay of treatment of congestion in AHF. Response to loop diuretics is generally evaluated by monitoring weight loss, urinary output, and urinary sodium excretion (4). Hemoconcentration has also recently gained popularity as a marker of decongestion, along with other parameters (5). Poor diuretic response or diuretic resistance is defined as reduced sensitivity to loop diuretics, poor natriuresis and diuresis despite escalating doses of diuretics (6). Diabetes mellitus, reduced glomerular filtration rate (GFR), low systolic blood pressure, high blood urea nitrogen levels, more advanced heart failure, and atherosclerotic disease are associated with poor diuretic response (4, 7). Both poor diuretic response and the requirement of higher doses are closely related to residual congestion and increased mortality in heart failure patients (8). Therefore, recognition of poor responders is essential for early treatment modifications and improvement of patient-related outcomes.

In this study, we aimed to investigate 1-the clinical determinants of diuretic efficiency (DE) by using three separate indicators for assessing DE, 2-the prognostic effect of diuretic efficiency in patients hospitalized for acutely decompensated heart failure.

MATERIAL and METHODS

In this prospective observational study, a total number of 42 consecutive patients who were admitted to our inpatient cardiology clinic for acutely decompensated heart failure

between May 2020 and December 2020 were included. The study overview is represented in Figure 1.

ADHF was diagnosed by the attending physician, as the presence of at least one symptom (peripheral edema, orthopnea, dyspnea, paroxysmal nocturnal dyspnea) and at least one sign (pulmonary crackles, peripheral edema, elevated jugular venous pressure, typical chest radiograph findings of pulmonary edema), based on elevated N-terminal-proBNP levels (>450 g/ml) (6). A history of hospitalization for ADHF within the past 6 months was defined as an unplanned need for parenteral loop diuretic therapy for unresolving heart failure symptoms.

Hypertension was defined as a systolic blood pressure greater than or equal to 140 mmHg and/or a diastolic blood pressure greater than or equal to 90 mmHg. Diabetes mellitus was defined as a fasting blood glucose of greater than or equal to 126 mg/dl, or being on either oral anti-diabetic drugs or insulin treatment. Atrial fibrillation was defined as a sustained irregular supraventricular tachyarrhythmia with the absence of distinct P waves and irregular atrial activations.

The ejection fraction (EF) was defined as the percentage of blood pumped from the left ventricle with each heartbeat and calculated by trans-thoracic echocardiography (TTE).

An ischemic etiology of heart failure was defined as heart failure with reduced ejection fraction due to the presence of obstructive coronary artery disease. A non-ischemic, dilated etiology of heart failure was defined as heart failure with reduced ejection fraction due to etiologies other than atherosclerotic coronary artery disease like toxins, metabolic diseases, alcohol, etc. Heart failure with preserved ejection fraction was defined as signs and symptoms of heart failure owing to high left ventricular filling pressure despite normal left ventricular ejection fraction.

The exclusion criteria were: 1-patients younger than 18 years old, 2- patients on chronic hemodialysis or peritoneal dialysis, 3-patients unable to collect urine properly, 4-patients who received intravenous diuretic therapy in

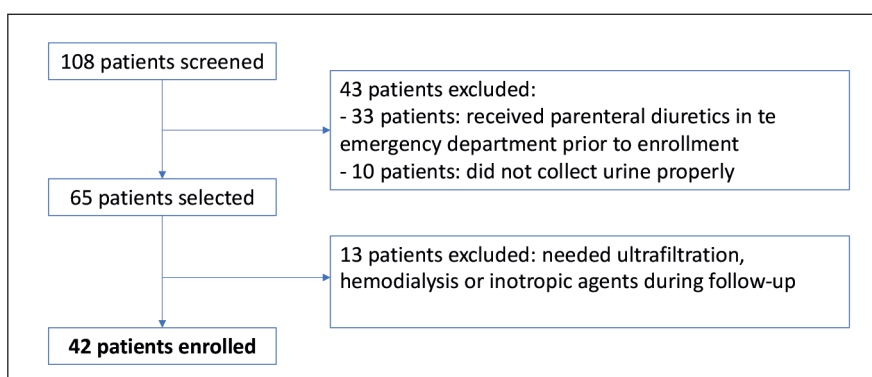


Figure 1: The study overview.

the emergency department before enrollment, 5-patients with hemodynamic instability, and 6- patients on inotropic agents.

The study protocol was approved by the local ethics committee (Date: 29/09/2021, Decision No: 2021000333-2) and was performed in concordance with the Declaration of Helsinki. All patients provided written informed consent.

Before the initiation of parenteral loop diuretic therapy, all patients were asked to completely empty their bladders. Next, all patients were started on intravenous furosemide therapy. The dose was determined by the treating physician, according to the volume status and chronic oral diuretic dose of the patient. Following the initiation of the diuretic therapy, a 6-hour urine collection was started. In addition, a spot urine sample was obtained at hour 2 for the determination of urine electrolytes and osmolarity.

Blood samples were collected at baseline, on discharge day, and whenever the treating physician considered it necessary throughout the hospitalization. Weight, urine output, diuretic dose, and hemodynamic data (non-invasive measurement of systolic and diastolic blood pressures and heart rate with an automated oscillometric blood pressure measuring device) were collected daily. A 12-lead surface electrocardiography (ECG) and trans-thoracic echocardiography (TTE) were obtained on the day of admission for each patient. Heart rhythm data was derived from the ECG records, and the left ventricular ejection fraction was calculated from the TTE records. Descriptive variables were noted at baseline.

To assess diuretic efficiency, we used three separate indicators: 1-early diuretic response (EDR), 2-spot urine sodium (Na) excretion (U_{Na}), and 3-hemoconcentration.

EDR was defined as net urine output produced per 40 milligrams of intravenous furosemide received (expressed as milliliters of net urine output per 40 mg furosemide equivalent) (9). U_{Na} was obtained at the second hour of the intravenous diuretic therapy from spot urine samples. Hemoconcentration was defined as the change in hematocrit on discharge from admission.

Statistical Analyses

Statistical analyses were conducted with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software, version 10.0. To test the normality distribution of the variables the skewness and kurtosis values were calculated. In addition, the data with a significance value of the Shapiro-Wilk Test greater than 0.05 is assumed to have a normal distribution, and parametric tests were applied. For the data with a significance value of less than 0.05, nonparametric tests were done. The results were given as mean \pm SEM, whereas categorical ones were given as frequencies and percent-

ages (%). The association between laboratory and clinical parameters was evaluated with Pearson or Spearman correlation analysis concerning the needs of parametric test assumptions. For the association between a continuous variable and a categorical variable, we can use point biserial correlation with Pearson analysis. Linear regression analysis was used to examine continuous outcome data to compare the relative influence of different independent variable on the dependent variable. The standardized coefficients from linear regression analysis were used to rank the predictors of dependent variable.

The overall survival (OS) time was calculated from the start of diuretic treatment till death from any cause. The survival analysis was done by Kaplan-Mayer method. Cox multivariate regression analysis was performed to identify the independent predictors of the overall survival. Variables with a significant or weak association, having a p-value less than 0.2, with overall survival in univariate analysis were incorporated into the multivariate analysis. ROC curve analysis was used to measure the diagnostic accuracy of the determinants used in the study. The Youden index method was used to define the optimal cut-off points for the studied determinants (10).

RESULTS

Baseline Characteristics

The baseline characteristics of patients are presented in Table 1. The measurable clinical and lab parameters were normally distributed with similar mean and median values except N-terminal-prohormone BNP levels, which originated from the wide range of levels of plasma BNP fluctuation over the determined pathological cut-off levels. The skewness (J value; Karl Pearson's Coefficient of skewness) and kurtosis (β_2 value) values of the variables, excluding BNP, were between 0.2 and 1.7. Therefore, we included the median values of the parameters for the homogeneity of Table 2.

The median length of stay in the hospital was 6 days (range: 1 - 24 days). The median parenteral furosemide dose was 120 mg (range: 40 - 960 mg). 35.7% of the patients received only bolus doses of furosemide. 38.1% of the patients received continuous infusion, whereas 26.2% of the patients received a combination of infusion and boluses. The median urine osmolarity at hour 2, was 282 mOsm/kg (range: 155-709 mOsm/kg), and the median urine output after 6 hours was 1100 mL (range: 100 to 4000 mL). The performance of the determinants of diuretic response was evaluated by ROC analysis. The hemoconcentration, early diuretic response, and spot urinary Na excretion were the most prominent determinants of diuretic efficiency (AUC's 0.74 5 ± 0.084 & 0.718 ± 0.068 & 0.660 ± 0.086 respectively, p values

0.012&0.021&0.081 respectively, cut-off values -0.20&350 ml&72 mEq/L respectively) (Figure 2). The cutoff levels of the prominent determinants of diuretic efficiency were chosen as the values providing the best tradeoff between sensitivity and specificity, providing the maximum Youden index (sensitivity+specificity-1) from the ROC tables (Figure 2).

Table 1: The baseline characteristics of the patients.

Characteristic	Findings (n=42)
Age, years (mean±SEM)	68.5 (2.3)
Female	18 (42.9)
History of hospitalization for ADHF in the past 6 months	12 (28.6)
Co-morbidities	
Hypertension	30 (71.4)
Diabetes mellitus	20 (47.6)
Atrial fibrillation	18 (42.9)
EF	
<40%	28 (65.9)
≥40%	14 (34.1)
Etiology of heart failure	
Ischemic	18 (42.9)
Non-ischemic, dilated	14 (33.3)
HFpEF	10 (23.8)
Home medications	
Furosemide only	28 (66.7)
Torsemide* only	5 (11.9)
Furosemide+torsemide	2 (4.8)
None	7 (16.7)
Clinical presentation on admission	
Heart rate (Beat/min±SEM)	87.2±3.2
Weight, kg±SEM	82.7±2.2
Oxygensaturation, %±SEM	90.0±1.2
Systolic blood pressure, mmHg±SEM	120.0±3.6
Diastolic blood pressure, mmHg±SEM	74.5±2.9
Pulse pressure, mmHg±SEM	43.4±1.9
Laboratory parameters on admission	
Serum sodium (Na), mEq/L±SEM	135.1±1.1)
Serum chloride (Cl), mEq/L±SEM	99.8±1.1)
eGFR (CKD-EPI), ml/min per 1.73 m ² ±SEM	59.3±4.0)
NT-proBNP, pg/ml±SEM	8819.0±1549.0
Serum hematocrit, %±SEM	37.1±1.0
Serum albumin, gr/L±SEM	36.2±0.6
*Loop diuretic dose, mg	124.6±35.2

EF: Ejection fraction, **HFpEF:** Heart failure with preserved ejection fraction, **eGFR:** Estimated glomerular filtration rate, **NT-proBNP:** N-terminal-prohormone BNP, **SEM:** Standard Error of Mean.

*The dose of oral torsemide was presented as oral furosemide-equivalent (assuming 20 mg of oral furosemide was equivalent to 40 mg of oral torsemide).

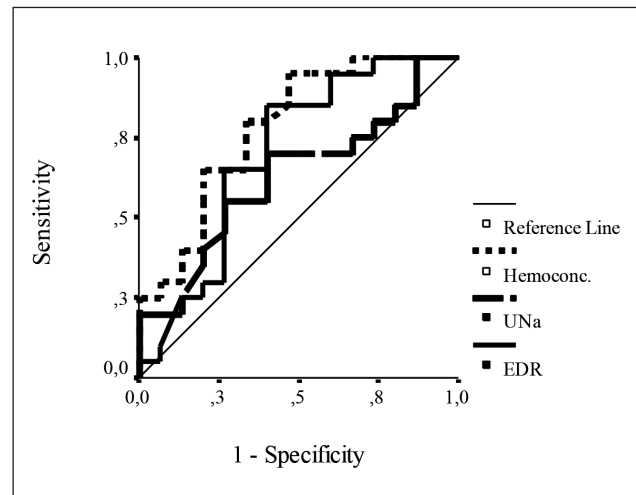


Figure 2: The ROC curves of the determinants of the diuretic efficiency.

Renal Function and Loop Diuretic Dosing Scheme Affect Diuretic Response

We assessed three indicators for diuretic efficiency: early diuretic response (EDR), natriuresis (U_{Na}) and hemoconcentration. We tested both clinical and laboratory parameters as the predictors of those indicators.

Heart rhythm, ejection fraction, diastolic blood pressure on admission, serum sodium and chloride levels on admission, eGFR, and loop diuretic scheme were included as the predictor parameters of early diuretic response. The results of the univariable and multivariable regression model of predictors of early diuretic response are shown on Table 2.

The early diuretic response was better in patients with AF, higher diastolic blood pressure, and better renal function on admission. In addition, bolus dosing of furosemide, rather than a continuous infusion or combination therapy, was associated with better early diuretic response. Although the patient characteristics including co-morbidities, etiology of heart failure, home medications were also tested as predictors, none of them was found significant in predicting EDR. Likewise, serum sodium, chloride and NT-proBNP levels were not associated with EDR.

The clinical parameters did not affect natriuresis in heart failure patients. Though serum sodium and chloride levels on admission were positively related to natriuresis on univariate analysis, none of the variables were found to be independently significant on natriuresis (Table 2).

Although diabetes mellitus and poor renal function were associated with lower hemoconcentration on univariate analysis, these parameters did not affect hemoconcentration independently on multivariate analysis. On the other hand, blood pressure was the only independent predictor

Table 2: Predictors of early diuretic response, natriuresis, and hemoconcentration in univariate and multivariate analyses.

Variables	Correlation coefficient	p	Standardized coefficients	p
Heart rhythm	0.2888	0.084	0.308	0.025*
Ejection fraction (EF)	0.262	0.123	0.251	0.071
Diastolic blood pressure on admission	0.306	0.066	0.340	0.020*
Serum Na on admission	-0.223	0.105	0.246	0.291
eGFR	0.241	0.150	0.304	0.032*
Serum Cl on admission	0.227	0.196	0.332	0.133
Loop diuretic scheme	-0.431	0.008*	0.467	0.002*
Predictors of natriuresis				
Diastolic blood pressure on admission	0.229	0.156	0.171	0.220
Serum Na on admission	0.524	0.001*	0.164	0.459
eGFR	0.103	0.234	0.125	0.365
Serum Cl on admission	0.521	0.001*	0.303	0.078
Loop diuretic scheme	-0.160	0.325	0.223	0.113
Predictors of hemoconcentration				
HT	-0.437	0.006*	0.393	0.020*
DM	-0.378	0.019*	0.207	0.210
Etiology of heart failure	0.294	0.074	0.030	0.852
Systolic blood pressure on admission	0.250	0.130	0.319	0.039*
eGFR	0.277	0.007*	0.034	0.838

EF: Ejection fraction, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, HT: Hypertension, DM: Diabetes mellitus.

*p<0.05

of hemoconcentration (Table 2). Both high and low blood pressure values on admission were inversely correlated with hemoconcentration.

Diuretic Efficiency Score (DES) Predicts the Survival of Patients with Heart Failure

Median follow-up time for the patients was 12 months. The 6-month mortality rate was 37.5% (15 patients). Early diuretic response, spot urinary sodium excretion at hour 2, and hemoconcentration were used as the indicators of diuretic efficiency. None of those parameters significantly predicted the overall survival of the patients (respectively, p=0.325, p=0.243, p=0.057).

EDR, UNa, and hemoconcentration were scored as 0 for patients with values lower than the cut-off values, providing the best tradeoff between sensitivity and specificity and the maximum Youden index from ROC analysis (Figure 2). Patients with values equal to or higher than the cut-off values were scored as 1. We've developed a diuretic efficiency score (DES) regarding the sum of the scores of those three parameters. Patients having 0-1 points were referred as low DES and 2-3 as high DES. Patients with high DES had significantly longer overall survival time than the low

DES group (Figure 3). The DES was the only independent predictor of overall survival on Cox regression analysis (p=0.07).

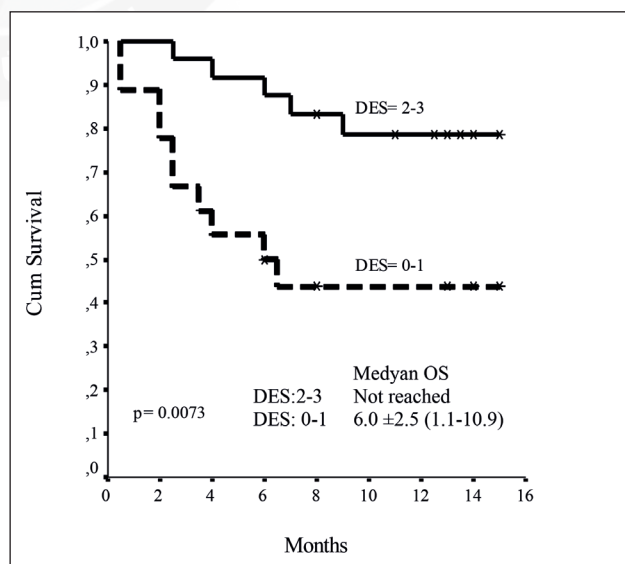


Figure 3: The survival curves according to the Diuretic Efficiency Score (DES) levels.

DISCUSSION

Parenteral loop diuretics remain the cornerstone of treatment of congestion in AHF. Effective decongestion is mandatory to achieving symptom control and reducing recurrent hospitalizations in AHF patients. However, it remains difficult to accurately assess the treatment efficacy due to the paucity of specific criteria for evaluating congestion. Recently, several parameters like weight loss, net fluid loss, urine output, urinary sodium excretion, change in natriuretic peptide concentration, and hemoconcentration have been proposed as surrogate markers of decongestion in heart failure patients receiving diuretics (6,11,12).

Poor diuretic response (diuretic resistance, DR) remains a frequent obstacle to obtaining effective decongestion and portends a poorer prognosis in AHF. Impaired renal function, diabetes mellitus, atherosclerotic disease, low systolic blood pressure were previously shown as common risk factors for DR (13,14). Therefore, establishing risk factors for DR is vital to predicting patients in need of higher diuretic doses and early treatment modifications.

The present study showed that higher diastolic blood pressure and atrial fibrillation on admission, better renal function, and pulse dosing of furosemide instead of continuous infusion were associated with good early diuretic response. Our study also revealed that hemoconcentration, another good indicator of decongestion, was notably worse in patients with hypertension and patients with lower systolic blood pressure on admission. In addition, although serum sodium and chloride levels were positively related to urinary sodium excretion on univariate analysis, after multivariable adjustments, none of the variables were significantly related to natriuresis in multivariate analysis. We developed a novel, 3-variable index called DES (diuretic efficiency score) that is composed of the parameters: EDR, U_{Na} and hemoconcentration. DES performs quite well in predicting survival in acutely decompensated HF patients.

Determinants of Early Diuretic Response

In this study, lower eGFR and diastolic blood pressure values on admission were associated with a more unsatisfactory diuretic response, in line with previous studies (8, 12-15). Surprisingly, patients with AF had better early diuretic response compared to the patients in sinus rhythm, after adjustment for other covariates. To our knowledge, no prior studies have examined the role of heart rhythm on diuretic response. We speculate that this finding might be due to elevated atrial natriuretic peptide (ANP) levels observed in patients with AF (15-17). Elevated ANP levels may have triggered diuresis in patients with AF in our study.

The most efficacious schedule of administration of intravenous loop diuretics is still controversial. In the DOSE trial,

there was no significant difference between continuous infusion and bolus dosing in terms of efficacy (18). On the other hand, in a recent meta-analysis including 735 patients, the continuous infusion of loop diuretics was associated with better net urine output and weight loss (19). Surprisingly in our study, the early diuretic response was better in patients receiving bolus dosing compared to continuous infusion or the combination of both. One possible explanation for this finding may be the use of continuous infusion in patients with more advanced heart failure who have greater diuretic resistance, by the treating physician. It should also be noted that the bolus group tended to receive a lower total dose of diuretics than the other groups.

Determinants of Urinary Sodium Excretion

In a recent position paper from the European Society of Cardiology, determining of spot urine sodium content after 2 hours is recommended to interpret the diuretic response in AHF patients. Generally, a spot urine sodium concentration lower than 50-70 mEq/L after 2 hours indicates a patient with a poor diuretic response and needs treatment intensifications (6). Similarly, in a prospective registry including 669 patients, patients with lower urinary Na excretion had less net fluid and weight loss. During follow-up, these patients were also at higher risk for all-cause death and worsening heart failure (20). Therefore, early urinary sodium excretion stands as an essential indicator of diuretic response. The serum sodium and chloride levels on admission were positively related to natriuresis. However, nor the serum Na and chloride levels neither the clinical and hemodynamic variables were found to be independent predictors of natriuresis on multivariate analysis.

Determinants of Hemoconcentration

Hemoconcentration is a surrogate marker of effective decongestion and diuresis in patients hospitalized for heart failure. A series of studies have indicated that hemoconcentration during hospitalization is closely related to less re-admission and mortality rates (21-23). In addition, the prevalence of hypertension and low systolic blood pressure on admission was inversely correlated with hemoconcentration in our patients both on univariate and multivariate analyses. We also found a negative relationship between the prevalence of DM and poor renal function and hemoconcentration on univariate analysis, but not in multivariate analysis. In line with previous studies, our results also demonstrated a nonsignificant relationship between hemoconcentration and survival.

Diuretic Efficiency Score (DES) Predicts Survival

Acute heart failure is the primary cause of mortality in hospitals. Clinical, hemodynamic, and laboratory parameters have been used to develop clinically useful risk stratification. The risk stratification of patients with AHF may improve the

Table 3: Cox regression analysis for the parameters.

Parameter	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	p
DM	1.742 (0.538 – 5.645)	0.355
Rhythm	0.851 (0.299 – 2.416)	0.761
Ejection Fraction	1.312 (0.411 – 4.193)	0.647
Diastolic Blood Pressure on admission	1.001 (0.948 – 1.058)	0.958
eGFR	0.978 (0.953 – 1.004)	0.097
Serum Na ⁺ level on admission	0.937 (0.869 – 1.010)	0.088
DES	0.262 (0.078 – 0.881)	0.030

CI: Confidence interval, **DM:** Diabetes mellitus, **eGFR:** Estimated glomerular filtration rate, **Na:** Sodium, **DES:** Diuretic efficiency score.

outcome and avoid inappropriate early discharge of high-risk patients. The variables, including age, blood pressure, sodium concentration, hemoconcentration, and renal function, have been included in many clinical scoring systems evaluating patients' risk with AHF. In the current study, we could not find a significant correlation between the clinical, hemodynamic, and laboratory parameters (Table 1) and the survival of the patients. The early response to treatment is a significant predictor of outcomes in patients with AHF. We evaluated the parameters of response, such as diuretic response, urinary Na excretion, and hemoconcentration, as predictors of survival. However, none was found to be significant on univariate analysis, but the diuretic efficiency score developed in the current study (Table 3).

In order to better predict the overall survival of HF patients in relation to their diuretic response, we developed a novel index called "diuretic efficiency score (DES)" by combining the parameters: early diuretic response, urinary Na excretion and hemoconcentration. Patients with low DES (0-1) had significantly lower overall survival time than patients with high DES (2-3) (Figure 3). Likewise, the DES was the only independent predictor of overall survival on Cox regression analysis (Table 4). To the best of our knowledge, our study is the first in combining the three different indicators for the evaluation of diuretic responsiveness in HF and establishing a scoring system for prediction of survival in relation to diuretic efficiency.

The present study has some limitations. First, it was a single-center study with a small cohort. Secondly, the follow-up time was relatively short of predicting the long-term outcomes accurately. Lack of a stratified analysis of groups according to ejection fraction due to the small sample size is another limitation of our study.

In conclusion, an early diuretic response is strongly influenced by the heart rhythm, renal function, diastolic blood pressure, and schedule of furosemide administration. Also, hemoconcentration, a relatively novel surrogate of decongestion, is negatively affected by the prevalence of hypertension and low systolic blood pressure on admission.

Despite the limitations, our study is valuable for 1-evaluating diuretic efficiency with three separate surrogate markers of decongestion, 2-investigating the hemodynamic and clinical factors affecting each parameter individually, and 3-developing a novel index (DES) that accurately predicts survival in HF patients. However, the DES that we defined in the current study needs to be further evaluated with larger cohorts.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support

The authors declared that this study has received no financial support.

Ethical Approval

The study was initiated with the approval of the Ankara University Medical Faculty Clinical Researches Ethics Committee (Date: 29/09/2021, Decision No: 2021000333-2). Written informed consent forms were obtained from all of the patients.

Review Process

Externally and extremely peer-reviewed.

REFERENCES

1. Abdo AS. Hospital Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Med Sci.* 2017;353(3):265-274.
2. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(3):245-8.
3. Raj L, Maidman SD, Adhyaru BB. Inpatient management of acute decompensated heart failure. *Postgrad Med J.* 2020;96(1131):33-42.
4. Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, A Voors A. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(3):184-92.

5. Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Cleland JG, Givertz MM, Metra M, O'Connor CM, Teerlink JR, Ponikowski P, Bloomfield DM, Cotter G, Davison B, Subacius H, J van Veldhuisen D, Van der Meer P, Hillege HL, Gheorghide M, Voors AA. Combining Diuretic Response and Hemoconcentration to Predict Rehospitalization After Admission for Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(6):e002845.
6. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, testani JM, Wilson Tang WH, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-155.
7. Voors AA, Davison BA, Teerlink JR, Felker GM, Cotter G, Filippatos G, Greenberg BH, Pang PS, Levin B, Hua TA, Severin T, Ponikowski P, Metra M. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome--an analysis from RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(11):1230-40.
8. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, Frid DJ, Nye RG, Pressler ML, Wertheimer JH, Packer M. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002;144(1):31-8.
9. Kuroda S, Damman K, Ter Maaten JM, Voors AA, Okumura T, Kida K, Oishi S, Akiyama E, Suzuki S, Yamamoto M, Kitai T, Yoshida K, Matsumura A, Matsue Y. Very Early Diuretic Response After Admission for Acute Heart Failure. *J Card Fail.* 2019 Jan;25(1):12-19. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.09.004. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30219549.
10. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J.* 2005;47(4):458-472.
11. Rossignol P, Coats AJ, Chioncel O, Spoletini I, Rosano G. Renal function, electrolytes, and congestion monitoring in heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2019;21(Suppl M):M25-M31.
12. Smeets CJP, Lee S, Groenendaal W, Squillace G, Vranken J, Canniere HD, Van Hoof C, Grieten L, Mullens W, Nijst P, Vandervoort PM. The Added Value of In-Hospital Tracking of the Efficacy of Decongestion Therapy and Prognostic Value of a Wearable Thoracic Impedance Sensor in Acutely Decompensated Heart Failure With Volume Overload: Prospective Cohort Study. *JMIR Cardio.* 2020;4(1):e12141.
13. Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Masie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JGF, Givertz MM, Bloomfield DM, Fiuzat M, Dittrich HC, Hillege HL. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J.* 2014;35(19):1284-93.
14. Rahman R, Paz P, Elmassry M, Mantilla B, Dobbe L, Shurmur S, Nugent K. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Cardiol Rev.* 2021;29(2):73-81.
15. Ter Maaten JM, Valente MA, Metra M, Bruno N, O'Connor CM, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JG, Givertz MM, Bloomfield DM, Dittrich HC, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Damman K, Voors AA. A combined clinical and biomarker approach to predict diuretic response in acute heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(2):145-53.
16. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1256-62.
17. Roy D, Paillard F, Cassidy D, Bourassa MG, Gutkowska J, Genest J, Cantin M. Atrial natriuretic factor during atrial fibrillation and supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9(3):509-14.
18. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797-805.
19. Chan JSK, Kot TKM, Ng M, Harky A. Continuous Infusion Versus Intermittent Boluses of Furosemide in Acute Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail.* 2020;26(9):786-793.
20. Honda S, Nagai T, Nishimura K, Nakai M, Honda Y, Nakano H, Iwakami N, Sugano Y, Asaumi Y, Aiba T, Noguchi T, Kusano K, Yokoyama H, Ogawa H, Yasuda S, Anzai T; NaDEF investigators. Long-term prognostic significance of urinary sodium concentration in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;254:189-194.
21. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA.* 2005;294(13):1625-33.
22. Yan Q, Chen S. Hemoconcentration is a valuable predictor of prognosis in patients with acute heart failure. *Exp Ther Med.* 2020;19(4):2792-2798.
23. Oh J, Kang SM, Hong N, Youn JC, Han S, Jeon ES, Cho MC, Kim JJ, Yoo BS, Chae SC, Oh BH, Choi DJ, Lee MM, Ryu KH. Hemoconcentration is a good prognostic predictor for clinical outcomes in acute heart failure: data from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4739-43.

Retrospective Investigation of Alcohol Intoxications Followed in Intensive Care Unit

Yoğun Bakımda Takip Edilen Alkol Zehirlenmelerinin Retrospektif İncelenmesi

Bengü Gülhan KÖKSAL¹ , Keziban BOLLUCUOĞLU¹ , Çağdaş BAYTAR¹ ,
Rahşan Dilek OKYAY¹ , Özcan PİŞKİN¹ , Gamze KÜÇÜKOSMAN² , Hilal AYOĞLU¹ 

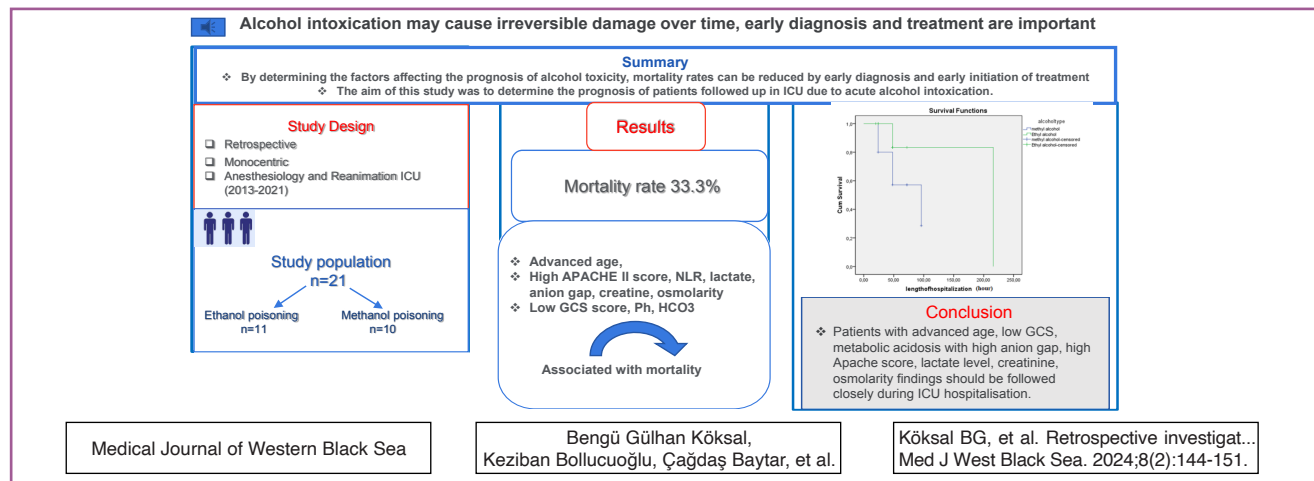
¹Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Zonguldak, Türkiye

²University of Health Sciences Trabzon Faculty of Medicine, Kanuni Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Trabzon, Türkiye

ORCID ID: Bengü Gülhan Köksal 0000-0002-1324-6144, Keziban Bollucuoğlu 0000-0002-7111-8685, Çağdaş Baytar 0000-0001-7872-9676, Rahşan Dilek Okyay 0000-0002-0520-7532, Özcan Pişkin 0000-0003-3538-0317, Gamze Küçükosman 0000-0002-3586-7494, Hilal Ayoğlu 0000-0002-6869-5932

Cite this article as: Köksal BG et al. Retrospective investigation of alcohol intoxications followed in intensive care unit. Med J West Black Sea. 2024;8(2):144-151.

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Aim: The majority of alcohol-related deaths are due to acute alcohol consumption. There are many factors affecting the prognosis of alcohol toxicity. It has been reported that by determining these factors, mortality rates can be reduced by early diagnosis and early initiation of treatment. In this study, we aimed to determine the prognosis by evaluating the clinical status and laboratory factors of patients followed up in intensive care unit (ICU) due to acute alcohol intoxication.

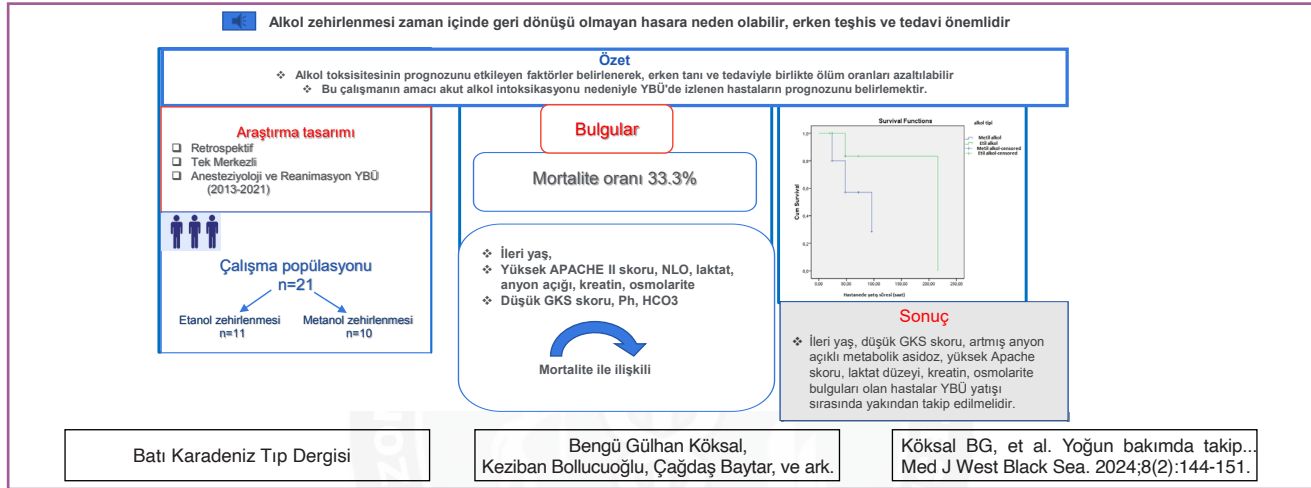
Material and Methods: The study included 21 patients with acute alcohol intoxication who were followed up in the ICU of our hospital between 2013-2021. Laboratory parameters, demographic characteristics and clinical status of the patients were recorded. Patients were divided into both exitus and survivors and according to the type of alcohol consumed (ethanol and methanol).

Results: All patients were male with a mean age of 40.10 ± 15.9 years. 52.4% (n=11) of the admissions were ethanol poisoning and 47.6%(n=10) were methanol poisoning. Mortality rate was 33.3%. It was observed that symptoms appeared later in methanol intoxication compared to ethanol intoxication ($p<0.001$). When ethanol and methanol groups were compared, pH and HCO₃⁻ levels were lower and lactate and creatinine levels were higher in Group M. Advanced age, low Glasgow coma scale (GCS) and high Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) scores, high neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), lactate, anion gap, creatinine, osmolality and low pH, HCO₃⁻ were associated with mortality ($p<0.05$).

Conclusion: In this study, advanced age, low GCS, high APACHE scores, metabolic acidosis with high anion gap in laboratory findings, increased NLR, lactate level and creatine elevation were found to be associated with mortality in acute alcohol intoxication. We think that patients with these findings should be followed closely.

Keywords: Ethanol, methanol, intoxication, mortality

GRAFİKSEL ÖZET



ÖZ

Amaç: Alkolle ilişkili ölümlerin büyük bir kısmı akut alkol tüketiminden kaynaklanmaktadır. Alkol toksisitesinin prognozunu etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörlerin belirlenmesi ile erken tanı konulup tedaviye erken başlanarak mortalite oranlarının azaltılabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada akut alkol zehirlenmesi nedeni ile yoğun bakımda takip edilen hastaların klinik durumu ve laboratuvar faktörleri değerlendirilerek prognoz belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2013-2021 yılları arasında hastanemiz yoğun bakım ünitesine (YBÜ) takip edilen ve akut alkol intoksikasyonu tanısı alan 21 hasta dahil edildi. Hastaların laboratuvar parametreleri, demografik özellikleri ve klinik durumları kaydedildi. Hastalar hem eksitus olanlar ve hayatta kalanlar olmak üzere hem de tüketilen alkol tipine (etanol ve metanol) göre gruplara ayrıldı.

Bulgular: Olguların tümü erkek hastalardan oluşuyordu ve yaş ortalaması 40.10 ± 15.9 yıl olarak tespit edildi. Başvuruların %52.4'ü etanol, %47.6'sı metanol zehirlenmesiydi. Mortalite oranı %33.3'tü. Metanol zehirlenmesinde semptomların, etanol zehirlenmesine kıyasla geç dönemde ortaya çıktığı gözlemlendi ($p<0.001$). Etanol ve metanol grupları karşılaştırıldığında Grup M'de pH, HCO₃⁻ düzeyleri daha düşük, laktat ve kreatinin değerleri ise daha yüksek bulundu. İleri yaş, yüksek Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II) skoru, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), laktat, anyon açığı, kreatin, osmolarite ve düşük Glaskow koma skalası (GKS), pH, HCO₃⁻ mortalite ile ilişkiliydi ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, akut alkol zehirlenmesinde ileri yaş, düşük GKS ve yüksek APACHE skoru, laboratuvar bulgularında yüksek anyon açığı ile seyreden metabolik asidoz, artmış NLO, laktat düzeyi ve kreatin yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur. YBÜ yatışı sırasında bu bulgulara sahip hastaların yakından takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Etanol, metanol, intoksikasyon, mortalite

INTRODUCTION

Ethanol and methanol play important roles as precursors and/or solvents in chemical synthesis. Ethanol is also used in pharmacology and food industry for drug dissolution (1). Alcohol intoxication refers to a harmful condition caused by the accumulation of alcohol and its metabolites in the bloodstream faster than they can be metabolised by the liver, caused by recent alcohol intake. The main clinically remarkable side effects of alcohol are neurological, gastrointestinal and cardiovascular problems which are generally related with the alcohol concentration in the blood (2,3) When the blood alcohol level reaches 200-299 mg %, symptoms of intoxication occur except in individuals with high tolerance. When the blood alcohol level reaches 300 mg%, coma and death may result in young individuals and individuals with new alcohol use experience. (4). Between 2010 and 2012 in the United States of America, acute poisoning was found to be the direct cause of an average of 2,221 deaths in the sample group aged 15 years and older. The same route of death is thought to indirectly cause more than 30,000 deaths per year (5). The prognosis of alcohol toxicity depends on many factors, including chronicity of use, degree of intoxication, associated traumatic injuries and end-organ damage (6).

The aim of this study was to determine the prognosis of methanol and ethanol intoxication by evaluating clinical status and laboratory factors in patients followed up in intensive care unit. The secondary aim was to reveal the differences between ethanol and methanol alcohol poisoning.

MATERIAL and METHODS

Study Population

After obtaining faculty ethics committee (ethical approval No. 2020/22-18), 21 patients who were followed up with the diagnosis of acute ethanol and methanol intoxication in the Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit (ICU) of Zonguldak Bulent Ecevit University Hospital between January 2013 and March 2021 were included in the study. Patients with trauma, haematological disease, infection, immunosuppressive drug use and patients with missing clinical and laboratory data were excluded. The diagnosis of ethanol intoxication was based on blood ethanol level. The diagnosis of methyl alcohol intoxication was based on clinical suspicion and supportive diagnostic tests since the patient's blood methanol level could not be determined.

Data Collection

Medical records, laboratory and radiologic findings and complaints at admission were retrospectively evaluated by accessing archival data and information processing automation system.

Demographic data of the patients (age, gender), type of alcohol causing intoxication, duration of ICU stay, discharge sta-

tus, complaints at admission, Glasgow Coma Scale (GCS) score, ocular findings, and computed tomography results, Inotropic support and mechanical ventilation requirements, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, laboratory findings (hemogram, biochemistry, blood gas values, osmolality, anion gap, osmolar gap), and medical treatment information were recorded. Among the hemogram parameters; white blood cell, hemoglobin, hematocrit, lymphocyte and neutrophil values were evaluated and Neutrophil/Lymphocyte ratios were calculated. The anion gap was calculated from the laboratory test as follow: $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$. The osmolar gap was determined by subtracting the measured serum osmolality from the calculated serum osmolality $(2(Na) + glucose/18 + BUN/2.8)$. Patients were divided into two groups as survivors and non-survivors and according to alcohol type as ethanol (Group E) and methanol (Group M) intoxication.

Statistical Analysis

SPSS 22 program was used for data analysis. Descriptive statistics were calculated as frequency and percentage for categorical variables, mean \pm standard deviation and median (minimum-maximum) for continuous variables. Mann-Whitney U test was used to compare quantitative and ordinal data and Pearson's chi-squared test and Fisher's exact test was used for qualitative data to evaluate the relationship between the outcome of alcohol intoxication and influencing factors. In all analyses, $p < 0.05$ was accepted as significant level.

RESULTS

Twenty-one patients who were followed up in the ICU of our hospital with the diagnosis of alcohol intoxication were included in the study. The mean age of these patients was 40.10 ± 15.9 years. All of the patients were male. 52.4% (n=11) of the admissions were ethanol intoxication and 47.6% (n=10) were methanol intoxication. In Group E, the mean blood alcohol levels were 170 ± 79.41 . Three patients who developed coma due to ethyl alcohol intoxication had blood alcohol levels of 366 mg/dl, 252 mg/dl and 217 mg/dl. One patient had a blood alcohol level of ≥ 300 mg/dl although he was not in a coma. There was a history of chronic alcohol use in 85.7% of the cases. The mean time to onset of symptoms in acute poisoning cases was 7.33 ± 6.35 hours. In methanol intoxication, symptoms appeared statistically significantly later than in ethanol intoxication (12.30 ± 5.77 , 2.81 ± 1.88 , $p < 0.001$, respectively). The median length of stay in the ICU was 48 (20-216) hours.

The most common symptoms in patients admitted to the ICU were loss of consciousness (52.4%), visual loss (28.6%), and nausea and vomiting (14.3%). One patient (4.3%) was admitted to the ICU after cardiopulmonary arrest. All patients with visual complaints were admitted to the ICU due to methanol intoxication.

In Group M, one patient received symptomatic treatment, one patient received hemodialysis+fomepizole, and the other patients received hemodialysis+ethanol+ folate treatment. In patients with ethanol intoxication, hemodialysis was performed in 2 patients and symptomatic treatment was performed in the other patients. It was determined that 9 patients in Group M and 1 patient in Group E needed hemodialysis.

Radiologic findings were present only in Group M and in 50% of these patients. Three patients had putaminal ne-

crisis, one patient had subarachnoid hemorrhage and one patient had both.

The mortality rate due to alcohol intoxication was 33.3%. In the analysis, advanced age, high APACHE II score, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), lactate, anion gap, creatine, osmolarity and low GCS score, Ph, HCO₃⁻ were associated with mortality. The need for mechanical ventilation and inotropic support increased in patients with mortality (respectively p=0.001, p<0.001) (Table 1,2).

Table 1: Association of clinical and demographic characteristics of patients with mortality.

	Survivor Group (n=14)	Exitus Group (n= 7)	p
Age, year	32 (18-57)	53 (33-69)	0.007*
Time of onset of symptoms (hour)	3.5 (1-20)	10 (2-24)	0.172*
GCS score	14 (4-15)	3 (3-10)	<0.001*
APACHE score	7.5 (1-16)	28 (14-46)	<0.001*
Length of stay in hospital (hour)	48 (20-96)	48 (24-216)	0.488*
Visual disturbances Yes/No, n (%)	3 (21.4%) / 11 (78.6%)	3 (42.9%) / 4 (57.1%)	0.354**
Alcohol type ethanol/methanol	9 (64.3%) / 5 (35.7%)	2 (28.6%) / 5 (71.4%)	0.183***
Need for inotropic support Yes/No, n (%)	0 / 14 (100%)	6 (85.7%) / 1 (14.3%)	<0.001**
Need for hemodialysis Yes/No, n (%)	4 (28.6%) / 10 (71.4%)	4 (28.6%) / 10 (71.4%)	0.159**
Need of mechanical ventilation Yes/No, n (%)	1 (7.1%) / 13 (92.9%)	6 (85.7%) / 1 (14.3%)	0.001**

*Mann Whitney U, ** Fisher's exact test, ***Pearson chi square test. Test Values are presented as mean ± standard deviation, number (%) or median (minimum-maximum) , **GCS**: Glasgow coma scale, **APACHE**: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Table 2: Association of patients' laboratory values with mortality.

Parameters	Survivor Group (n=14)	Exitus Group (n= 7)	p*
pH	7.36 (7.23-7.44)	7.06 (6.74-7.31)	<0.001
PaO ₂ (mmHg)	95 (61.4-161)	144 (56-263)	0.057
PaCO ₂ (mmHg)	39.5 (12-50)	44 (12-51)	0.197
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	22.1 (10.8-26.1)	9.8 (5.3-21.1)	0.006
Lactate	1.7 (0.8-8.9)	4.4 (2.2-16)	0.002
Osmolarity (mOsm/L)	290 (268-293.3)	292 (290-319)	0.038
Anion gap (mEq/L)	9.25 (4-24.2)	35.7 (9.1-42)	0.002
Osmolar gap (mOsm/L)	10 (3.56-24.5)	15 (2.68-30.42)	0.172
Glucose (mg/dL)	135.5 (92-249)	123 (69-200)	0.636
WBC	10.2 (6.2-14.3)	14.1 (3-28.1)	0.149
NLR	3.55 (0.85-7.1)	8.76 (1.92-22.8)	<0.001
Hb (g/dL)	15 (11.6-17.2)	13.6 (11.2-16.5)	0.056
Htc (%)	43.6 (37.5-52.2)	41.5 (32.9-49.2)	0.494
Urea (mg/dL)	20 (14-57)	31 (21-61)	0.128
Creatine (mg/dL)	0.9 (0.5-1.2)	1.6 (1.2-3)	0.005
ALT (U/L)	13 (8-70)	40 (12-198)	0.067
AST (U/L)	20.5 (13-209)	84 (20-766)	0.052

*Mann-Whitney U test , Values are presented as mean ± standard deviation, **WBC**: White blood cell count, **NLR**: Neutrophil to Lymphocyte Ratio, **Hb**: Hemoglobin, **Htc**: hematocrit **ALT**: Alanine transaminase, **AST**: Aspartate aminotransferase

Table 3: Comparison of laboratory values of deaths according to Methanol and Ethanol poisoning.

Parameters	Group M (n=10)	Group E (n= 11)	p*
pH	7.17 (6.74-7.44)	7.37 (7.27-7.41)	0.004
PaO ₂ (mmHg)	126.5 (61.4-169)	95 (56-263)	0.314
PaCO ₂ (mmHg)	40.65 (12-50)	40 (31.5-51)	0.756
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	10.8 (5.3-24.8)	22.3 (17.8-26.1)	0.001
Lactate	5.75 (0.8-16)	1.8 (1.1-4.4)	0.020
Osmolarity (mOsm/L)	291 (275-314)	290.7 (268-319)	0.809
Anion gap (mEq/L)	26.7 (12-41.9)	8 (3.9-14.9)	<0.001
Osmolar gap (mOsm/L)	15.1 (2.68-30.42)	10 (3.56-24.4)	0.152
Glucose (mg/dL)	149.5 (69-249)	105 (92-211)	0.557
WBC	12.1 (7.5-28.1)	10.2 (2.9-27.1)	0.314
NLR	4.97 (0.85-16.42)	3.55 (1.12-22.8)	0.426
Hb (g/dL)	13.8 (12.5-17.2)	14.7 (11.2-16.5)	0.468
Htc (%)	42.1 (39-52.2)	43.6 (32.9-49.2)	0.710
Urea (mg/dL)	31.5 (14-61)	20 (15-32)	0.024
Creatine (mg/dL)	1.2 (0.6-3)	0.9 (0.5-2.4)	0.034
ALT (U/L)	13.5 (11-198)	15 (8-59)	0.972
AST (U/L)	34 (16-766)	27 (13-209)	0.597

*Mann-Whitney U test , Values are presented as mean ± standard deviation , **WBC:** White blood cell count, **NLR:** Neutrophil to Lymphocyte Ratio, **Hb:** Haemoglobin , **Htc:** hematocrit **ALT:** Alanine transaminase , **AST:** Aspartate aminotransferase

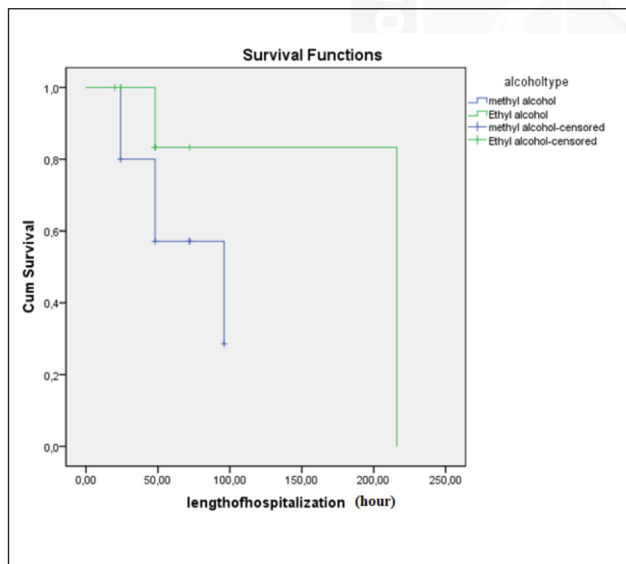


Figure 1: Kaplan-Meier survival curve of patients with alcohol intoxication in intensive care unit.

When ethanol and methanol groups were compared, lower pH, HCO₃⁻ levels and higher lactate and creatinine values were found in Group M (p=0.004, p=0.001, p=0.02, p=0.034, respectively.) (Table 3).

The Kaplan-Meier survival curve obtained in all patients is shown in Figure 1.

DISCUSSION

In this study, the mortality rate from alcohol intoxication was 33.3%. Advanced age, high Apache score, NLR, lactate, anion gap, osmolarity, creatine and low pH, HCO₃⁻, GCS were found to be associated with mortality. The need for mechanical ventilation and inotropic support increased in mortal patients. When ethanol and methanol alcohol groups were compared, lower pH, HCO₃⁻ levels, higher lactate and creatinine values were found in methyl alcohol poisoning.

A study conducted by Morteza Bagi et al. revealed a mortality rate of 3.7% among individuals presenting to the emergency department with alcohol poisoning, with all of these cases attributed to methanol poisoning (7). The mortality rate for methanol poisoning was estimated to be 20%. Similarly, a study conducted by Büberci et al. reported a mortality rate of 38.9% in cases of methanol poisoning (8). In our study, the overall mortality rate was 33.3% in all cases of alcohol poisoning. However, this rate increased to 50% in cases of methanol poisoning and decreased to 18.2% in cases of ethyl alcohol poisoning. It is believed that these variations could be attributed to differences in the sample size and the timing of hospital admissions.

Alcohol intoxication can lead to severe metabolic acidosis characterized by high anion and/or osmolar gaps, along with the potential for acute renal failure in certain patients. In cases of methanol intoxication, the initial metabolic path-

way involves conversion to formaldehyde and subsequently to formic acid. The early-stage acidosis primarily results from the accumulation of formic acid. Formic acid, in turn, inhibits mitochondrial cytochrome-c oxidase, leading to increased anaerobic respiration and lactate production. Additionally, low-molecular-weight ethanol can contribute to an osmolar gap by elevating the measured serum osmolality above the calculated osmolality (9-13). A study investigating the correlation between demographic characteristics, physical examination findings, laboratory results, and the survival of patients with methanol poisoning in the emergency department revealed significant differences. Specifically, creatinine and base deficit levels were notably higher in the survivor group compared to the non-survivors, while bicarbonate and pH levels were significantly lower (14). In their study examining alcohol poisoning and its outcomes, Morteza Bagi et. al. found a significant association between an increase in potassium, creatinine, blood sugar, dialysis requirement, and hematocrit levels with patient mortality. Furthermore, an increase in dialysis requirement and creatinine level was calculated as independent risk factors for mortality (7). The results of our study demonstrated lower pH and bicarbonate levels, alongside higher lactate and creatinine levels in cases resulting in death. The comparison between the ethanol and methanol groups revealed more pronounced metabolic acidosis in the methanol group, with lactate levels being approximately three times higher.

The sensitivity and specificity of anion gap and osmolar gap in diagnosing toxic alcohol poisoning are limited. The presence of a normal osmolar gap does not rule out the possibility of toxic alcohol poisoning. Any osmotically active substance in the blood can elevate serum osmolality above normal levels. When the osmolar deficit is within the range of $\leq 15 - 20$ mOsm/L, the suspicion of toxic alcohol accumulation arises. It has been suggested that an osmolar deficit exceeding 25 mOsm/L can be a useful indicator to initiate treatment (15). In the early stages of methanol poisoning, the osmolar gap typically exceeds 20 mOsm/kg H₂O. However, in the later stages, the osmolar gap may return to normal as toxic formate concentrations increase during methanol metabolism (16). Although the mean osmolar gap was higher in non-survivors in our study, there was no significant difference between the two groups. Besides that, the serum osmolality was significantly higher in non-survivors. There was no significant difference in osmolar gap and serum osmolality between cases of methyl and ethyl alcohol poisoning. This absence of difference may be attributed to the inclusion of some patients who presented at advanced stages, where the osmolar gap may become normal. Since the diagnosis of anion gap toxic alcohol poisoning lacks sensitivity, patients may exhibit symptoms of toxic alcohol ingestion shortly after consumption without presenting with anion gap metabolic acidosis. As the anion gap increases, the osmolar gap may decrease, making toxic alcohol poisoning more

likely, although it does not serve as a definitive diagnostic indicator (17). Our study demonstrated significantly higher anion gap in non-survivors compared to survivors and in cases of methanol poisoning compared to ethanol poisoning.

Acute kidney injury represents a life-threatening complication in cases of poisoning. The primary causes of acute kidney injury (AKI) include ischemia, hypoxia, or nephrotoxicity (18). It was reported that acute kidney injury developed in a patient with a methanol concentration of 400 mg/dL during admission, along with myoglobinuria (19). Chang et al. reported that AKI occurred in 66% of cases following methanol poisoning, and it was associated with a 19.67 times higher risk of in-hospital mortality (20). Although the specific etiology of AKI could not be determined in our patients, creatine levels were notably elevated in non-survivors and in cases of methyl alcohol poisoning.

In their study, Stankevic et al. identified that acute alcohol intoxication induced alterations in various inflammation-related markers linked to alcohol metabolism and hepatocellular damage. They also noted differences in marker responses to excessive alcohol consumption in individuals with alcohol-related liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, and healthy controls (21). Massey VL and Arteel G reported that acute alcohol exposure increased the susceptibility to infection during acute poisoning, potentially exacerbating liver damage due to the inflammatory response to such infections (22). NLR is a widely recognized indicator calculated using neutrophil and lymphocyte values from complete blood count, typically serving as an indicator of subclinical inflammation (23). NLR exhibits its role as an acute stress marker earlier than other laboratory parameters, with an early increase observed within less than six hours following acute physiological stress (<6 hours). NLR has demonstrated predictive value for poor outcomes in various diseases. It has been demonstrated that in uncomplicated cirrhosis, a high NLR can predict mortality independently of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and Child-Pugh scores. In this study, the mean NLR values were 2.08 ± 0.99 for survivors and 4.39 ± 3.0 for non-survivors. Notably, the survival rate of patients with an NLR of at least 2.72 was significantly lower (24,25). While there remains no consensus on the normal NLR values across different age groups and genders, Forget et al. established that normal NLR values in a healthy adult population typically fall within the range of 0.78 to 3.53 (26). In our study, NLR was significantly higher in non-survivors compared to survivors (10 ± 6.34 and 3.51 ± 2.12 , respectively). While the comparison of the methyl and ethyl alcohol groups no significant difference, both groups exhibited relatively high mean NLR values (6.09 ± 4.60 , 5.46 ± 6.23). We are of the opinion that NLR can serve as a valuable prognostic indicator in cases of alcohol poisoning; however, it should be considered in conjunction with other relevant variables.

The Glasgow Coma Scale score is widely employed as an indicator of mortality following various neurological events. A GCS score of less than 8 points typically signifies severe deterioration. Recent studies have indicated that the GCS may also hold relevance for assessing impaired consciousness stemming from intoxication (27). A study that examined 844 patients with ethanol poisoning admitted to the emergency department revealed that 57% of the patients exhibited only mild impairment of consciousness (GCS ≥ 13), 20% displayed moderate impairment (GCS 9-12), and 23% had severe impairment (GCS ≤ 8). Notably, all patients with a high degree of impaired consciousness recovered without complications, and none required mechanical ventilation (28). A multicenter study suggested that one of the most potent predictors of poor outcomes after methanol intoxication was the presence of coma (GCS score < 8) (29). Lee et al. further demonstrated that the GCS score served as a significant risk factor associated with mortality in cases of methanol poisoning. In our study, the median GCS score among patients who did not survive was 3 (3-10) (30). Moreover, patients presenting with methanol poisoning exhibited significantly lower GCS score compared to those presenting with ethanol poisoning.

In a cohort study, it was noted that the APACHE II score, utilized as an early warning indicator for mortality, proves to be a valuable tool for clinical prediction of hospital mortality. It was highlighted that none of the patients with APACHE II scores of 31-40 or 21-30 survived (31). In our study, the median APACHE II score among patients with a fatal outcome was 28 (14-46).

In cases of alcohol poisoning, symptoms are typically correlated with the blood alcohol content (BAC). In cases with blood alcohol content exceeding 300 mg/dL the risk of respiratory depression and arrest is escalated. Fatalities due to acute alcohol intoxication are most commonly observed when the BAC exceeds 500 mg/dL, although the lethal dose of alcohol can vary (3). Among the patients monitored for ethanol intoxication, the mean blood alcohol content was 170 ± 79.41 mg/dL. Remarkably, three patients who developed coma due to ethyl alcohol poisoning had blood alcohol levels of 366 mg/dL, 252 mg/dL, and 217 mg/dL upon arrival at the hospital. One patient experienced only nausea and vomiting, despite having a BAC of ≥ 300 mg/dL. This difference may be attributed to factors such as the quantity of alcohol consumed, individual body weight, alcohol tolerance, the alcohol concentration in the beverage, and the duration of alcohol consumption. The amount of methanol that leads to toxicity depends on the solution's concentration and metabolic processes. In adults, toxicity has been documented with as little as 15-500 ml of a 40% solution. Diagnosis confirmation relies on a positive serum methanol or formate assay. However, current techniques, such as gas or liquid chromatography, can be laborious, expensive,

and often unavailable (32). Thus, a thorough understanding of the clinical presentations and significant laboratory features of methanol poisoning patients is vital for diagnosis. Since methanol levels of the patients included in our study could not be measured, a diagnosis of methanol poisoning was established based on patient history, clinical examination, and laboratory results.

In methanol poisoning, toxic effects of methanol in the nervous system can be seen on CT and MR imaging. Putaminal necrosis with or without hemorrhage and subcortical white matter lesions are the most commonly reported findings (33). In our study, radiologic findings were present in 50% of the patients with methanol intoxication in accordance with the literature. Three patients had putaminal necrosis, one patient had subarachnoid hemorrhage and one patient had both.

The study is subject to certain limitations. Firstly, it was designed as a retrospective study. Secondly, the sample size was relatively small. Thirdly, it was not possible to measure the methanol levels in the patients. Due to the small sample size, definitive cut-off values could not be established in our study.

In conclusion, since alcohol intoxication may cause irreversible damage over time, early diagnosis and treatment are important. Advanced age, low GCS, metabolic acidosis with high anion gap (low pH, low HCO₃ level), high Apache score, lactate level, creatine, osmolarity in laboratory findings may be signs of mortality. Therefore, we think that patients with these findings should be followed closely during ICU admission.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept: **Bengü Gülhan Köksal, Keziban Bollucuoğlu**, Design: **Bengü Gülhan Köksal, Gamze Küçükosman**, Data Collection or Processing: **Bengü Gülhan Köksal, Çağdaş Baytar**, Analysis or Interpretation: **Bengü Gülhan Köksal, Çağdaş Baytar**, Literature search: **Rahşan Dilek Okyay, Bengü Gülhan Köksal**, Writing **Bengü Gülhan Köksal, Özcan Pişkin, Hilal Ayoğlu**, Approval: **Hilal Ayoğlu**.

Conflicts of Interest

All authors declare no conflict of interest.

Financial Support

The authors declared that this study has received no financial support.

Ethical Approval

The study was approved by the Clinical Researches Ethics Committee of Zonguldak Bülent Ecevit University (Date: 18/11/2020 and 07.04.2021, No:2020/22-18).

Review Process

Extremely and externally peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

- Marmet S, Rehm J, Gmel G, Frick H, Gmel G. Alcohol-attributable mortality in Switzerland in 2011--age-specific causes of death and impact of heavy versus non-heavy drinking. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13947.
- Jung YC, Namkoong K. Alcohol: intoxication and poisoning - diagnosis and treatment. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:115-21.
- Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Adolorato G; Alcoholism Treatment Study Group. Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med*. 2008;19(8):561-7. doi: 10.1016/j.ejim.2007.06.033.
- Wartenberg AA, Management of alcohol intoxication and withdrawal. In: Ries R K, Fiellin D A, Miller S C, Saiz R, editors. *The ASAM Principles of Addiction Medicine*. 5th ed. China;2014. 1283-90.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Noble JM, Weimer LH. Neurologic complications of alcoholism. *Continuum (Minneapolis)*. 2014 J;20:624-41.
- Morteza Bagi HR, Tagizadieh M, Moharamzadeh P, Pouraghaei M, Kahvareh Barhagi A, Shahsavari Nia K. Epidemiology of Alcohol Poisoning and Its Outcome in the North-West of Iran. *Emerg (Tehran)*. 2015;3(1):27-32.
- Büberci R, Karahisar Şirali S, Duranay M. The predictors of mortality in patients with methyl alcohol intoxication. *J Health Sci Med* 2022; 5(4): 1139-1144
- Sejersted OM, Jacobsen D, Ovrebø S, Jansen H. Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. *Acta Med Scand*. 1983;213(2):105-10.
- Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol*. 1986;1(5):309-34.
- Williams R, Erickson T. Evaluating toxic alcohol poisoning in the emergency setting. *Lab Med*. 1998;29(2):102-8.
- Gabow PA, Kaehny WD, Fennessey PV, Goodman SI, Gross PA, Schrier RW. Diagnostic importance of an increased serum anion gap. *N Engl J Med*. 1980;303(15):854-8.
- Kraut J, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):208-25.
- Cömertpay E. , Eroğlu O. , Deniz T. Metanol Zehirlenmesi Nedeniyle Acil Servise Başvuran Hastaların Retrospektif Analizi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021; 23(3): 530-537
- Ashurst JV, Nappe TM. Methanol Toxicity. (Updated 2022 Jun 21). In: *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482121/>
- Sullivan M, Chen CL, Madden JF. Absence of metabolic acidosis in toxic methanol ingestion: a case report and review. *Del Med J*. 1999 Oct;71(10):421-6.
- Kraut J, Madias N. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(1):162-74.
- Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):1303-53.
- Grufferman S, Morris D, Alvarez J. Methanol poisoning complicated by myoglobinuric renal failure. *Am J Emerg Med*. 1985 Jan;3(1):24-6.
- Chang ST, Wang YT, Hou YC, Wang IK, Hong HH, Weng CH, Huang WH, Hsu CW, Yen TH. Acute kidney injury and the risk of mortality in patients with methanol intoxication. *BMC Nephrol*. 2019 ;20(1):205.
- Stankevic E, Israelsen M, Juel HB, Madsen AL, Ångquist L, Aldiss PSJ, Torp N, Johansen S, Hansen CD, Hansen JK, Thorhauge KH, Lindvig KP, Madsen BS, Sulek K, Legido-Quigley C, Thiele MS, Krag A, Hansen T. Binge drinking episode causes acute, specific alterations in systemic and hepatic inflammation-related markers. *Liver Int*. 2023 Aug 17.
- Massey VL, Arteel GE. Acute alcohol-induced liver injury. *Front Physiol*. 2012 Jun 12;3:193.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
- Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, Cakir OO, Ataseven H, Demir A, Turk S, Polat H. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(4):435-41.
- Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 26;23(7):3636.
- Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017 Jan 3;10(1):12.
- Heard K, Beberta VS. Reliability of the Glasgow Coma Scale for the emergency department evaluation of poisoned patients. *Hum Exp Toxicol*. 2004 Apr;23(4):197-200.
- Gruettner J, Walter T, Lang S, Reichert M, Haas S. Risk assessment in patients with acute alcohol intoxication. *In Vivo*. 2015 Jan-Feb;29(1):123-7.
- Paasma R, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, Brahmi N, Afshari R, Sandvik L, Jacobsen D. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes--a multicenter study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Nov;50(9):823-31.
- Lee CY, Chang EK, Lin JL, Weng CH, Lee SY, Juan KC, Yang HY, Lin C, Lee SH, Wang IK, Yen TH. Risk factors for mortality in Asian Taiwanese patients with methanol poisoning. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:61-7.
- Mumtaz H, Ejaz MK, Tayyab M, Vohra LI, Sapkota S, Hasan M, Saqib M. APACHE scoring as an indicator of mortality rate in ICU patients: a cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Mar 24;85(3):416-421.
- Van Hee P, Neels H, De Doncker M, Vrydags N, Schatteman K, Uyttenbroeck W, Hamers N, Himpe D, Lambert W. Analysis of gamma-hydroxybutyric acid, DL-lactic acid, glycolic acid, ethylene glycol and other glycols in body fluids by a direct injection gas chromatography-mass spectrometry assay for wide use. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(11):1341-5.
- Rubinstein D, Escott E, Kelly JP. Methanol intoxication with putaminal and white matter necrosis: MR and CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(7):1492-4.

Surgical Outcomes of Adrenal Mass Management: A Retrospective Analysis

Adrenal Kitle Tedavisinde Cerrahi Sonuçlar: Retrospektif Bir Analiz

Hakan BALBALOĞLU¹ , Sakin TEKİN² , Oguzhan DENİZ¹ , Hatice TEKİN¹ ,
Guldeniz KARADENİZ CAKMAK¹ , Mustafa COMERT¹ 

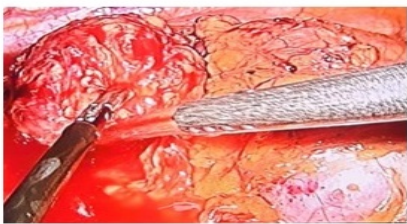

¹Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Hakan Balbaloglu 0000-0002-0706-3288, Sakin Tekin 0000-0002-1408-1249, Oguzhan Deniz 0000-0002-6976-3490,
Hatice Tekin 0000-0002-3940-9167, Guldeniz Karadeniz Cakmak 0000-0001-5802-4441, Mustafa Comert 0000-0002-8168-0858

Cite this article as: Balbaloglu H et al. Surgical outcomes of adrenal mass management: a retrospective analysis. Med J West Black Sea. 2024;8(2):152-159.

GRAPHICAL ABSTRACT



- Surgical Outcomes in the Treatment of Adrenal Masses
- Single-Center Experience
- Examination of the Transition from Laparoscopic Adrenalectomy to Open Adrenalectomy

Laparoscopic adrenalectomy is advantageous in all aspects due to its minimally invasive nature. Reasons for conversion from laparoscopic to open adrenalectomy:

- Bleeding
- Adhesions
- Inadequate exposure

Medical Journal of Western Black Sea

Hakan Balbaloglu, Sakin Tekin, Oguzhan Deniz, Hatice Tekin, et al.

Balbaloglu H, et al. Surgical outcomes of... Med J West Black Sea. 2024;8(2):152-159.

ABSTRACT

Aim: The shift towards laparoscopic adrenalectomy in treating adrenal tumors marks a significant advancement due to its minimally invasive nature, providing enhanced patient outcomes including reduced pain, shorter hospital stays, and lower complication rates compared to open adrenalectomy. This study aims to enrich the literature by presenting a detailed analysis of our adrenalectomy experiences, focusing on patient outcomes, perioperative metrics, and complication rates, to underscore the evolution of our surgical techniques and their significance in enhancing patient care in the realm of adrenal tumor management.

Material and Methods: Conducting a retrospective analysis at Zonguldak Bülent Ecevit University Hospital, we examined the outcomes, complications, and perioperative metrics of adrenalectomies. Out of 31 laparoscopic adrenalectomy patients, 14 underwent conversion to open adrenalectomy, focusing on assessing the procedure's effectiveness and the influence of different factors on surgical choices and results.

Results: Demographic analysis revealed no significant variance between patients continuing with laparoscopic adrenalectomy versus those converted to open adrenalectomy. The conversion was primarily driven by larger tumor sizes, emphasizing procedural difficulties. Predominant reasons for conversion included bleeding, insufficient exposure, and adhesions, indicating the technical intricacies and complication risks of laparoscopic adrenalectomy. This underscores the pivotal role of surgical skill in technique selection.

Conclusion: Despite the challenges, laparoscopic adrenalectomy stands as the preferred method for managing adrenal tumors, given its benefits over open adrenalectomy. The conversion to open adrenalectomy, heavily reliant on surgical expertise and faced intraoperative issues, highlights the imperative for mastery in laparoscopic adrenalectomy. Future research should focus on refining laparoscopic adrenalectomy methods, reducing conversions, and advancing patient care.

Keywords: Laparoscopic adrenalectomy, open adrenalectomy, adrenal tumors, surgical expertise

GRAFİKSEL ÖZET





- [Adrenal Kitle Tedavisinde Cerrahi Sonuçlar](#)
- [Tek merkez deneyimi](#)
- [Laparoskopik adrenalectomiden açık adrenalectomiye geçişin irdelenmesi](#)

Laparoskopik adrenalectomi, minimal invaziv doğası sayesinde her yönden avantajlı. Laparoskopik adrenalectomiden açık adrenalectomiye geçiş nedenleri

Kanama
Yapışıklıklar
Yetersiz [ekspozür](#)

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Hakan Balbaloglu, Sakin Tekin,
Oguzhan Deniz, Hatice Tekin, ve ark.

Balbaloglu H, et al. Adrenal kitle tedavisin...
Med J West Black Sea. 2024;8(2):152-159.

ÖZ

Amaç: Adrenal tümörlerin tedavisinde laparoskopik adrenalectomiye geçiş, minimal invaziv doğası nedeniyle önemli bir ilerlemeye işaret etmekte ve açık adrenalectomiye kıyasla daha az ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha düşük komplikasyon oranları gibi gelişmiş hasta sonuçları sağlamaktadır. Bu çalışma, cerrahi tekniklerimizin gelişimini ve adrenal tümör yönetimi alanında hasta bakımını iyileştirmedeki önemini vurgulamak için hasta sonuçlarına, perioperatif ölçümlere ve komplikasyon oranlarına odaklanarak adrenalectomi deneyimlerimizin ayrıntılı bir analizini sunarak literatürü zenginleştirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi'nde retrospektif bir analiz yaparak, adrenalectomilerin sonuçlarını, komplikasyonlarını ve perioperatif ölçümlerini inceledik. 31 laparoskopik adrenalectomi hastasından 14'ünde açık adrenalectomiye dönüşüm yapıldı ve prosedürün etkinliğini ve farklı faktörlerin cerrahi seçimler ve sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmeye odaklanıldı.

Bulgular: Demografik analiz, laparoskopik adrenalectomi ile devam eden hastalar ile açık adrenalectomiye dönüştürülenler arasında anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koydu. Dönüşüm öncelikle daha büyük tümör boyutlarından kaynaklanmış ve prosedürel zorlukları vurgulamıştır. Dönüşümün başlıca nedenleri arasında kanama, yetersiz ekspozür ve yapışıklıklar yer almakta olup, bu durum laparoskopik adrenalectominin teknik karmaşıklıklarını ve komplikasyon risklerini göstermektedir. Bu durum, cerrahi becerinin önemli rolünün altını çizmektedir.

Sonuç: Zorluklarına rağmen laparoskopik adrenalectominin, açık adrenalectomiye göre avantajları göz önüne alındığında, adrenal tümörlerin tedavisinde tercih edilen yöntem olarak durmaktadır. Cerrahi uzmanlığa büyük ölçüde bağımlı olan ve intraoperatif sorunlarla karşılaşan açık adrenalectomiye dönüşüm, laparoskopik adrenalectomide ustalaşmanın zorunluluğunu vurgulamaktadır. Gelecekteki araştırmalar laparoskopik adrenalectomi yöntemlerini iyileştirmeye, açık cerrahiye dönüşümleri azaltmaya ve hasta bakımını ilerletmeye odaklanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Laparoskopik adrenalectomi, açık adrenalectomi, adrenal tümörler, cerrahi uzmanlık

INTRODUCTION

The past few decades have marked a significant evolution in the surgical management of adrenal tumors. Initially, open adrenalectomy was the primary technique for excising adrenal masses, offering a direct method to remove both benign and malignant lesions (1). However, the introduction of laparoscopic adrenalectomy under the leadership of Gagner et al. in 1992 opened a new chapter in the treatment of adrenal diseases (2). This minimally invasive approach, encompassing transperitoneal techniques, has since become the preferred standard for most adrenal tumor surgeries. In addition, the endoscopic retroperitoneal adrenalectomy (posterior approach), pioneered by Mercan et al., is rapidly gaining popularity due to its numerous benefits. This technique is particularly preferred for patients requiring bilateral adrenalectomy or unilateral adrenalectomy for benign adenomas smaller than 5 cm (3).

These advantages include reduced operative morbidity, decreased postoperative pain, shorter hospital stays, and better cosmetic outcomes, making laparoscopic adrenalectomy more favorable than open adrenalectomy (4). Despite its benefits, laparoscopic adrenalectomy is recognized as technically demanding, requiring substantial surgical skill and expertise. Proficiency in laparoscopic adrenalectomy typically emerges after 20 to 40 cases, underscoring the importance of experience in optimizing outcomes (5-7). The continuous advancements in surgical techniques and technology have further enhanced the safety and effectiveness of these procedures.

This study aims to contribute to the literature by detailing our initial decade of experience with adrenalectomies, evaluating outcomes, perioperative data, and complication rates. Through this, we provide a comprehensive overview of our surgical practice in managing adrenal tumors, illustrating the procedural advancements and their impact on patient care.

Our findings aim to offer valuable insights for surgical teams and contribute to the ongoing improvements in adrenal surgery.

MATERIAL and METHODS

This retrospective study was conducted at the General Surgery Clinic of Zonguldak Bülent Ecevit University Hospital, reviewing the medical records of patients diagnosed with adrenal masses who underwent adrenalectomy between 2016 and 2024. This study was conducted in line with the ethical standards set by the National Institutes of Health Guidelines for the care and use of laboratory animals. Approval for the study was obtained from the Ethics Review Board of Zonguldak Bülent Ecevit University (protocol no: 2024/02-5). Images are used in the article with the patient's

consent in compliance with personal data protection regulations.

This study was designed to share insights from our encounters with adrenal tumors within an educational healthcare setting, characterized by the collaboration between surgeons of differing expertise levels. However, a significant proportion of cases had to be excluded from the retrospective review because they did not meet the inclusion criteria or because of incomplete records. Only patients with accessible and complete records were included in the study. The data retrospectively analyzed included age, sex, dimensions of the adrenal mass, hormonal activity, operation duration, conversion rates to open surgery, histopathological findings, intraoperative and postoperative complications, and mortality rates. Primary surgical indications encompassed hormonally active tumors, tumors larger than 4 cm, increasing tumor size upon follow-up, and cases suspected of malignancy based on radiological imaging. In line with the 2023 guidelines from the European Society of Endocrinology on the management of adrenal incidentalomas, it has been emphasized that not only the size of the tumor but also its radiological characteristics and appearance should be considered (8). Therefore, as part of the comprehensive assessment for surgical intervention, it is also necessary to evaluate heterogeneity, irregular borders, and rapid tumor growth on imaging. The diagnosis of adrenal tumors was established through computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Those who did not have an indication for adrenalectomy at the initial evaluation underwent magnetic resonance imaging at six-monthly intervals, with annual imaging thereafter. During follow-up, an increase of more than 20% and at least 5 mm in the largest diameter of the lesion compared to the previous imaging, or the lesion exceeding 4 cm in its largest diameter, was considered a significant growth. In patients whose hormonal test results were within the normal range at baseline evaluation, no further hormonal tests were performed at follow-up examinations unless new signs of endocrine hyperfunction were detected during clinical evaluation. Preoperative and postoperative coordination with the endocrinology department was essential for the management of hormonally active adrenal tumors. A multidisciplinary endocrine board determined decisions regarding surgery.

Evaluation of the Functional Status of Adrenal Masses

In our Endocrinology department, a detailed examination has been conducted on the functional status of adrenal masses, both those identified through imaging conducted due to suspicion of adrenal disease and those found incidentally. This study comprehensively explains adrenal masses' etiology and functional activity. All patients were evaluated based on two primary criteria regarding the presence of adrenal masses: Determination of pheochromocytoma



Figure 1: Transabdominal Laparoscopic Approach for Adrenalectomy.

A. Trocar placement markings for Transabdominal Laparoscopic Adrenalectomy, B. Appearance of excised adrenal tumors. This image is used in the article with the patient's consent in compliance with personal data protection regulations.

risk through plasma and/or 24-hour urinary metanephrine and normetanephrine levels and investigation of endogenous hypercortisolism through basal cortisol levels and the 1 mg dexamethasone suppression test. Patients with a history of hypertension and/or hypokalemia were assessed for primary hyperaldosteronism by measuring plasma renin and aldosterone levels. For those who were normotensive and normokalemic and had no history of hypokalemia, the likelihood of primary hyperaldosteronism was considered low. Consequently, further evaluation for this condition was not deemed necessary. After initial testing, advanced tests were conducted on patients who showed signs of endocrine hyperfunction. These tests aimed to confirm the diagnosis and better understand the etiology of adrenal masses.

Surgical Technique

A transabdominal laparoscopic approach was primarily chosen for all patients. Patients were positioned in a semi-flank position (either left or right side) to facilitate the procedure. The pneumoperitoneum was established using a Veress needle. The surgical procedure typically utilized four ports: one 10-mm port for the camera, one 5-mm port for the surgeon's right hand, and two 5-mm ports for additional instruments (Figure 1).

In certain cases, conversion to open adrenalectomy was necessitated due to reasons such as the inability to eluci-

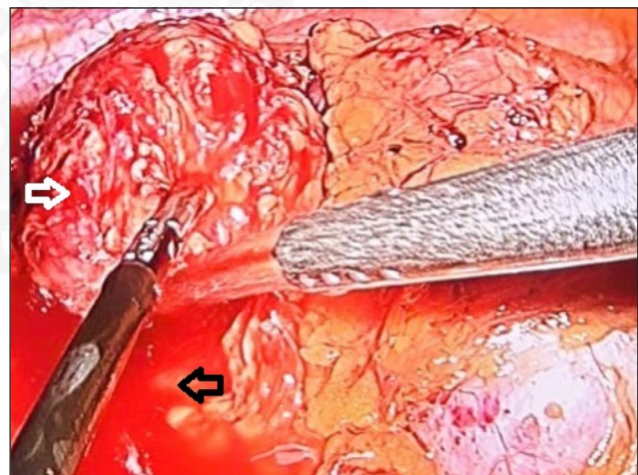


Figure 2: Uncontrolled Bleeding During Laparoscopic Adrenalectomy.

White arrow: Adrenal tumor, Black arrow: Hemorrhage area
This image is used in the article with the patient's consent in compliance with personal data protection regulations.

date anatomical planes, the presence of intra-abdominal adhesions, or uncontrolled bleeding (Figure 2). All patients were initiated on a regular diet and mobilized on the first postoperative day. An abdominal drain was placed in all patients.

Statistical Analysis

The analyses were conducted using SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) version 22. This study presents descriptive data as counts and percentages for categorical variables and means \pm standard deviations (Mean \pm SD) for continuous variables. The comparison of categorical variables between groups was performed using the Pearson Chi-square test, and Fisher-Freeman-Halton Chi-square test. The normality of distribution for continuous variables was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. The student's t-test was utilized to compare the two groups. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

This study enrolled 31 patients, 17 (54.8%) undergoing laparoscopic adrenalectomy and 14 (45.2%) converted to open adrenalectomy. Females constituted 47.1% of the laparoscopic adrenalectomy group and 57.1% of the open adrenalectomy group. The difference in gender distribution

between the two groups was not statistically significant ($p = 0.576$). Age analysis revealed a mean age of 54.2 ± 12.8 years in the laparoscopic adrenalectomy group and 55.9 ± 13.0 years in the open adrenalectomy group, indicating no significant difference in age between the groups ($p = 0.730$). Significantly higher values were observed in the open adrenalectomy group across several parameters than in the laparoscopic adrenalectomy group. These included the pre-operative radiological size of adrenal masses ($p = 0.003$), pathological size ($p = 0.005$), duration of hospital stays ($p < 0.001$), and drain withdrawal time ($p < 0.001$). Wound site infection was observed in 35.7% of the open adrenalectomy group, while it was not observed in the laparoscopic adrenalectomy group, and a significant difference was detected between the groups ($p=0.012$) (Table 1).

Among patients diagnosed with pheochromocytoma, 66.7% required conversion to open surgery due to bleeding and 33.3% due to insufficient exposure. For those with adrenocortical adenoma, conversions were attributed to bleeding (50%), insufficient exposure (25%), and adhesions (25%).

Table 1: Comparison of all characteristics of the groups

		LA (n=17)	OA (n=14)	p
		n (%)	n (%)	
Gender*	Female	8 (47.1)	8 (57.1)	0.576**
	Male	9 (52.9)	6 (42.9)	
Age, (Year \pm SD)		54.2 \pm 12.8	55.9 \pm 13.0	0.730***
Median (Min-Max)		54.0 (31.0-76.0)	60.0 (25.0-74.0)	
Pathological diagnosis*	Pheochromocytoma	9 (52.9)	6 (42.9)	0.431****
	Adrenocortical adenoma	4 (23.5)	4 (28.6)	
	Myelolipoma	4 (23.5)	2 (14.3)	
	Adrenocortical carcinoma	0 (.0)	2 (14.3)	
Preop Radiologically determined size (mm \pm SD)		27.8 \pm 11.9	44.6 \pm 17.4	0.003***
Median (Min-Max)		26.0 (12.0-45.0)	40.0 (20.0-80.0)	
Pathological size (mm \pm SD)		28.5 \pm 13.2	44.9 \pm 16.9	0.005***
Median (Min-Max)		30.0 (12.0-52.0)	40.0 (19.0-70.0)	
Length of hospital stay (day \pm SD)		3.4 \pm .8	6.8 \pm 1.1	<0.001***
Median (Min-Max)		3.0 (2.0-5.0)	7.0 (5.0-9.0)	
Wound site infection*	Yes	0 (0)	5 (35.7)	0.012****
	No	17 (100.0)	9 (64.3)	
Reason for transition to (OA) *	Bleeding		9 (64.3)	-
	Insufficient exposure	-	4 (28.6)	
	Adhesions		1 (7.1)	
Drain withdrawal time (day \pm SD)		2.1 \pm .4	4.5 \pm .5	<0.001***
Median (Min-Max)		2.0 (1.0-3.0)	4.5 (4.0-5.0)	
Operation side*	Right	10 (58.8)	8 (57.1)	0.925**
	Left	7 (41.2)	6 (42.9)	

*Data are expressed as n(%) **Pearson Chi-Square, ***Student t-test, and **** Fisher-Freeman-Halton Chi-Square test were used.

LA: laparoscopic adrenalectomy, OA: open adrenalectomy

Table 2: Comparative Analysis of Reasons for Conversion from Laparoscopy to Open Surgery Based on Pathological Diagnosis and Gender

Complications Based on Pathological Diagnosis and Gender		Bleeding	Insufficient exposure	Adhesions	p**
Pathological diagnosis *	Pheochromocytoma	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0.856
	Adrenocortical adenoma	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	
	Myelolipoma	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	
	Adrenocortical carcinoma	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Gender*	Female	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0.748
	Male	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	

*Data are expressed as n(%). ** Fisher-Freeman-Halton Chi-Square test was used.

Myelolipoma conversions were evenly divided between bleeding and insufficient exposure at 50%. All patients with adrenocortical carcinoma underwent conversion exclusively due to bleeding. The analysis showed no significant difference in the reasons for conversion among the different pathological diagnoses ($p = 0.856$). Conversion reasons varied slightly between genders, with bleeding (50%), insufficient exposure (37.5%), and adhesions (12.5%) being the reasons among women, and bleeding (83.3%) and insufficient exposure (16.7%) among men, showing no significant gender difference ($p = 0.748$) (Table 2).

The distribution of diagnoses showed variability between genders, with 43.8% of women diagnosed with pheochromocytoma, equal to the percentage for adrenocortical adenoma, followed by myelolipoma and adrenocortical carcinoma at 6.3% each. Among men, diagnoses included pheochromocytoma (53.3%), myelolipoma (33.3%), adrenocortical carcinoma (6.7%), and adrenocortical adenoma (6.7%). This gender-based discrepancy in the diagnosis of adrenocortical adenoma contributed to a marginally significant difference in the distribution of diagnoses ($p = 0.05$). In the study group, no mortality was observed among the patients during follow-up period.

DISCUSSION

Compared to open adrenalectomy, laparoscopic adrenalectomy is associated with several advantages, such as reduced intraoperative blood loss, decreased postoperative morbidity, and shorter duration of hospital stay (9). Our findings, confirming expedited discharge for laparoscopic adrenalectomy patients, align with broader surgical observations. Surgeons may decide on open adrenalectomy as the planned procedure before surgery or may convert from laparoscopic surgery to open techniques during the operation. Hou et al. noted a 4.17% conversion rate, with factors like tumor size (>7 cm), transabdominal approach, pheochromocytoma presence, and malignancy increasing conversion risk (10). Thompson et al. reported a conversion rate of 5.6% from laparoscopic to open adrenalectomy in their study of 659 patients, highlighting large tumor size and

the presence of malignant tumors as significant factors influencing the decision to convert (11). The ongoing debate about tumor size in laparoscopic adrenalectomy is complex.

Although the common guideline, supported by research from Staren and Prinz (12), Gupta et al. (13), and Ibragimovich et al. (14), suggests that laparoscopic adrenalectomy is best suited for tumors smaller than 8 cm, there are other studies by Fiori et al. (15), and Machado et al. (16) that show laparoscopy can also be safely and effectively used for significantly larger tumors. In our research, the median tumor size observed in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy was 28.5 ± 13.2 mm, whereas it was significantly larger, at 44.9 ± 16.9 mm, in those requiring conversion to open adrenalectomy. Consistent with our findings, the preoperative radiographic and pathologic sizes of the adrenal mass demonstrated significant differences, notably larger in the open adrenalectomy group than in the laparoscopic adrenalectomy group ($p=0.003$ for radiographic size, $p=0.005$ for pathologic size). On the other hand, in our study, there was no significant difference between pathologic diagnoses regarding the reason for conversion to open adrenalectomy ($p=0.856$).

One significant reason for converting from laparoscopic adrenalectomy to open adrenalectomy is encountering intraoperative complications. The most common complications in laparoscopic adrenalectomy involve vascular injuries, with occurrences of bowel, liver, spleen, pleural, and pancreatic injuries as well (17). Our investigation documented intraoperative complications in patients comprising six males and eight females. Statistical analysis revealed no significant correlation between the incidence of intraoperative complications and factors such as gender or localization.

Among the patients requiring conversion to open adrenalectomy, the predominant complications included bleeding (64.3%), insufficient exposure (28.6%), and adhesions (7.1%). Bleeding appears to be the most common reason for conversion to open surgery, and therefore, surgical experience is one of the most important reasons for conversion to open adrenalectomy. The investigation by Eto et

al. concluded that the learning curve for laparoscopic adrenalectomy levels off after the 42nd case, highlighting a reduction in operation times and blood loss, which signifies a surgeon's increased proficiency with the procedure (18). Existing literature suggests conversion rates from laparoscopic adrenalectomy to open adrenalectomy vary between 0% and 13% (19). However, our study identified a significantly higher conversion rate of 45%, which may reflect the varied experience levels of the surgeons involved. Upon closer examination of cases handled by surgeons with extensive experience in laparoscopic adrenalectomy, the conversion rate to open adrenalectomy aligns more closely with the standards reported in the literature. This alignment suggests that as surgeons surmount the learning curve, the likelihood of conversion diminishes, reinforcing the value of experience in achieving optimal surgical outcomes.

Weinandt et al. (20) have demonstrated that laparoscopic adrenalectomy can be conducted safely in patients over 75 years of age without an increase in postoperative morbidity. In our study, although the average age of patients undergoing open surgery rather than laparoscopy was higher, we contend that age should not be considered a hindrance to opting for laparoscopic procedures.

Our study further supports the significant role that minimally invasive procedures play in shortening hospital stays. Specifically, patients who underwent laparoscopic surgery had an average hospital stay of 3.4 ± 0.8 days, in stark contrast to the 6.8 ± 1.1 days observed in patients who were converted to open surgery. Notably, the increase in hospitalization duration for patients undergoing conversion to open adrenalectomy was statistically significant ($p < 0.001$).

Zhang et al. (21) observed a shorter postoperative drainage tube retention duration in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy. Consistent with these findings, our study also revealed that patients subjected to laparoscopic adrenalectomy experienced earlier removal of abdominal drains, averaging 2.1 ± 0.4 days, compared to those who underwent open adrenalectomy.

This study has several limitations. Firstly, it employs a retrospective design with a small sample size, which may limit the generalizability of the findings. Secondly, the surgical procedures were performed by various surgeons, not all of whom possessed equal experience in laparoscopic adrenalectomy. This disparity in surgical expertise precludes an effective evaluation of the learning curve required for proficiency in this procedure. Additionally, variations in postoperative management practices, such as the timing of the initiation of oral feeding, the use of drains, and the timing of discharge, were observed among surgeons. These variations indicate that the individual surgeon's approach can significantly influence the duration of hospital stay.

In conclusion, laparoscopic adrenalectomy remains a superior surgical technique for managing adrenal masses, with its success and the decision to convert to open surgery heavily influenced by surgeon experience, intraoperative complications, and patient-specific factors. Future research with more extensive, prospective studies is warranted to explore the nuances of the learning curve and further validate the benefits of laparoscopic adrenalectomy, especially in complex cases and diverse patient populations.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept: **Hakan Balbaloglu**, Design: **Hakan Balbaloglu**, **Guldeniz Karadeniz Cakmak**, Data collection or processing: **Oguzhan Deniz**, **Hatice Tekin**, Analysis or Interpretation: **Sakin Tekin**, **Guldeniz Karadeniz Cakmak**, Literature search: **Hakan Balbaloglu**, **Guldeniz Karadeniz Cakmak**, Writing: **Hakan Balbaloglu**, **Mustafa Comert**, Approval: **Mustafa Comert**.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support

This study did not receive any specific grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sector.

Ethical Approval

This study was reviewed and approved by the Ethics Committee of Zonguldak Bülent Ecevit University (protocol no: 2024/02-5).

Review Process

Extremely and externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. Bittner JG 4th, Gershuni VM, Matthews BD, Moley JF, Brunt LM. Risk factors affecting operative approach, conversion, and morbidity for adrenalectomy: a single-institution series of 402 patients. *Surg Endosc* 2013;27(7):2342-2350.
2. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992;327(14):1033.
3. Mercan S, Seven R, Ozarmagan S, Tezelman S. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy. *Surgery* 1995;118(6):1071-5.
4. Öz B, Akcan A, Emek E, Akyüz M, Sözüer E, Akyıldız H, Bayram A, Kulu R, Ok E. Laparoscopic surgery in functional and nonfunctional adrenal tumors: A single-center experience. *Asian J Surg* 2016;39(3):137-43.
5. Fiszer P, Toutouchi S, Pogorzelski R, Krajewska E, Cieśla W, Skórski M. Laparoscopic adrenalectomy--assessing the learning curve. *Pol Przegl Chir* 2012;84(6):293-7.
6. Guerrieri M, Campagnacci R, De Sanctis A, Baldarelli M, Coletta M, Perretta S. The learning curve in laparoscopic adrenalectomy. *J Endocrinol Invest* 2008;31(6):531-6.

7. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, Hope WW, Richardson W, Fanelli RD; Society of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. *Surg Endosc* 2013;27(11):3960-80.
8. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, Pelsma I, Marina L, Lorenz K, Bancos I, Arlt W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(1):G1-G42.
9. Eifenbein DM, Scarborough JE, Speicher PJ, Scheri RP. Comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy: results from American College of Surgeons-National Surgery Quality Improvement Project. *J Surg Res* 2013;184(1):216-20.
10. Hou Q, Zhang B, Luo Y, Wang P, Yang S, Shang P. Predictive Factors for Conversion from Laparoscopic Adrenalectomy to Open Surgery: A 9-Year Review of 911 Cases. *J Laparosc Adv Surg Tech A* 2023;33(1):38-43.
11. Thompson LH, Nordenström E, Almqvist M, Jacobsson H, Bergenfelz A. Risk factors for complications after adrenalectomy: results from a comprehensive national database. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402(2):315-322.
12. Staren ED, Prinz RA. Adrenalectomy in the era of laparoscopy. *Surgery* 1996;120(4):706-9; discussion 710-1.
13. Gupta PK, Natarajan B, Pallati PK, Gupta H, Sainath J, Fitzgibbons RJ Jr. Outcomes after laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc* 2011;25(3):784-94.
14. Ibragimovich KS, Bazarbaevich BU, Parpjalilovich SD. Our Experience Videoendoscopic Adrenalectomy in Patients with Benign Adrenal Tumors Large Sizes. *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2017;7(1):11-13.
15. Fiori C, Checcucci E, Amparore D, Cattaneo G, Manfredi M, Porpiglia F. Adrenal tumours: open surgery versus minimally invasive surgery. *Curr Opin Oncol* 2020;32(1):27-34.
16. Machado NO, Al Qadhi H, Al Wahaibi K, Rizvi SG. Laparoscopic Adrenalectomy for Large Adrenocortical Carcinoma. *JSLs* 2015;19(3):e2015.00036.
17. Strebel RT, Müntener M, Sulser T. Intraoperative complications of laparoscopic adrenalectomy. *World J Urol* 2008;26(6):555-60.
18. Eto M, Harano M, Koga H, Tanaka M, Naito S. Clinical outcomes and learning curve of a laparoscopic adrenalectomy in 103 consecutive cases at a single institute. *Int J Urol*. 2006 Jun;13(6):671-6.
19. Sebastian M, Rudnicki J. Recommendation for laparoscopic ultrasound guided laparoscopic left lateral transabdominal adrenalectomy. *Gland Surg* 2020;9(3):689-694.
20. Weinandt M, Gaujoux S, Khayat A, Bertherat J, Baillard C, Dousset B. Laparoscopic Adrenalectomy in Elderly Patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017;27(6):e132-e135.
21. Zhang Z, Wang L, Chen J, Li X, Liu D, Cao T, Yang X, Huang H, Wang X, Song X, Yang D, Wang J. Clinical analysis of adrenal lesions larger than 5 cm in diameter (an analysis of 251 cases). *World J Surg Oncol* 2019;17(1):220.

Manual Dexterity, Balance, and Trunk Control in Patients with Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study

Alzheimer Hastalarında El Becerisi, Denge ve Gövde Kontrolü: Kesitsel Bir Araştırma

Taskin OZKAN¹ , Nigar Esra ERKOÇ ATAUGLU² , Fatih SOKE³ , Selda KARAKOC⁴ ,
Suleyman Furkan HANGUN³ , Mustafa Ertugrul YASA³ , Cagri GULSEN⁵ ,
Hatice Ayse TOKCAER BORA² 

¹Giresun University, Vocational School of Health Services, Department of Therapy and Rehabilitation, Giresun, Türkiye

²Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri University, Gülhane Faculty of Physiotherapy and Rehabilitation, Ankara, Türkiye






⁴Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Ankara, Türkiye

⁵Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Eskişehir, Türkiye

ORCID ID: Taskin Ozkan 0000-0001-9448-0516, Nigar Esra Erkoç Ataoglu 0000-0001-5465-6089, Fatih Soke 0000-0002-8457-1198, Selda Karakoc 0000-0002-8284-0251, Suleyman Furkan Hangun 0000-0003-1270-8447, Mustafa Ertugrul Yasa 0000-0002-7796-2588, Cagri Gulsen 0000-0001-5830-438X, Hatice Ayse Tokcaer Bora 0000-0003-4363-724X

Cite this article as: Ozkan T et al. Manual dexterity, balance, and trunk control in patients with alzheimer's disease: a cross-sectional study. Med J West Black Sea. 2024;8(2):160-167.

GRAPHICAL ABSTRACT

Population	Analysis	Results
 Cross sectional study	Demographics <ul style="list-style-type: none">Age, height, weight, gender and dominant side. Parameters evaluated and their tests <ul style="list-style-type: none">Manual dexterity: Nine Hole Peg Test (NHPT).Balance: Berg Balance Scale (BBS), Four Square Step Test (FSST) and One Leg Standing Test (OLST).Trunk control: Trunk Impairment Scale.	 The dominant and nondominant NHPT times were higher in patients with AD compared to healthy older adults.
 N: 32 patients with Alzheimer's Disease (AD) and 32 healthy older adults		 Tests correlated with NHPT in patients with AD: BBS, FSST, OLST, and TIS.
 January 2023-July 2023		
CONCLUSION: Manual dexterity was affected in patients with AD compared to healthy older adults and manual dexterity was related to balance and trunk control in patients with AD.		References: <ol style="list-style-type: none">Raats J, Arntzen EC, Lamers J, Feys P, Normann B. What is the distribution of trunk impairments and its relationship with disability level in individuals with multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord 2022;57:103325.Korkmaz NC, Akman TC, Ören GK, Bir LS. Trunk control: The essence for upper limb functionality in patients with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2018;24:101-105.
Medical Journal of Western Black Sea	Taskin Ozkan, Nigar Esra Erkoç Ataoglu, Fatih Soke, Selda Karakoc, et al.	Ozkan T, et al. Manual dexterity, balance... Med J West Black Sea. 2024;8(2):160-167.

ABSTRACT

Aim: It is suggested that trunk control and balance make an important contribution to voluntary upper extremity function, including motor control and manual dexterity. The study's objectives were to assess manual dexterity in those with Alzheimer's Disease (AD) and healthy older adults, as well as to look into the relationships between manual dexterity and balance and trunk control in patients with AD.




Material and Methods: The study involved 32 patients (15 female and 17 male; age: 74.59±6.53 years) with AD and 32 healthy older adults (14 female and 18 male; age: 73.66±5.60 years) matched for gender and age. The study involved 32 patients with AD and 32 healthy older adults matched for gender and age. Manual dexterity was assessed with the Nine Hole Peg Test (NHPT); balance with The Berg Balance Scale (BBS), The Four Square Step Test (FSST) and The One Leg Standing Test (OLST); trunk control with the Trunk Impairment Scale (TIS).

Results: The dominant and nondominant NHPT times were higher in patients with AD compared to healthy older adults ($p<0.05$). The dominant and nondominant NHPT were associated with BBS, FSST, OLST, and TIS in patients with AD (r between -0.375 and -0.755; $p<0.05$ for all).

Conclusion: Manual dexterity was affected in patients with AD compared to healthy older adults and manual dexterity was related to balance and trunk control in patients with AD. In patients with AD, bilateral hand dexterity should be assessed from an early stage, and it should not be ignored that practices that improve balance and trunk control may have positive effects on hand functions during hand rehabilitation.

Keywords: Alzheimer's Disease, manual dexterity, balance, trunk control

GRAFİKSEL ÖZET

Popülasyon	Analiz	Bulgular
 <p>Kesitsel araştırma</p>	<p>Demografik bilgiler</p> <ul style="list-style-type: none"> Yaş, boy, kilo, cinsiyet ve dominant taraf 	<p>Dominant ve nondominant DDPT süreleri sağlıklı yaşlı yetişkinlere kıyasla Alzheimer hastalarında daha yüksekti.</p>
 <p>N: 32 Alzheimer hastası ve 32 sağlıklı yaşlı yetişkin</p>	<p>Değerlendirilen parametreler ve testleri</p> <ul style="list-style-type: none"> El becerisi: Dokuz Delikli Peg Testi (DDPT) Denge: Berg Denge Ölçeği (BDÖ), Dört Adım Kara Testi (DAKT) ve Tek Ayak Üzerinde Durma Testi (TADT). Gövde kontrolü: Gövde Bozukluk Ölçeği (GBÖ). 	<p>Alzheimer hastalarında DDPT ile ilişkili testler: BDÖ, DAKT, TADT ve GBÖ.</p>
 <p>Ocak 2023-Temmuz 2023</p>		
<p>SONUÇ: Alzheimer hastalarında el becerisi sağlıklı yaşlı yetişkinlere kıyasla etkilenmiştir ve Alzheimer hastalarında el becerisi denge ve gövde kontrolü ile ilişkilidir.</p>		<p>Referanslar:</p> <ol style="list-style-type: none"> Raats J, Arntzen EC, Lamers I, Feys P, Normann B. What is the distribution of trunk impairments and its relationship with disability level in individuals with multiple sclerosis? <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2022;57:103325. Korkmaz NC, Akman TC, Oren GK, Bir LS. Trunk control: The essence for upper limb functionality in patients with multiple sclerosis. <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2018;24:101-106.
<p>Batı Karadeniz Tıp Dergisi</p>	<p>Taşkın Ozkan, Nigar Esra Erkoç Ataoğlu, Fatih Soke, Selda Karakoc, ve ark.</p>	<p>Ozkan T, ve ark. Alzheimer hastalarında... <i>Med J West Black Sea</i>. 2024;8(2):160-167.</p>

ÖZ

Amaç: Gövde kontrolü ve dengenin, motor kontrol ve el becerisi dahil olmak üzere istemli üst ekstremitte işlevine önemli bir katkı sağladığı öne sürülmektedir. Çalışmanın amacı, Alzheimer hastalarında ve sağlıklı yaşlı yetişkinlerde el becerisini değerlendirmek ve Alzheimer hastalarında el becerisi ile denge ve gövde kontrolü arasındaki ilişkileri incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 32 Alzheimer hastası (15 kadın ve 17 erkek; yaş: 74,59±6,53 yıl) ve cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş 32 sağlıklı yaşlı yetişkin (14 kadın ve 18 erkek; yaş: 73,66±5,60 yıl) dahil edilmiştir. Çalışmaya 32 Alzheimer hastası ile cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş 32 sağlıklı yaşlı yetişkin katılmıştır. El becerisi Dokuz Delikli Peg Testi (DDPT) ile; denge Berg Denge Ölçeği (BDÖ), Dört Adım Kare Testi (DAKT) ve Tek Ayak Üzerinde Durma Testi (TADT) ile; gövde kontrolü Gövde Bozukluğu Ölçeği (GBÖ) ile değerlendirildi.

Bulgular: Dominant ve nondominant DDPT süreleri sağlıklı yaşlı yetişkinlere kıyasla Alzheimer hastalarında daha yüksekti ($p<0,05$). Alzheimer hastalarında dominant ve nondominant DDPT, BDÖ, DAKT, TADT ve GBÖ ile ilişkiliydi (r -0,375 ile -0,755 arasında; tümü için $p<0,05$).

Sonuç: Alzheimer hastalarında el becerisi sağlıklı yaşlı yetişkinlere kıyasla etkilenmiştir ve Alzheimer hastalarında el becerisi denge ve gövde kontrolü ile ilişkilidir. Alzheimer hastalarda bilateral el becerisi erken dönemden itibaren değerlendirilmeli, el rehabilitasyonu sırasında denge ve gövde kontrolünü geliştiren uygulamaların el fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, el becerisi, denge, gövde kontrolü

INTRODUCTION

One of the most prevalent neurodegenerative disorders, Alzheimer's Disease (AD), is the cause of more than 80% of dementia cases in older adults worldwide. It results in gradual mental, behavioral, functional and learning impairment (1). The cognitive decline that occurs prominently in patients with AD is accompanied by impairments in motor functions. As a result of these disorders, patients with AD experience inadequacies in their daily living activities and their quality of life gradually decreases (2-4).

Many studies on upper extremity performance have documented that manual dexterity declines in patients with AD (5,6). Ott et al. reported that there was a decrease in finger tapping speed with the right index finger in patients with AD compared to the healthy controls of the same age group (5). Kluger et al. reported that finger tapping speed, fine motor function, and complex motor function decreased in patients with AD. In their study, they also noted that motor impairment is a crucial factor in cognitive decline in older adults and that psychomotor/motor assessments can be used to identify individuals impacted by the early stages of AD pathology in a manner similar to standard cognitive function testing (6). Suzumura et al. indicated that there was a decrease in finger dexterity in the in patients with AD and that this was also associated with a decrease in cognitive functions (7). In another study, it was shown that the degree of cognitive impairment was associated with slowing down in fine motor skill measurement and that cognition and fine motor skills were related to activities of daily living (8). Although these results show how important it is to evaluate manual dexterity in AD, it seems that there are not enough studies on bilateral manual dexterity evaluation in patients with AD.

Ideal trunk control reduces postural instability before and during limbs movement, responds to external perturbations, affects one-leg standing, and increases the dexterity and force of the limbs (9). Trunk control has been shown to decrease in patients with AD and is associated with fear of falling, functional mobility, gait, and balance (10). Balance is a fundamental motor function needed for both dynamic and static daily tasks to be carried out safely and steadily, is impaired in patients with AD compared with healthy older adults (11). Clinical studies have shown that impaired balance becomes more common as the severity of AD increases that executive function plays an important role in balance control in patients with AD (12). In clinical practice, it is suggested that trunk control and balance make an important contribution to voluntary upper extremity function, including motor control and manual dexterity. However, it appears that the relationship between manual dexterity and trunk control and balance has not been examined in patients with AD. Because of this, authors think that manual

dexterity may be compromised in patients with AD as opposed to healthy older persons and may be linked to balance and trunk control in patients with AD. It was therefore the goal of this study to evaluate manual dexterity in patients with AD and in healthy older adults and to look into the association between manual dexterity and balance and trunk control in patients with AD. The hypotheses of the present study was manual dexterity was affected in patients with AD compared to healthy older adults, and manual dexterity was related with balance and trunk control in patients with AD.

MATERIAL and METHODS

Study Design

This cross-sectional investigation was carried out in the neurology department of the Gazi University Faculty of Medicine, between January 2023 and July 2023. The participants in this study were advised of the process and given written consent. The ethical guidelines outlined in the Helsinki Declaration were followed when conducting this investigation. Written ethical approval was obtained from Gazi University Clinical Research Ethics Committee on 16.05.2022. (Decision Number: 352). Written consent was obtained from all patients who volunteered to participate in the study.

Participants

The study comprised 35 patients with AD who had been given a neurologist's diagnosis as well as 35 healthy older adults of the same gender and age. These were the inclusion criteria for patients with AD: having a diagnosis of AD based on the ARDRA/NINCDS diagnostic criteria by a neurologist, scoring a minimum of 10 on the Mini Mental State Examination (MMSE), possessing a 0,5-2 clinical dementia assessment scale score (mild to moderate dementia), and having an independent walking ability with or without an assistive device (13, 14). Having a history of any other neurological conditions, as well as having an orthopedic, rheumatic, or other vestibular ailment that could impair balance and manual dexterity, were the exclusion criteria for patients with AD. Having an MMSE score of more than 24 was the admission criterion for healthy individuals, while the exclusion criteria were as follows: having any neurological condition, or having a vestibular, rheumatic, or orthopaedic condition that could impair balance and manual dexterity.

Procedure

The demographic and clinical traits of both patients with AD and healthy older adults were noted. The same assessor conducted each assessment in a distraction-free, calm setting, and the outcome measurements were taken in the same order. Every participant received a two-minute rest break during the assessments.

Outcome Measures

The Nine Hole Peg Test (NHPT), a reliable and valid test, was used to evaluate manual dexterity. During the test, participants use only one hand to pick up nine pegs one by one and insert them into the holes as quickly as possible. Then participants place the pegs back into the container, one by one, as quickly as possible. The completion time of the test is recorded using a stopwatch. The NHPT is performed three times for each hand and lower time indicates better manual dexterity (15, 16).

The Berg Balance Scale (BBS) is designed to evaluate functional balance. The balance levels of individuals is assessed using 14 functional activities. In the test, each item is scored between 0 (inability to perform the activity) and 4 (independent performance of the activity) according to the performance of the participants. The total score ranges from 0-56, with higher scores referring better balance function (17).

The Four Square Step Test (FSST) evaluates dynamic balance. In the test, 4 squares are formed by placing 2 canes on a flat surface. All squares are numbered. The participant is asked to step on the floor as fast as possible with both feet in each square in a certain number order. The test completion time is recorded and lower time indicates better dynamic balance ability (18).

The One Leg Standing Test (OLST) is used to assess static balance. The test is performed by crossing the hands on the chest with the eyes open and asking the participant to lift one foot and stand on the limb on the floor without touching the floor. The test starts with the individual lifting his/her foot and ends when the foot in the air touches the floor, touches the other leg or when the individual's arms are separated from the trunk. It is expected to maintain the position for 30 seconds. The test time is recorded. Longer test time indicates better balance (19).

The Trunk Impairment Scale (TIS) used for the assessment of trunk control, which consists of 3 subscales evaluating the trunk. These include trunk coordination, dynamic sitting balance, and static sitting balance. The subscales have respective maximum scores of 7, 10, and 6. The total score goes from 0 to 23. Higher scores indicate better trunk control (20).

Statistical Analysis

To determine the necessary sample size for the investigation, authors utilized the G*Power software program (21). As a result of the calculation made using research data which the total number of samples is 32, for the correlation analysis, the research's correlation value was determined to be -0.669, and its power ($1-\beta$) was assessed to be 0.99 with a 5% margin of error ($\alpha=0.05$). The statistical software packa-

ge Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 22 was used to perform the statistical analysis of the data. Utilizing the Shapiro-Wilk test, data normalcy was examined. Normally distributed data are represented by the mean and standard deviation, while non-normally distributed data are represented by the median (IQR25-75). The gender and dominant side variables are shown as percentages (%) and frequencies. The differences between the groups in terms of gender and dominant side were assessed with Pearson Chi-square test. The Independent Samples T-Test was used to examine intergroup differences. Using a Spearman and Pearson correlation analysis, the relationship between the variables in patients with AD was ascertained. Alpha was set at <0.05 for statistical significance. Correlation analysis results were categorized as follows: 0.81-1.00 (very good correlation), 0.61-0.80 (good correlation), 0.41-0.60 (moderate correlation), 0.21-0.40 (fair correlation), and 0.00-0.20 (poor correlation).

RESULTS

For the study, 35 patients with AD and 35 healthy older underwent screening. Three individuals in each group did not fit the requirements for inclusion. As a result, with 32 patients with AD and 32 healthy older adults, the study was finished.

Table 1 provides information on the participants' demographics and illness characteristics. There were no significant differences between the groups in terms of age, weight, height, body mass index, gender and dominant side ($p>0.05$, Table 1). The MMSE scores of patients with AD and healthy older adults differed significantly ($p<0.05$, Table 1).

The dominant and nondominant NHPT results of patients with AD were 32.91 ± 7.62 and 33.83 ± 7.33 seconds, respectively. The dominant and nondominant NHPT results of healthy controls were 25.81 ± 5.02 and 26.44 ± 4.81 seconds, respectively. The findings of the dominant and nondominant NHPT in patients with AD and in healthy controls were compared, and the results indicated a substantial difference ($p<0.05$, Figure 1).

When manual dexterity and balance were examined, it was found that in patients with AD, dominant and nondominant NHPT were negatively correlated with BBS between moderate and good levels, positively and moderately correlated with FSST, negatively correlated with OLST between moderate and good levels (r between -0.511 and -0.669; $p<0.05$ for all).

When manual dexterity and trunk control were examined, it was found that dominant and nondominant NHPT were correlated with all subparameters and total point of TIS between fair and good levels in patients with AD (r between -0.375 and -0.755; $p<0.05$ for all, Table 2).

Table 1: The groups' clinical and demographic characteristics.

Characteristics		Patients with Alzheimer's Disease (n=32)	Healthy Controls (n=32)	p
Age, years, $\bar{X}\pm S$		74.59±6.53	73.66±5.60	0.540 ^a
Height cm, $\bar{X}\pm S$		166.88±10.86	169.13±9.14	0.373 ^a
Weight kg, $\bar{X}\pm S$		74.66±11.21	72.56±9.33	0.420 ^a
BMI, kg/m ² , $\bar{X}\pm S$		26.82±3.32	25.43±3.13	0.089 ^a
MMSE, point, $\bar{X}\pm S$		19.84±3.28	27.41±1.58	<0.001 ^a
Gender, n (%)	Female	15 (46.9)	14 (43.7)	0.802 ^b
	Male	17 (53.1)	18 (56.3)	
Dominant side, n (%)	Right	31 (96.9)	32 (100)	0.313 ^b
	Left	1 (3.1)	0 (0)	
Duration of illness, years, $\bar{X}\pm S$		4.57±2.34	NA	NA

p<0.05; **cm**: centimeter; **kg**: kilogram; **m**: metre; **MMSE**: Mini Mental State Examination; **BMI**: Body Mass Index; **NA**: Not applicable, **a**: Independent Samples T-Test; **b**: Chi-Square Test; **SD**: Standard deviation; **X**: Mean

Table 2: The relationship between manual dexterity, balance, and trunk control in patients with Alzheimer's Disease.

Variables	NHPT					
	Dominant		Nondominant			
	r	p	r	p		
BBS, score, $\bar{X}\pm S$	51.19±3.37	-0.669	<0.001 ^a	-0.581	<0.001 ^a	
FSST, second, $\bar{X}\pm S$	13.57±3.78	0.559	<0.001 ^a	0.527	0.002 ^a	
OLST, second, $\bar{X}\pm S$	5.23±3.15	-0.511	0.003 ^a	-0.629	<0.001 ^a	
TIS, score	Static seating balance, Median (IQR25-75)	8.00 (7.00-10.00)	-0.595	0.001 ^b	-0.487	0.005 ^b
	Dynamic seating balance, Median (IQR25-75)	6.00 (5.00-7.00)	0.630	<0.001 ^b	0.606	<0.001 ^b
	Coordination, $\bar{X}\pm S$	4.41±1.48	-0.375	0.035 ^a	-0.398	0.024 ^a
	Total, $\bar{X}\pm S$	18.44±3.05	-0.755	<0.001 ^a	-0.716	<0.001 ^a

p<0.05; a: Pearson Correlation Analysis; b: Spearman Correlation Analysis; r: Correlation coefficient; **NHPT**: Nine Hole Peg Test; **BSS**: Berg Balance Scale; **OLST**: One Leg Stance Test; **FSST**: Four Square Step Test; **TIS**: Trunk Impairment Scale; **IQR**: Inter quartile range; **SD**: Standard deviation; **X**: Mean

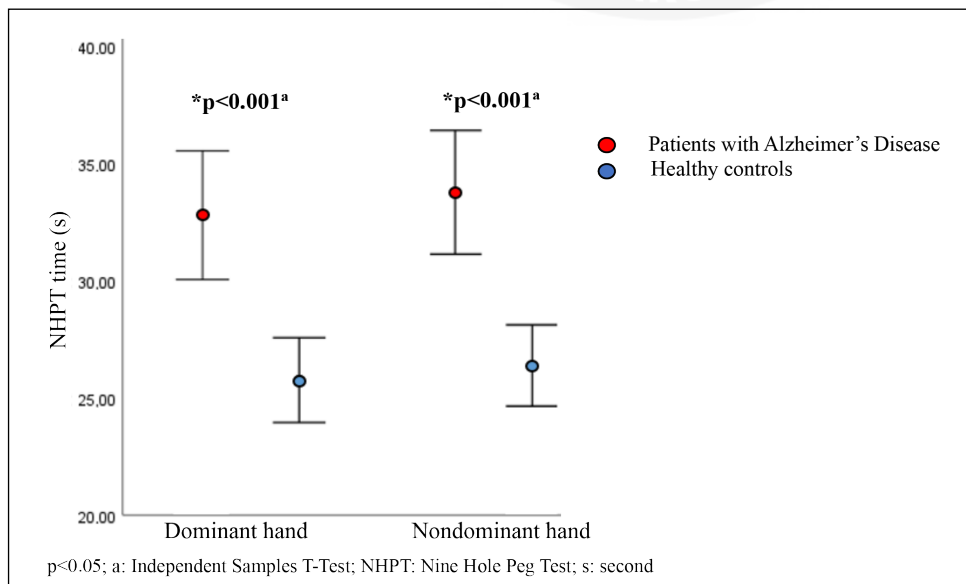


Figure 1: Comparison of the dominant and nondominant manual dexterity of the groups.

DISCUSSION

The goal of this study was to compare the manual dexterity of patients with AD and healthy older adults, and look into the relationship between manual dexterity and balance and trunk control in patients with AD. Our findings indicate that manual dexterity was impacted in patients with AD when compared to healthy older adults, and that manual dexterity was linked to balance and trunk control in patients with AD. This is the first study that, as far as authors know, demonstrates the relationship between balance, manual dexterity, and trunk control in patients with AD.

In previous studies in which upper extremity function, manual-finger dexterity and speed were investigated in patients with AD, it was shown that these parameters were affected compared to healthy older adults (5-8). Regarding the severity of AD, it has been shown that decreased dexterity and movement speed in the dominant hand occur as the disease progresses (22-24). Hebert et al. found that upper extremity performance was associated with and functional impairment in patients with AD, and stated that motor performance contributed to functional impairments independently of cognitive impairment (25). Similarly, in the present study, it was shown that dominant and nondominant NHPT durations were higher in patients with AD compared to healthy individuals. These results suggest that bilateral manual dexterity is affected in patients with AD. Because of this, bilateral hand functions should be evaluated in patients with AD from an early stage and practices to improve manual dexterity should be included in rehabilitation protocols.

Alzheimer's Disease is an important neurodegenerative disease that affects the daily life activities of the individual due to its negative effects on motor function (26). Therefore, determining the factors that negatively affect hand functions is an important issue for rehabilitation applications. In this study, balance and trunk control were shown to be related to upper extremity performance in patients with AD. Previous studies have shown that balance and trunk control are related to upper limb function and/or manual dexterity in the elderly, Parkinson's disease patients, multiple sclerosis patients, stroke patients, healthy individuals and children (27-34).

Kalkan et al. evaluated manual dexterity bilaterally with the NHPT and postural control with the Limit of Stability Test using a computerised balance measurement device in patients with Parkinson's disease over 65 years of age and stated that manual dexterity was related to postural control (27). In their study, Söke et al. evaluated manual dexterity with NHPT and postural control with BSS in elderly individuals aged 65 years and older and reported that manual dexterity was related to postural control (28). These studies are pertinent to our findings because they shed light on the relationship between manual dexterity and upper extremity

function with balance. Proximal stability contributes to the mobility of distal segments and limb functionality. In relation to this, postural adjustments provide proximal stability for distal mobility (10, 27). Therefore, we think that postural control disorders may also affect manual dexterity by decreasing proximal stability in patients with AD.

Studies evaluating trunk control and dexterity have shown that trunk control is associated with dexterity, which is consistent with the results of our study. Korkmaz et al. showed that decreased upper extremity and hand function was associated with trunk control in patients with Multiple Sclerosis (29). Ozkul et al. stated that upper extremity function was related to core stability in patients with Multiple Sclerosis (30). Wee et al. showed that external trunk support application increased function of upper extremity in chronic stroke patients. These results suggest that stabilising or physically restricting the trunk improves upper limb function (31). Fujita et al. evaluated the trunk muscles responsible for postural stability and showed that stroke patients with weak trunk muscles were more dependent on activities of daily living requiring upper extremity function such as dressing, toilet use and transfer activities than stroke patients without weak trunk muscles (32). Miyake et al. stated that trunk stability provides shoulder movement in healthy individuals, and shoulder stability improves elbow, wrist and finger movements (33). Lehman et al. stated that in healthy individuals, the transversus abdominus and multifidus muscles contract 50 msec before shoulder movements to provide trunk stabilisation (34). These studies are pertinent to our findings because they shed light on the relationship between dexterity and upper extremity function with trunk control. In order to perform upper limb functions like reaching, gripping, and moving items, the shoulder girdle must be dynamically stable over a stationary trunk and the head and arms must move independently of the shoulders. The trunk is thought to play a complementary role in postural stabilisation by supporting the control of the extremities during task performance, and a stable trunk provides a solid foundation for the moment produced by the limbs (35-38). All these relationships and the results of our study suggest that static, dynamic and functional balance and trunk control are obvious prerequisites for better manual dexterity in patients with AD, as shown in healthy individuals and other disease groups.

This study has several limitations. First off, the study only covered mildly affected patients with AD, so its findings cannot be generalized to all AD. Our study's second limitation is that it solely assessed manual dexterity; the functions of the upper extremities were not specifically investigated. The third limitation of our study is that conditions such as stroke, trauma, blood pressure and diabetes that may affect neurologic evaluations were not evaluated and were not included in the exclusion criteria (39).

In conclusion, this study demonstrated that manual dexterity was affected in patients with AD compared to healthy older adults and manual dexterity was related to balance and trunk control in patients with AD. For this reason, dominant and nondominant hand functions should be evaluated in patients with AD from an early stage, practices to improve manual dexterity should be included in rehabilitation protocols and it should not be ignored that practices that improve balance and trunk control may have positive effects on hand functions.

Acknowledgment

The authors express their gratitude to everyone who took part in the research.

Author Contributions

Concept: **Taskin Ozkan, Nigar Esra Erkoc Ataoglu, Fatih Soke, Hatice Ayse Tokcaer Bora**, Design: **Taskin Ozkan, Nigar Esra Erkoc Ataoglu, Fatih Soke, Hatice Ayse Tokcaer Bora**, Data Collection or Processing: **Taskin Ozkan, Nigar Esra Erkoc Ataoglu, Fatih Soke, Mustafa Ertugrul Yasa**, Analysis or Interpretation: **Taskin Ozkan, Fatih Soke, Selda Karakoc, Suleyman Furkan Hangun, Cagri Gulsen**, Literature search: **Taskin Ozkan, Nigar Esra Erkoc Ataoglu, Fatih Soke, Selda Karakoc, Suleyman Furkan Hangun, Mustafa Ertugrul Yasa, Cagri Gulsen, Hatice Ayse Tokcaer Bora**, Writing: **Taskin Ozkan, Nigar Esra Erkoc Ataoglu, Fatih Soke, Selda Karakoc, Mustafa Ertugrul Yasa, Cagri Gulsen, Hatice Ayse Tokcaer Bora**.

Conflicts of Interest

There were no disclosed conflicts of interest by the authors.

Financial Support

The study's support was provided without any financing.

Ethical Approval

Written ethical approval was obtained from Gazi University Clinical Research Ethics Committee on 16.05.2022. (Decision Number: 352). Written consent was obtained from all patients who volunteered to participate in the study.

Review Process

Extremely and externally peer-reviewed.

REFERENCES

- Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology* 2014;76:27-50.
- Zucchella C, Bartolo M, Bernini S, Picascia M, Sinforiani E. Quality of life in Alzheimer disease: a comparison of patients' and caregivers' points of view. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2015;29:50-54.
- Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Neuropathologic correlates of activities of daily living in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:56-59.
- Karagülmez AT, Külünkoğlu B. Yaşlı Bireylerde Düşük Yürüme Hızı ve Düşme Riski Faktörleri Arasındaki İlişki: Sistematik Derleme. *Med. J. West. Black Sea* 2023;7(3):350-363.
- Ott BR, Ellias SA, Lannon MC. Quantitative assessment of movement in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995;8:71-75.
- Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J, Ferris SH, George AE, Franssen E, Reisberg B. Patterns of motor impairment in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer Disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997;52:28-39.
- Suzumura S, Osawa A, Nagahama T, Kondo I, Sano Y, Kandori A. Assessment of finger motor skills in individuals with mild cognitive impairment and patients with Alzheimer's disease: Relationship between finger-to-thumb tapping and cognitive function. *JJCRS* 2016;7:19-28.
- de Paula JJ, Albuquerque MR, Lage GM, Bicalho MA, Romano-Silva MA, Malloy-Diniz LF. Impairment of fine motor dexterity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia: association with activities of daily living. *Braz J Psychiat* 2016;38:235-8.
- Raats J, Arntzen EC, Lamers I, Feys P, Normann B. What is the distribution of trunk impairments and its relationship with disability level in individuals with multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2022;57:103325.
- Ozkan T, Ataoglu NEE, Soke F, Karakoc S, Bora HAT. Investigation of the relationship between trunk control and balance, gait, functional mobility, and fear of falling in people with Alzheimer's disease. *Ir J Med Sci* 2023;192:2401-2408.
- Petersson AF, Engardt M, Wahlund L-O. Activity level and balance in subjects with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:213-216.
- Tangen GG, Engedal K, Bergland A, Moger TA, Mengshoel AM. Relationships between balance and cognition in patients with subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. *Phys Ther* 2014;94:1123-1134.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult norms for the nine hole peg test of finger dexterity. *OTJR* 1985;5:24-38.
- Earhart GM, Cavanaugh JT, Ellis T, Ford MP, Foreman KB, Dibble L. The 9-hole PEG test of upper extremity function: average values, test-retest reliability, and factors contributing to performance in people with Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther* 2011;35:157-163.
- Telenius EW, Engedal K, Bergland A. Inter-rater reliability of the Berg Balance Scale, 30 s chair stand test and 6 m walking test, and construct validity of the Berg Balance Scale in nursing home residents with mild-to-moderate dementia. *BMJ Open* 2015;5:e008321.
- Dite W, Temple VA. A clinical test of stepping and change of direction to identify multiple falling older adults. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1566-1571.

19. Suttanon P, Hill KD, Dodd KJ, Said CM. Retest reliability of balance and mobility measurements in people with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2011;23:1152-1159.
20. Verheyden G, Vereeck L, Truijien S, Troch M, Herregodts I, Lafosse C, Nieuwboer A. Trunk performance after stroke and the relationship with balance, gait and functional ability. *Clin Rehabil* 2006;20:451-458.
21. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175-191.
22. Sakamoto M, Kikuchi E, Shigeta M. Relationship between hand dexterity and severity of dementia in alzheimer's disease: changes in handedness superiority in the course of progression. *JJRM* 2007:391-397.
23. Sakamoto M, Kikuchi E, Shigeta M. The levels of recognition and hand functions of patients with Alzheimer's disease: a pilot study based on the simple test for evaluating hand function. *Nihon Ronen Igakkai zasshi Japanese Journal of Geriatrics* 2006;43:616-621.
24. Yamada T, Yamada K, Yamaguchi M. Study on healthy elderly people and elderly people with alzheimer's dementia by using subtest on simple test for evaluation hand function. *Health Care* 2003;45:921-927.
25. Hebert LE, Bienias JL, McCann JJ, Scherr PA, Wilson RS, Evans DA. Upper and lower extremity motor performance and functional impairment in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimer's Dis* 2010;25:425-431.
26. Scherder E, Dekker W, Eggermont L. Higher-level hand motor function in aging and (preclinical) dementia: its relationship with (instrumental) activities of daily life—a mini-review. *Gerontology* 2008;54:333-341.
27. Kalkan AC, Kahraman T, Ugut BO, Colakoglu BD, Genc A. A comparison of the relationship between manual dexterity and postural control in young and older individuals with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2020;75:89-93.
28. Söke F, Karaali HK, Ilgin D, Yüksel E, Özcan Ö, Arslan T. Relationship between postural control and hand function in the subjects aged 65 years and over. *Turk J Physiother Rehabil* 2018;29:33-38.
29. Korkmaz NC, Akman TC, Oren GK, Bir LS. Trunk control: The essence for upper limb functionality in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;24:101-106.
30. Özkul Ç, Gündüz AG, Esmer M, Yıldırım MŞ, Eldemir K, Irkeç C. Mutual relationship between upper extremity function and core muscle endurance in patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Health Sci* 2021;11:42-46.
31. Wee SK, Hughes A-M, Warner MB, et al. Effect of trunk support on upper extremity function in people with chronic stroke and people who are healthy. *Phys Ther* 2015;95:1163-1171.
32. Fujita T, Sato A, Togashi Y, Kasahara R, Ohashi T, Yamamoto Y. Contribution of abdominal muscle strength to various activities of daily living of stroke patients with mild paralysis. *J Phys Ther Sci* 2015;27:815-818.
33. Miyake Y, Kobayashi R, Kelepecz D, Nakajima M. Core exercises elevate trunk stability to facilitate skilled motor behavior of the upper extremities. *J Bodyw Mov Ther* 2013;17:259-265.
34. Lehman GJ, Story S, Mabee R. Influence of static lumbar flexion on the trunk muscles' response to sudden arm movements. *Chiropractic & Osteopathy* 2005;13:1-5.
35. Rosenblum S, Josman N. The relationship between postural control and fine manual dexterity. *Phys Occup Ther Pediatr* 2003;23:47-60.
36. Kibler WB, Press J, Sciascia A. The role of core stability in athletic function. *Sports Med* 2006;36:189-198.
37. Davies PM. *Steps to Follow: The Comprehensive Treatment of Patients with Hemiplegia*. 2nd ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Science & Business Media, 2000.
38. Gillen G, Boiangiu C, Neuman M, Reinstein R, Schaap Y. Trunk posture affects upper extremity function of adults. *Percept Mot Skills* 2007;104:371-80.
39. Tekin E, Küçük A, Kabay SC. Evaluation of Early diagnosis via some blood parameters in alzheimer type dementia and type 2 diabetes mellitus patients. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 2023;7:206-213.

Radioprotective Effects of *Annona Muricata* Leaf Extract in the Spinal Cord

Annona Muricata Yaprak Ekstratının Spinal Korddaki Radyoprotektif Etkileri ve Histopatolojik Sonuçları

Özlem ELMAS¹ , Havva Hande KESER ŞAHİN² , Emrah KESKİN³ , Özlem APSAR BAŞARAN¹ 

¹Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Zonguldak, Türkiye

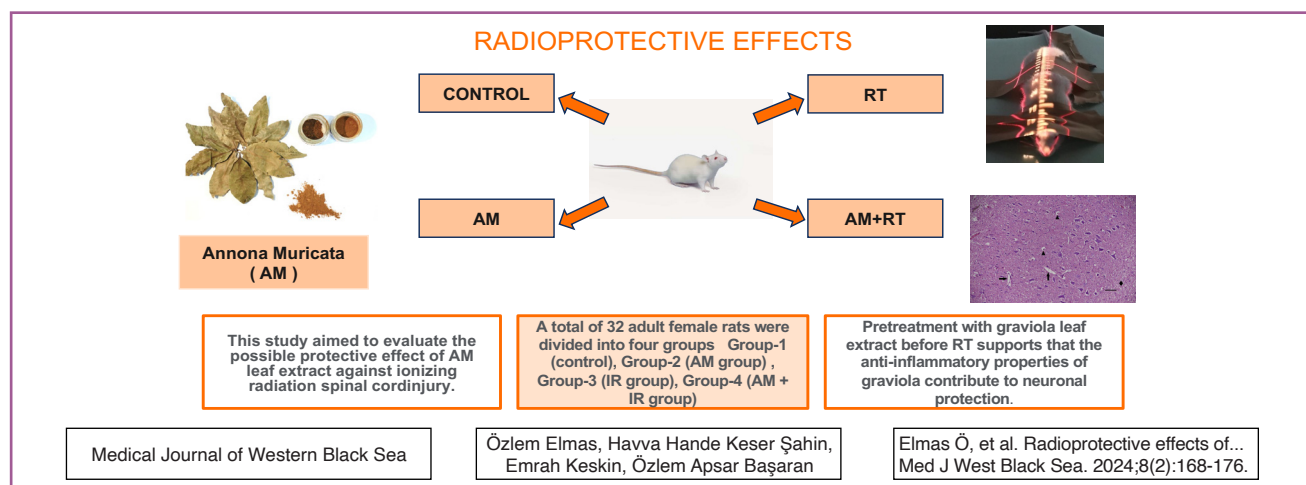
²Hitit University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Çorum, Türkiye

³Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Özlem Elmas 0000-0001-8039-9610, Havva Hande Keser Şahin 0000-0003-1827-1039, Emrah Keskin 0000-0001-5326-741X, Özlem Apsar Başaran 0009-0006-5767-1456

Cite this article as: Elmas Ö et al. Radioprotective effects of *annona muricata* leaf extract in the spinal cord. Med J West Black Sea. 2024;8(2):168-176.

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Aim: The spinal cord is often involved in radiotherapy to treat malignancies and is considered as one of the most critical dose-limiting organs. Histopathological changes of radiation-induced spinal cord injury include gliosis, demyelination, and necrosis in the white matter, as well as vascular changes in both white and gray matter. *Annona muricata* (AM), popularly known as "graviola", is a plant that grows in countries with tropical climates (South America, West Africa, Southeast Asia) and is used as an antioxidant, anticancer, analgesic and antispasmodic. Its leaves, roots, bark, seeds and fruits are used in various ways in traditional and alternative medicine by the local people. In our study, graviola leaves obtained from the South American local people were used. This study aimed to evaluate the possible protective effect of AM leaf extract against ionizing radiation spinal cord injury.

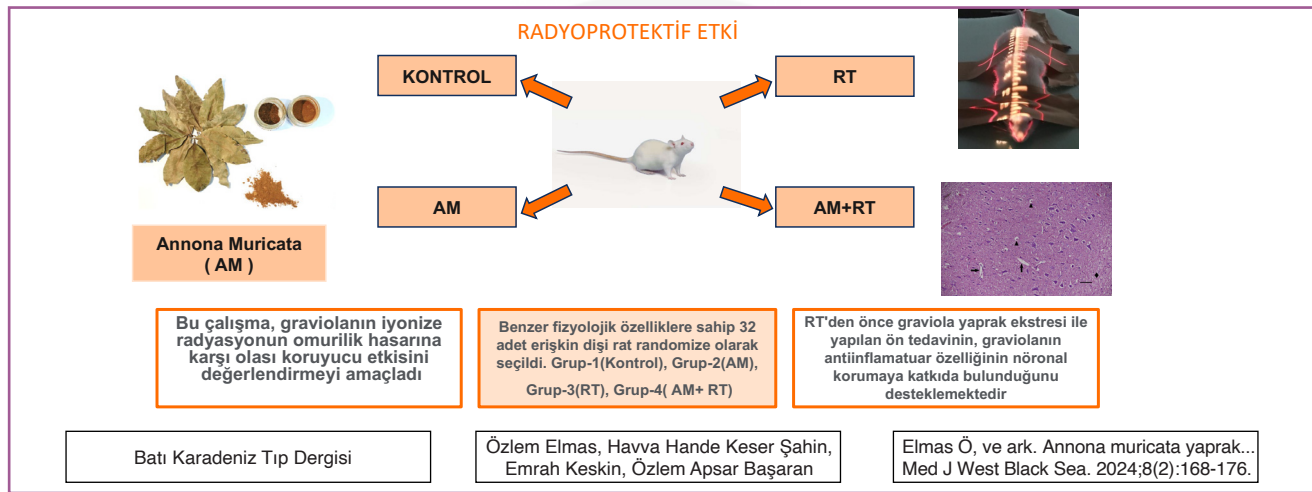
Material and Methods: A total of 32 adult female Wistar Albino rats were divided into four groups (a control and three intervention groups): Group-1 (control), Group-2 (AM group), Group-3 (IR group) Group-4(AM+IRgroup). After the sacrificing, spinal cords were dissected out, embedded in paraffin, and stained with Hematoxylin-Eosin, and 11 parameters were microscopically examined and scored. All analyses were performed on Statistical Package for the Social Sciences v21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). $P < 0.05$ values were accepted as statistically significant results.

Results: AM administration prior to irradiation (IR) lowered the histopathological scores for all parameters that were verified in the IR group at most severe levels: inflammatory cells infiltration, edema, neuron swelling, gliocytes hyperplasia, spinal cord cavitation (loosened tissue structure), pyknotic nuclei, vacuolar denaturation, and loss of Nissl substance. Necrosis was present in IR group and was higher compared to Control and AM treated groups. We noticed that necrosis was present in the AM group too and was higher compared to the control.

Conclusion: The data of our study suggest that pretreatment with 300 mg/kg of AM leaf extract prior to IR reduce inflammatory cells infiltration, edema, and neuron swelling. 300 mg/kg was given as in the study 'The neuroprotective and anti-inflammatory effects of *Annona muricata* (Graviola) on radiation-induced rat sciatic nerve injury'. This supports the fact that AM-proposed anti-inflammatory property may contribute to neuroprotection. Similarly, AM was documented to have efficient protection on neural cells from apoptosis or necrosis.

Keywords: *Annona muricata*, spinal cord, irradiation, radioprotective

GRAFİKSEL ÖZET



ÖZ

Amaç: Radyoterapi (RT), primer ve metastatik tümörler için önemli bir kanser tedavisidir. Çok sayıda çalışma, DNA'nın, l ipitlerin ve proteinlerin, iyonize radyasyon (IR) tarafından indüklenen serbest radikaller tarafından saldırıya uğradığını ve dolayısıyla ciddi hücre hasarına yol açtığını göstermiştir. Yaygın olarak "graviola" olarak bilinen *Annona muricata* (AM) bitkisi tropik iklimde sahip ülkelerde (Güney Amerika, Batı Afrika, Güneydoğu Asya) yetişmekte olup antioksidan, antikanser, analjezik ve antispazmodik ajan olarak kullanılmaktadır. Yerel halk tarafından geleneksel ve alternatif tıp amaçlı yaprakları, kökü, kabuğu, tohumları ve meyvesi çok çeşitli formlarda kullanılmaktadır. Çalışmamızda graviola yaprakları kullanılmış olup, Güney Amerika'nın yerel halkından temin edilmiştir. Bu çalışma, graviolanın iyonize radyasyonun omurilik hasarına karşı olası koruyucu etkisini değerlendirmeyi amaçladı.

Gereç ve Yöntemler: Benzer fizyolojik özelliklere sahip 32 adet erişkin dişi (250±50gr) Wistar Albino rat randomize olarak seçildi. Ratlar Grup 1 (n=8) (kontrol grubu), Grup 2 (n=8) (Graviola grubu), Grup 3 (n=8) (RT grubu), Grup 4 (n=8) (Graviola+ RT grubu) şeklinde gruplandı. Öz, etanol bazlı filtrasyon yoluyla Graviola bitkisinin kurutulmuş yapraklarından elde edildi. Oluşan öz, ratlara aktif bir bileşen olarak uygulandı. Prone pozisyonda sabitlenmiş ratların spinal korduna toplam 20Gy (1GY/dk) dozda tek bir fraksiyon halinde uygulandı. Tüm analizler SPSS ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilecek olup, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilecektir.

Bulgular: Dört ayrı grupta inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem, nöron şişmesi, gliosit hiperplazisi, nekroz, spinal kord kavitasyonu, Nissl cisimcik kaybı, çekirdek çevresinde kavitasyon, piknotik çekirdek gibi parametreler incelendi. İstatistiksel analiz dört grup arasında yukarıdaki parametreler değerlendirilerek yapılmıştır. Doku ve hücrelerin histomorfolojik bulguları skorlandı. Her kriter 0 ile 3 arasında puanlandı. (0=normal, 1=Hafif, 2=orta ve 3=ağır).

Sonuç: Ratların RT'den önce graviola ile tedavisinin, kontrol grubuna kıyasla omurilikte nekrotik hasarları önlediğini göstermiştir. RT'den önce graviola yaprak ekstresi ile yapılan ön tedavinin, graviolanın antiinflamatuvar özelliğinin nöronal korumaya katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: *Annona muricata*, spinal kord, iyonize radyasyon, radyoprotektif

INTRODUCTION

Radiation therapy (RT) is an important cancer treatment for primary and metastatic tumors. Approximately 50% of cancer patients would benefit from RT to cure localized disease and control incurable cancer diseases (1, 2). The central nervous system (CNS) is one of the main dose-limiting tissues in RT (3). The spinal cord is often involved in RT to treat malignancies involving the neck, thorax, abdomen, and pelvis, as well as head, neck, and lung neoplasms. In addition, metastatic spinal disease requiring RT treatment occurs in 40% of all cancer patients; thus, the spinal cord is considered as one of the most critical dose-limiting organs (4). The first cases of radio damage in the brain and spinal cord were reported by Fisher and Holfelderin 1930 (5). Based on clinical experience for many decades, provided the spinal cord dose is not exceeded, the risk of permanent damage is known to be very low, estimated from 0.03% to 0.2% (6). Clinical manifestations of radiation-induced CNS damage develop after a period from several months to years including focal cerebral necrosis, neurocognitive deficits, and less frequently cerebrovascular disease, myelopathy, or secondary neoplasms (7). Little evidence of damage was reported at the histological level; however, an increase in neurological signs is often observed after CNS irradiation (IR). Histopathological changes of radiation-induced spinal cord injury include gliosis, demyelination, and necrosis in the white matter, as well as vascular changes in both white and gray matter (7, 8). *Annona muricata* (AM), generally known as Graviola, is a member of the Annonaceae family and is widely distributed throughout tropical and subtropical parts of the world, which was used as traditional medicine for various diseases, such as arthritis, diarrhea, neuralgia, and parasitic infections (9). All aerial parts of AM are used in traditional medicine practices; however, the leaf is widely used in current commercially available products (10). AM is used in folk medicine as sedative, anxiolytic and anti convulsant (11,12). In addition to CNS depressant activity, studies in literature confirmed the neurodegenerative effects of this plant on the nervous system that causes neurotoxicity (10, 13). Previous studies also revealed that AM leaf extract has radioprotective effect against gamma-IR (14). However, the radioprotective potential of AM in radiation-induced spinal cord injury has not been sufficiently analyzed and understood. Therefore, this study aimed to evaluate the possible protective effect of AM leaf extract against ionizing radiation spinal cord injury. To the best of our knowledge, this is the first study to analyze the possible radioprotective effects of AM leaf extract in the spinal cord.

MATERIAL and METHODS

Animals

The current experimental study was conducted in Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine Experimental Animal Research Unit. Female Wistar Albino rats weighing 250 ± 50 gr with similar physiological characteristics were used in this study. Animals were initially randomized into four groups, one control and three experimental groups. Throughout the experimental period, all animals were fed daily with drinking water and pellet feeds containing 21% crude protein under optimum laboratory conditions ($22 \pm 1^\circ\text{C}$, 12hours light/dark cycle).

All experimental protocols involving animals were approved by Zonguldak Bulent Ecevit Ethics Committee.

IR Procedure

During IR, animals were immobilized using an intraperitoneal anesthesia (90mg/kg of ketamin [Ketalar-Eczacıbaşı/Türkiye] and 10 mg/kg of xylazine [Rompun Bayer/Türkiye]). Complete spinal cord IR procedures were carried out in the Radiation Oncology Department of Zonguldak Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine. Subsequently, the required dose of IR to create measurable radiation damage was calculated (16 Rats [~ 250 gr]-300 mg/kg—seven days- >16 rats \times 60mg \times 7 days = 6720 mg). Radiation was delivered in a single fraction using a linear accelerator device to a total dose of 20 Gy, (1 GY/min) to the spinal cord, fixed in a supine position.

Preparation of AM Extract

The extract obtained from dried leaves of the AM plant by ethanol-based filtration was administered to the rats as an active ingredient.

Experimental Design

A total of 32 adult female Wistar Albino rats were divided into four groups: Group-1 (n = 8) (control group) received 0.01 mL/kg of physiologic serum (saline) by oral gavage once a day for seven days, Group-2 (n = 8) (AM group) received 300 mg/kg of AM leaf extract in 0.01 mL/kg of physiologic serum by oral gavage once a day for seven days, Group-3 (n = 8) (IR group) received 0.01 mL/kg of physiologic serum (saline) by oral gavage once a day for seven days and a single dose of spinal cord radiation (20 Gy) an hour after the last gavage, and Group-4 (n = 8) (AM + IR group) received 300 mg/kg of AM leaf extract in 0.01 mL/kg of physiologic serum by oral gavage once a day for seven days and spinal cord radiation (20 Gy) an hour after the last gavage.

Animals were sacrificed 96 hours after the last treatment, under anesthesia with intraperitoneal 90 mg/kg ketamine (Ketalar-Eczacıbaşı, Turkey). Tissues from all animals were

collected and stored at -80°C until the analytical assays were performed.

Histopathological Evaluation

After the sacrificing, spinal cord was dissected out and divided into smaller segments of approximately 1 cm and fixed in 4% paraformaldehyde at room temperature. Formalin-fixed spinal cord tissue samples were routinely processed using automated tissue processing Equipment (Leica ASP300S, Wetzlar, Germany). Then, embedded in paraffin and sectioned to a $4\text{-}\mu\text{m}$ thickness transversely at midplane by using a Leica RM2255 rotary microtome (Wetzlar, Germany). Tissue sections were stained with Hematoxylin-Eosin (HE) and examined microscopically. All sections were examined similarly for all samples. All study materials were observed, and digital micrographs were captured using a Nikon Eclipse Ni-U microscope equipped with a Nikon Digital DS-Ri2 camera and related software (Nikon, Tokyo, Japan).

In four separate groups, nine parameters were examined for inflammatory cells infiltration, edema, neuron swelling, gliocytes hyperplasia, necrosis, spinal cord cavitation, Nissl body loss, cavitation around the nucleus, pyknotic nuclei, and edema.

Statistical analysis was performed by evaluating the above parameters among the four groups. Histomorphological findings of tissues and cells were scored. Each criterion was scored from 0 to 3 (0 = normal, 1 = Light, 2 = medium, and 3 = heavy). The following findings are listed in the histopathological scoring table in 'Table 1'.

Inflammatory cells IR Group: (75.0) Medium, AM+IR Group: (75.0) Medium, AM Group: (75.0) Light, Gliocytes hyperplasia IR Group: (87.5) Heavy, AM+IR Group: (75.0) Medium, AM Group: (75.0) Light, Neuron swelling IR Group: (87.5) Heavy, AM+IR Group: (75.0) Medium, AM Group: (87.5) Light, Spinal cord cavitation IR Group: (100.0) Heavy, AM+IR Group: (75.0) Medium, AM Group: (87.5) Light, Nissl body loss IR Group: (87.5) Heavy, AM+IR Group: (87.5) Medium, AM Group: (100.0) Light, Cavitation around the nucleus IR Group: (75.0) Heavy, AM+IR Group: (75.0) Medium, AM Group: (87.5) Light, Pyknotic nuclei IR Group: (87.5) Heavy, AM+IR Group: (62.5) Medium, AM Group: (87.5) Light, Edema IR Group: (75.0) Heavy, AM+IR Group: (75.0) Light, AM Group: (87.5) Light.

Statistical Analysis

All analyses were performed on Statistical Package for the Social Sciences v21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). For the normality assessment, the Kolmogorov-Smirnov test was used. Data are given as mean \pm standard deviation or median (1st quartile–3rd quartile) for continuous variables according to normality of distribution and frequency (percentage) for categorical variables. Normally distributed variables were

analyzed with one-way analysis of variance test. Post-hoc Tukey test was used to determine the significant difference. Non-normally distributed variables were analyzed with Kruskal Wallis test. Pairwise comparisons were performed with the Bonferroni correction method. Categorical variables were evaluated using the Pearson's Chi-square test. $P < 0.05$ values were accepted as statistically significant results.

RESULTS

Histopathological Findings

All irradiated animals remained clinically well and neurologically intact in the duration of the study. On H&E-stained sections, the spinal cord of all groups remained grossly normal. Hemorrhage was not observed, and no gross vascular lesions were apparent.

Group-1 (control) had normal structure without histopathological changes in the spinal cord tissues (Figure 1A).

Minimal changes were detected in Group-2 (AM). Inflammatory cells infiltration and edema were elevated compared to control. Necrosis was noted in the AM group and was higher compared to the control (Figure 1B-1D).

Radiation damage in the spinal cords of irradiated animals was confirmed.

Irradiated group shows inflammatory cells infiltration and edema at most severe levels, as well as neuron swelling, gliocytes hyperplasia, spinal cord cavitation (loosened tissue structure), pyknotic nuclei, vacuolar denaturation, and Nissl body loss. Neuron swelling was higher compared to AM group. Necrosis was also present in this group that was higher compared to Control and AM treated group. Findings were at the most severe level in Group-3 (IR) (Figure 3).

All parameters verified in the IR group were present at a lower score in the irradiated group that received AM treatment (AM + IR) (Figure 2).

The calculated histopathological scores are shown in Table 1.

DISCUSSION

In the current study, the effect of IR on the spinal cord and the defensive abilities of AM were investigated. In previous studies, a wide spectrum of histopathological changes such as demyelination, white matter necrosis, telangiectasias, and glial atrophy has been described (15,16). In this current study, radiation damage in the spinal cords of irradiated animals was observed, and histopathological findings are evaluated at the highest score rate. Histopathological changes of IR injury include inflammatory cells infiltration, edema, neuron swelling, hyperplastic gliocytes, spinal cord cavitation, pyknotic nuclei, vacuolar denaturation, and Nissl body loss.

Table 1: Calculated histopathological scores.

Histopathological scores	Treatment group				P
	Control (n=8)	AM (n=8)	IR (n=8)	AM+IR (n=8)	
Inflammatory cells*	0 (0-0)	1 (1-1.5)a	2 (2-2)a	2 (2-2)a	<0.001
Normal**	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Light**	0 (0.0)	6 (75.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	
Medium**	0 (0.0)	2 (25.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	
Heavy**	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	
Gliocytes hyperplasia*	0 (0-0)	1 (1-1.5)	3 (3-3)a	2 (2-2)a	<0.001
Normal**	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Light**	0 (0.0)	6 (75.0)	0 (0.0)	1 (12.5.0)	
Medium***	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5.0)	6 (75.0)	
Heavy**	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (87.5.0)	1 (12.5.0)	
Neuron swelling*	0 (0-0)	1 (1-1)	3 (3-3)ab	2 (2-2)a	<0.001
Normal**	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Light**	0 (0.0)	7 (87.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	
Medium**	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	6 (75.0)	
Heavy**	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (87.5)	1 (12.5)	
Necrosis*	0 (0-0)	1 (1-1.5)a	2 (2-2)a	0 (0-0)bc	<0.001
Normal**	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	<0.001
Light**	0 (0.0)	6 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Medium**	0 (0-0)	1 (1-1)	2 (2-2)	2 (2-2.5)	
Spinal cord cavitation*	0 (0-0)	1 (1-1)	2 (2-2)a	2 (2-2.5)a	<0.001
Normal**	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Light**	0 (0.0)	7 (87.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Medium**	0 (0.0)	1 (12.5)	8 (100.0)	6 (75.0)	
Heavy**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	
Nissl body loss*	0 (0-0)	1 (1-1)c	3 (3-3)a	2 (2-2)a	<0.001
Normal**	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Light**	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Medium**	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	7 (87.5)	
Heavy**	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (87.5)	1 (12.5)	
Cavitation around the nucleus*	0 (0-0)	1 (1-1)	3 (2.5-3)a	2 (2-2.5)a	<0.001
Normal**	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Light**	0 (0.0)	7 (87.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Medium**	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	6 (75.0)	
Heavy**	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	
Pyknotic nuclei*	0 (0-0)	1 (1-1)		2 (1.5-2)a	<0.001
Normal**	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Light**	0 (0.0)	7 (87.5)	0 (0.0)	2 (25.0)	
Medium**	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	5 (62.5)	
Heavy**	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (87.5)	1 (12.5)	
Edema*	0 (0-0)	1 (1-1)a	3 (2.5-3)a	1 (1-1.5)a	<0.001
Normal**	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Light**	0 (0.0)	7 (87.5)	0 (0.0)	6 (75.0)	
Medium**	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	
Heavy**	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (75.0)	0 (0.0)	

Data were given as * median (1st quartile - 3rd quartile) for continuous variables and n(%), **as frequency (percentage, n(%)) for categorical variables. a, b, c Significantly different from the control group and AM treated group, IR group respectively.

AM: Annonamuricata, **IR:** Irradiation.

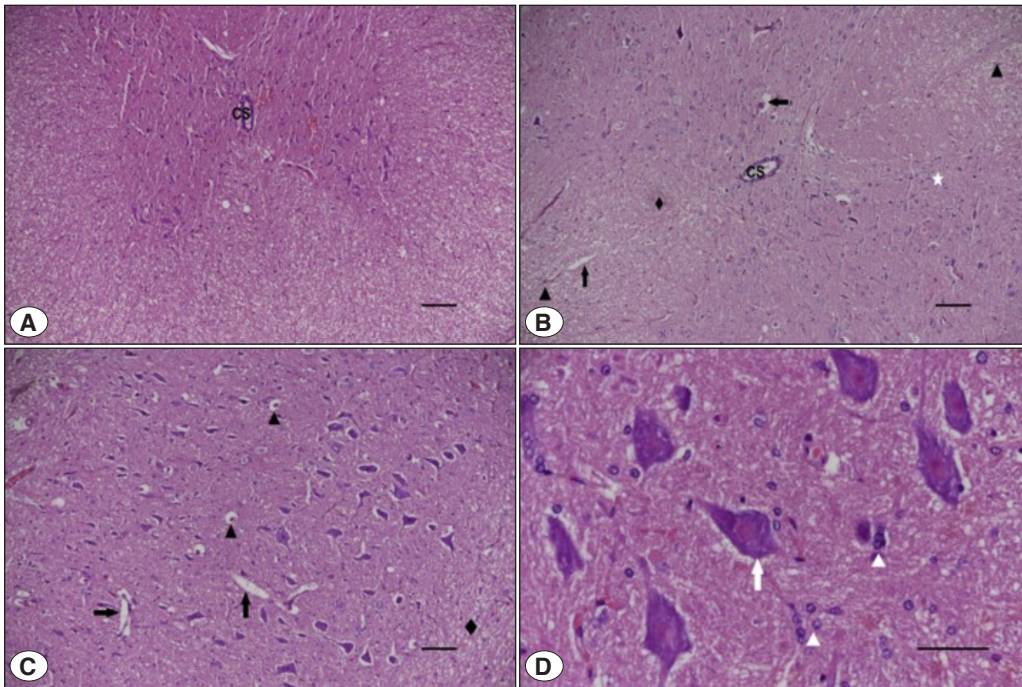


Figure 1: Representative photomicrographs of spinal cord sections showing; **A)** control group (G1) with normal histological features demonstrating evenly spaced well preserved neurons (H&E, Scale Bar:200 μ m); **B-D)** Graviola group (G2) with light degeneration in the gray matter (H&E, Scale Bar:200 μ m, 200 μ m, 50 μ m) White arrow, light neuron swelling, light lost of nissl substance; black arrow, light repair holes; white asterisk, light inflammatory cell; black diamond, light edema; white triangle, light gliocytes hyperplasia; black triangle, light picnotic nuclei and light cavitation around the nucleus; **CS:** Central channel.

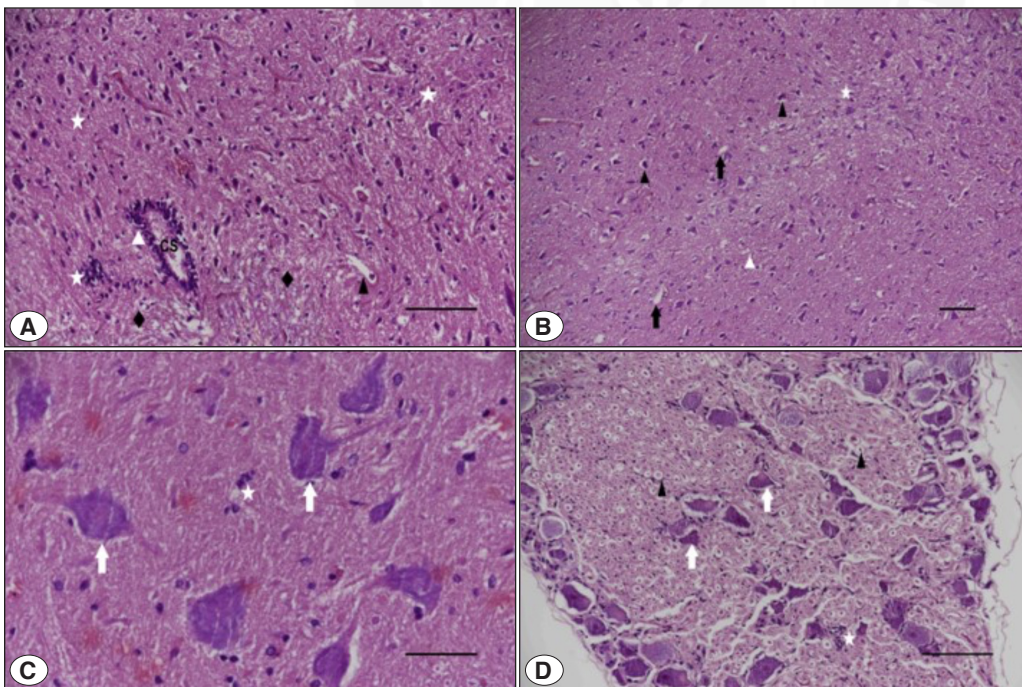


Figure 2: Spinal cord tissue morphology in Graviola+ 20GyRT group(G3) **A-D)** with medium degeneration (H&E,Scale Bar:100 μ m,200 μ m,50 μ m,100 μ m) White arrow, medium neuron swelling and lost of nissl substance; black arrow, medium repair holes; white asterisk, medium inflammatory cell; black diamond, light edema; white triangle, medium gliocytes hyperplasia; black triangle, medium picnotic nuclei and cavitation around the nucleus, **CS:** Central channel.

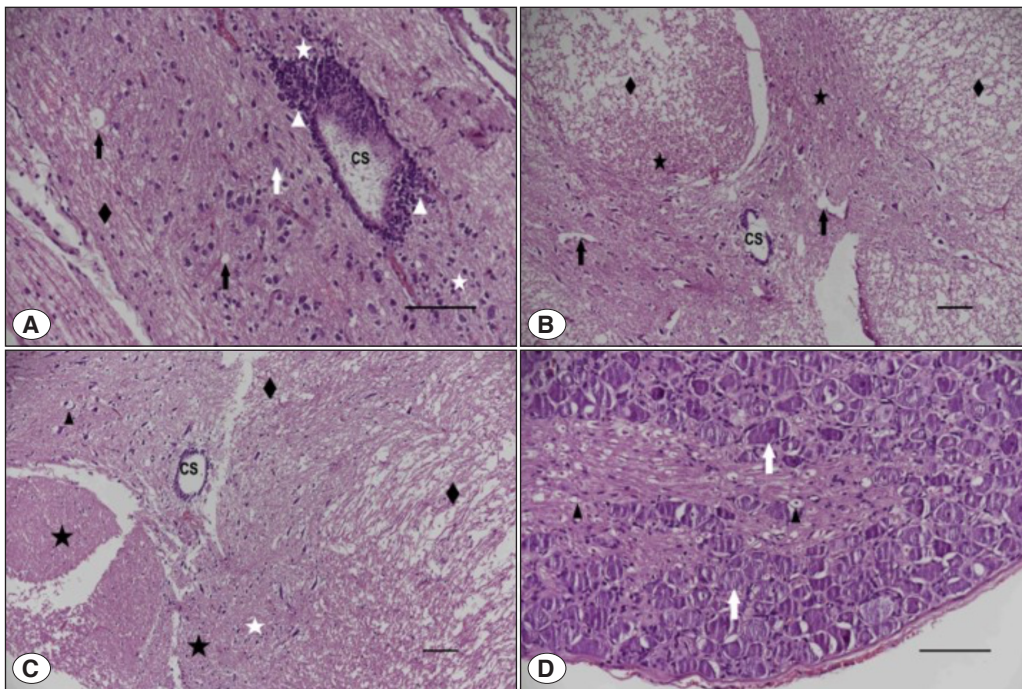


Figure 3: Spinal cord tissue morphology in 20 Gy RT group (G4) **A-D** with high degeneration (H&E, ScaleBar: 100 μ m, 200 μ m, 200 μ m, 100 μ m) White arrow, heavy neuron swelling and lost of nissl substance; black arrow, medium repair holes; black diamond, heavy edema; white asterisk, medium inflammatory cell; black asterisk, medium necrosis; white triangle, heavy gliocytes hyperplasia; black triangle, heavy picnotic nuclei and cavitation around the nucleus, **CS:** Central channel.

Inflammatory cells infiltration and edema were decreased in AM treated IR group, thus, the use of AM prior to IR may be effective in reducing inflammation and edema in radiation-induced spinal cord injury. These findings are in accordance with other studies proving the anti inflammation properties of AM (17, 18).

In the current study, IR caused neuronal swelling in the spinal cord that was scored as heavy. Cytotoxic edema most commonly results from energy shortage that refers to the swelling of brain cells due to the entry of water from the extracellular space (19). The neuroprotective abilities of AM (20) lowered the neuron swelling score, preventing cytotoxic edema.

In accordance with other studies, IR caused cavitation in the spinal cord sections (21, 22). In this current study, degeneration and cavitation were prevented in AM treated rats to a variable degree compared with untreated rats.

Nissl body loss and pyknosis are also often seen as histopathological findings in irradiated spinal cords in experiments with animals and humans (23). Pyknotic nuclei are impotent morphological criterion for apoptosis. Radiation-induced apoptosis has been reported in Irradiated spinal cord (24), and the number of apoptotic cells in irradiated group significantly Increased in this current study. In addition, treatment of rats with AM before IR was determined to

inhibit radiation- induced apoptosis. The healthy group treated with AM shows a light scoring level of pyknotic nuclei. In literature, AM leaf extract was proven to induce apoptosis (10, 25); however, a very low level of spontaneous apoptosis observed in the rat spinal cord was considered to be part of the over all homeostatic process that regulates cell.

Proliferation and controls cell number at ascertain level. One of the limitations of this study is the absence of biochemical evidence and immune histochemical apoptosis evaluation.

Okada and Okeda reported in their review paper that white matter necrosis developed at 15 Gy (26). In accordance to our study, other similarly-designed studies confirm that IR caused radiation-induced necrosis (27,28). The pre-radiation administration of AM appears to ameliorate these changes, as determined by mild histopathological findings in the AM + IR group. Furthermore, our results showed that the treatment of rats with AM prior to IR prevented necrotic damages in the spinal cord compared to the control group. Blood vessel also can be affected in radiation myelopathy (26); however, the lack of evaluation of varying degrees of vascular changes in both white and gray matter is another limitation of this study. Necrosis was also noted in the AM group that was higher compared to the control. This made us suspect that AM 300 mg/kg may have a toxic effect in healthy rats. The use of all parts of the plant is considered very safe; however, literature studies reported its toxicity

(29). Further studies are needed to confirm the toxic effect of AM on the spinal cord of healthy rats.

More investigation in this field is needed to better clarify the mechanisms of AM in radiation-induced spinal cord injury and its relation to histopathological alterations; however, data from our study suggest that pretreatment with 300 mg/kg concentrations of AM leaf extract prior to IR reduced inflammatory cells infiltration, edema, and neuron swelling, supporting the proposed AM anti-inflammatory property that may contribute to neuroprotection. 300 mg/kg was given as in the study 'The neuroprotective and anti-inflammatory effects of *Annona muricata* (Graviola) on radiation-induced rat sciatic nerve injury'.

Similarly, we documented that AM had efficient protection on neural cells from apoptosis or necrosis.

However, further studies are needed to approve the use of this plant as a protective medicine in humans before and during IR and further toxicity testing should be conducted to confirm its safe usage.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept, design, data collection, analysis and interpretation of the article: **Özlem Elmas**, Design: **Havva Hande Keser Şahin**, Data collection: **Özlem Apsar Başaran**, Analysis and interpretation **Emrah Keskin**.

Conflicts of Interest

There is no conflict of interest between the authors.

Financial Support

No financial support was received from any institution.

Ethical Approval

The study's ethics committee approval was obtained from the Zonguldak Bülent Ecevit University Experimental Animals Ethics Committee.

(Meeting date: 02/07/2020 and Meeting number: 2020/06 and Decision number: 2020-18-02/07)

Review Process

Extremely and externally peer-reviewed.

REFERENCES

- Barton MB, Jacob S, Shafiq J, Wong K, Thompson SR, Hanna TP, Delaney GP. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012. *Radiother Oncol*. 2014 Jul;112(1):140-4.
- Poortmans P, Valentini V, Lievens Y. Expanding global access to radiotherapy: the European Society for Radiotherapy and Oncology perspective. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(10):1148-9.
- Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S42-9.
- Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol*. 2005 Jan;7(1):64-76.
- Fischer, A.W., Holfelder Lokales Amyloid im Gehirn. *Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie* 227, 475–483 (1930).
- Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Aug 1;71(5):1455-9.
- Wong CS, Fehlings MG, Sahgal A. Pathobiology of radiation myelopathy and strategies to mitigate injury. *Spinal Cord*. 2015 Aug;53(8):574-80.
- Schultheiss TE, Stephens LC, Maor MH. Analysis of the histopathology of radiation myelopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Jan;14(1):27-32.
- Moghadamtousi SZ, Fadaeinasab M, Nikzad S, Mohan G, Ali HM, Kadir HA. *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *Int J Mol Sci*. 2015 Jul 10;16(7):15625-58.
- Chan WJ, McLachlan AJ, Hanrahan JR, Harnett JE. The safety and tolerability of *Annona muricata* leaf extract: a systematic review. *J Pharm Pharmacol*. 2020 Jan;72(1):1-16.
- Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther*. 2001 Oct;26(5):363-7.
- Souza DO, Dos Santos Sales V, de Souza Rodrigues CK, de Oliveira LR, Santiago Lemos IC, de Araújo Delmondes G, Monteiro ÁB, do Nascimento EP, Sobreira Dantas Nóbrega de Figueiredo FR, Martins da Costa JG, Pinto da Cruz GM, de Barros Viana GS, Barbosa R, Alencar de Menezes IR, Bezerra Felipe CF, Kerntopf MR. Phytochemical Analysis and Central Effects of *Annona Muricata* Linnaeus: Possible Involvement of the Gabaergic and Monoaminergic Systems. *Iran J Pharm Res*. 2018 Fall;17(4):1306-1317.
- Champy P, Höglinger GU, Féger J, Gleye C, Hocquemiller R, Laurens A, Guérineau V, Laprèvote O, Medja F, Lombès A, Michel PP, Lannuzel A, Hirsch EC, Ruberg M. Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe. *J Neurochem*. 2004 Jan;88(1):63-9.
- Mansour H.H., Elkady A.A., Elrefaei A.H., Hafez H.F. Radioprotective, antioxidant and antitumor efficacy of *Annona muricata* L. leaf extract. *Indian J Biochem Biophys*. 2018;55:205–214.
- Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1093-112. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jul 15;32(4):1269.
- Li YQ, Chen P, Jain V, Reilly RM, Wong CS. Early radiation-induced endothelial cell loss and blood-spinal cord barrier breakdown in the rat spinal cord. *Radiat Res*. 2004 Feb;161(2):143-52.
- de Sousa OV, Vieira GD, de Jesus R G de Pinho J, Yamamoto CH, Alves MS. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of *Annona muricata* L. leaves in animal models. *Int J Mol Sci*. 2010 May 6;11(5):2067-78.

18. Ishola IO, Awodele O, Olusayero AM, Ochieng CO. Mechanisms of analgesic and anti-inflammatory properties of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) fruit extract in rodents. *J Med Food*. 2014 Dec;17(12):1375-82.
19. Dijkstra K, Hofmeijer J, van Gils SA, van Putten MJ. A Biophysical Model for Cytotoxic Cell Swelling. *J Neurosci*. 2016 Nov 23;36(47):11881-11890.
20. Kim WS, Kim YE, Cho EJ, Byun EB, Park WY, Song HY, Kim K, Park SH, Byun EH. Neuroprotective effect of *Annona muricata*-derived polysaccharides in neuronal HT22 cell damage induced by hydrogen peroxide. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020 May;84(5):1001-1012.
21. Kalderon N, Fuks Z. Structural recovery in lesioned adult mammalian spinal cord by x-irradiation of the lesion site. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Oct 1;93(20):11179-84. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 Dec 10;93(25):14992.
22. LeRoux LG, Bredow S, Grosshans D, Schellingerhout D. Molecular imaging detects impairment in the retrograde axonal transport mechanism after radiation-induced spinal cord injury. *Mol Imaging Biol*. 2014 Aug;16(4):504-10.
23. Sotoudeh A, Jahanshahi A, Zareiy S, Darvishi M, Roodbari N, Bazzazan A. The influence of low-level laser irradiation on spinal cord injuries following ischemia-reperfusion in rats. *Acta Cir Bras*. 2015 Sep;30(9):611-6.
24. Li YQ, Guo YP, Jay V, Stewart PA, Wong CS. Time course of radiation-induced apoptosis in the adult rat spinal cord. *Radiother Oncol*. 1996 Apr;39(1):35-42.
25. Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Paydar M, Rouhollahi E, Karimian H. *Annona muricata* leaves induced apoptosis in A549 cells through mitochondrial-mediated pathway and involvement of NF- κ B. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Aug 15;14:299.
26. Okada S, Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology*. 2001 Dec;21(4):247-65.
27. Okada S, Okeda R, Matsushita S, Kawano A. Histopathological and morphometric study of the late effects of heavy-ion irradiation on the spinal cord of the rat. *Radiat Res*. 1998 Sep;150(3):304-15.
28. Schultheiss TE, Stephens LC. Radiation Myelopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992 Jul-Aug;13(4):1056-8.
29. Ana V, Coria-Téllez, Efigenia Montalvo-González, Elhadi M. Yahia, Eva N. Obledo-Vázquez *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*. 2018;11(5): 662- 91.
30. Keskin, E., Elmas, O., Keser Sahin, H. H., Tonge, C., et al. (2022). The neuroprotective and anti-inflammatory effects of *Annona muricata* (Graviola) on radiation-induced rat sciatic nerve injury. *Marmara Medical Journal*, 35(2), 211-218.

Unraveling the Mystery: How High Density Lipoprotein 'Good' Cholesterol Goes 'Bad'?

Gizemi Çözmek: Yüksek Dansiteli Lipoprotein 'İyi' Kolesterol Nasıl 'Kötü' Oluyor?

Oguz ARSLANTURK¹ , Ahmet AYDIN¹ , Fatih GUMUS² , Kubra S. AYDIN³ , Dilara ZEYBEK³ ,
Hande CANPINAR⁴ , Murat GUVENER¹ 

¹Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Türkiye

²Department of Cardiovascular Surgery, Memorial Ankara Hospital, Ankara, Türkiye

³Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Türkiye

⁴Department of Basic Oncology, Institute of Cancer, Hacettepe University, Ankara, Türkiye

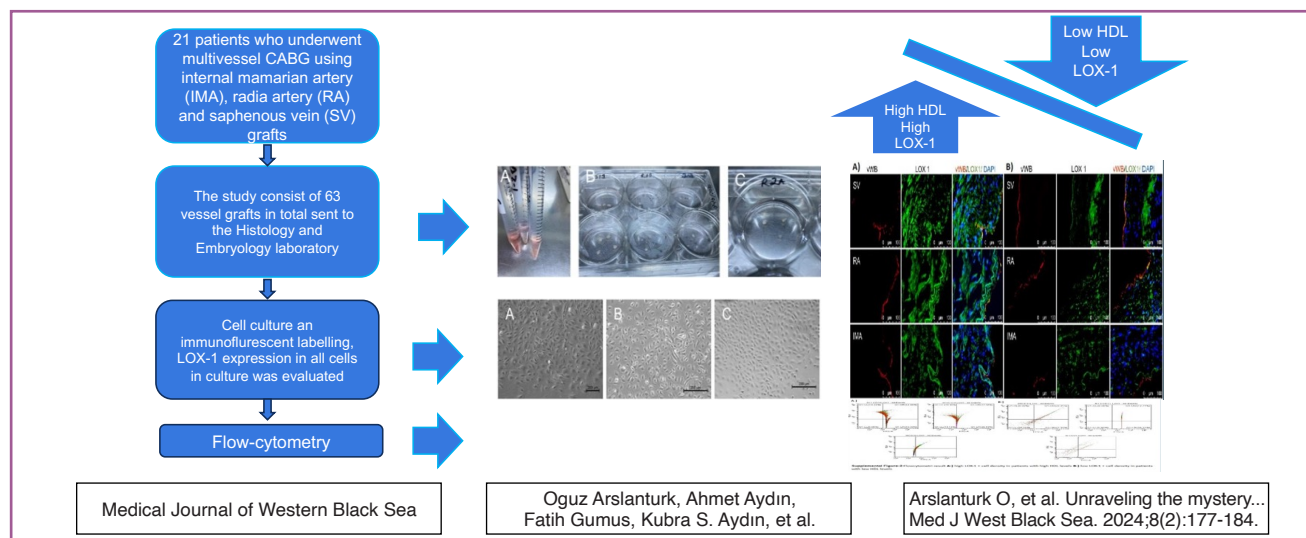
⁵Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Zonguldak Bülent Ecevit University, Zonguldak Türkiye

ORCID ID: Oğuz Arslantürk 0000-0002-4047-9656, Ahmet Aydın 0000-0002-7946-0266, Fatih Gümüş 0000-0001-6687-2731,

Kübra Aydın 0000-0003-1406-979X, Dilara Zeybek 0000-0002-6161-5661, Hande Canpinar 0000-0002-8973-6289, Murat Güvener 0000-0003-4543-9781

Cite this article as: Arslanturk O et al. Unraveling the mystery: how high density lipoprotein 'good' cholesterol goes 'bad'? Med J West Black Sea. 2024;8(2):177-184.

GRAPHICAL ABSTRACT



Medical Journal of Western Black Sea

Oguz Arslanturk, Ahmet Aydın,
Fatih Gumus, Kubra S. Aydın, et al.

Arslanturk O, et al. Unraveling the mystery...
Med J West Black Sea. 2024;8(2):177-184.

ABSTRACT

Aim: Recent research has underscored the critical importance of Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in the development of atherosclerosis, especially in relation to its interaction with high-density lipoprotein (HDL). This study focused on exploring the role of dysfunctional HDL in binding to LOX-1 in patients with Coronary Artery Disease (CAD) and its potential impact on the progression of atherosclerosis.

Corresponding Author: Oguz Arslanturk ✉ dr.arslanturk@gmail.com

Received: 07.02.2024 **Revision:** 29.07.2024 **Accepted:** 10.08.2024



This work is licensed by
"Creative Commons Attribution-NonCommercial-4.0 International (CC)".

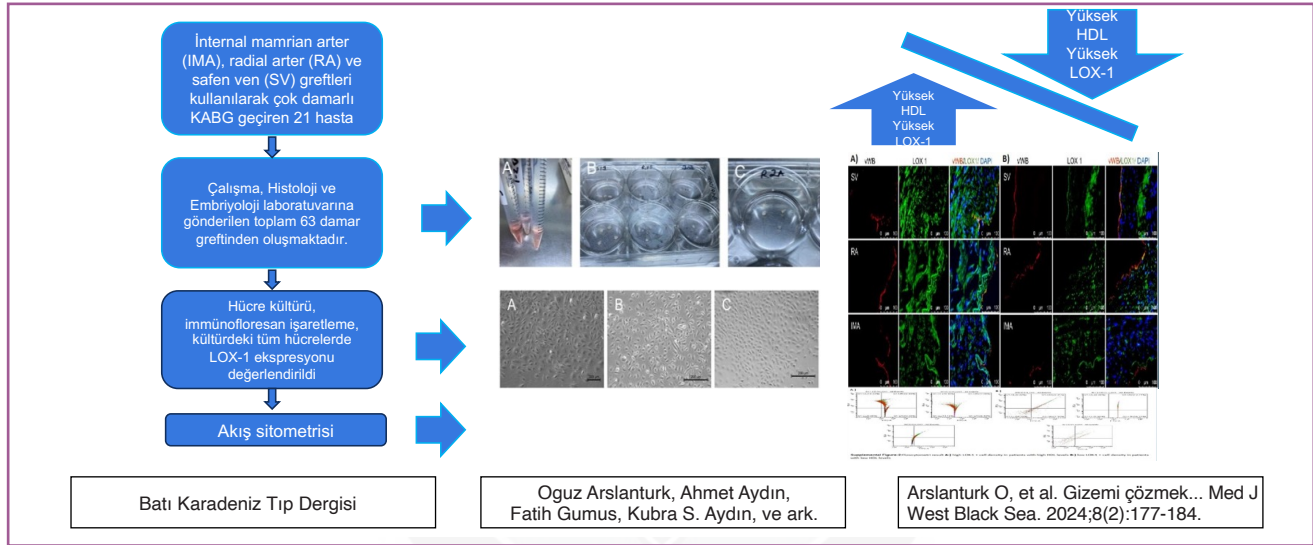
Material and Methods: This prospective, single-center study, conducted between November 2019 and April 2020, included 21 patients who underwent multivessel coronary artery bypass grafting (CABG). Endothelial cells, isolated from the collected vessel specimens, were cultured in EGMTM-2 medium. LOX-1 expression was measured using flow cytometry and immunofluorescence labeling. The intracellular localization of LOX-1 was analyzed alongside Von Willebrand Factor (vWB) and LDL receptor to elucidate LOX-1's role in vascular pathology.

Results: The study included 21 patients, of whom 17 (80.9%) were male and 4 (19.04%) were female. A significant positive correlation was found between HDL levels and LOX-1 expression in all graft types (saphenous vein (SV), $r=0.60$; radial artery (RA), $r=0.48$; internal mammary artery (IMA), $r=0.53$). HDL accounted for approximately 28% of the variation in LOX-1 expression for IMA ($F=7.03$; $p<0.05$), 36% for SV ($F=10.10$; $p<0.05$), and 24% for RA ($F=5.64$; $p<0.05$).

Conclusion: The findings suggest that elevated LOX-1 receptor expression may impair high-density lipoprotein (HDL) functionality by promoting its binding to LOX-1. Monitoring both HDL and LOX-1 levels could enhance the prediction of treatment responses and guide the selection of suitable therapeutic interventions.

Keywords: Atherosclerosis, coronary artery bypass grafts, cardiovascular disease, lipoprotein

GRAFİKSEL ÖZET



ÖZ

Amaç: Son yıllarda, yapılan araştırmalar, aterosklerozun ilerlemesinde Lektin-benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör-1'in (LOX-1) önemini, özellikle yüksek yoğunluklu lipoprotein ile etkileşimi açısından vurgulamıştır. Bu çalışmada, koroner arter hastalığı (KAH) bulunan hastalarda disfonksiyonel yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) LOX-1'e bağlanma rolü ve bunun aterosklerozun ilerlemesine olan etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif tek merkezli çalışmaya Kasım 2019 ile Nisan 2020 tarihleri arasında çok damar koroner arter baypas grefti (KABG) uygulanan 21 hasta dahil edildi. Endotel hücreleri damar örneklerinden izole edildi ve EGMTM-2 ortamı kullanılarak kültürlendi. LOX-1 ekspresyonu, akış sitometrisi ve immüno Floresan etiketleme kullanılarak değerlendirildi. Endotel hücreleri, Von Willebrand Faktörü (vWB) ve düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ile birlikte LOX-1'in hücre içi lokalizasyonu açısından değerlendirilerek, LOX-1'in vasküler patolojideki mekanik etkilerine ilişkin bilgiler sağlandı.

Bulgular: Çalışmamız, 17'si (%80.9) erkek ve 4'ü (%19.04) kadın olmak üzere 21 hastadan oluşmaktadır. Tüm greft türlerinden alınan örneklerde yüksek dansiteli lipoprotein ve LOX-1+ ifadesi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gözlemledik (Safen Ven, $r=0.60$; Radial arter, $r=0.48$; İnternal mamarian arter, $r=0.53$). IMA için LOX-1+ ifadesindeki varyasyonun yaklaşık %28'i ($F=7.03$; $p<0.05$), SV için %36'sı ($F=10.10$; $p<0.05$) ve RA için %24'ü ($F=5.64$; $p<0.05$) yüksek dansiteli lipoproteine atfedildi.

Sonuç: Bulgularımız, yüksek LOX-1 reseptör ifadesi olan durumlarda yüksek dansiteli lipoprotein LOX-1'e bağlanarak işlevselliğini kaybettiğini öne sürmektedir. yüksek dansiteli lipoprotein ve LOX-1 seviyelerinin izlenmesi, hastaların tedaviye yanıt verme tahminini artırabilir ve uygun müdahaleleri belirlemeye yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Ateroskleroz, koroner arter bypas greftleri, kardiyovasküler hastalık, lipoprotein

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) identifies Cardiovascular Disease (CVD) as the leading cause of death on a global scale (1). CAD is a clinical syndrome that impairs coronary blood flow in the myocardium as a result of atherosclerotic lesions. Atherosclerosis can be defined as narrowing of the artery due to plaque formation in lipid accumulation within arterial walls (2).

While current medical therapy effectively addresses CAD, a considerable number of patients necessitate revascularization. CABG emerges as a potent approach to alleviate or eradicate angina pectoris symptoms. The long-term success of bypass surgery is influenced by the type of graft used (saphenous vein, radial artery, or internal mammary artery) and the advancement of atherosclerosis in the native coronary vessels. There are many factors related to progression of atherosclerosis and studies have shown that low HDL levels is one of the most significant risk factor (3, 4). Recent research indicates that higher HDL levels might be linked to an increased risk of Coronary Artery Disease (CAD). This suggests that HDL's protective role against cardiovascular events is not solely dependent on its concentration. (5-7).

The American Heart Association (AHA) has advocated for the enhancement of overall cardiovascular health through the promotion of seven components of ideal cardiovascular health. These components include health behaviors such as abstaining from smoking, engaging in regular exercise, and maintaining a healthy diet, as well as health factors like achieving an ideal body mass index, optimal cholesterol levels, blood pressure control, and blood glucose management (8). LOX-1 (Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1), a transmembrane protein receptor, plays a crucial role in the pathogenesis of cardiovascular diseases, including atherosclerosis, endothelial dysfunction, and thrombosis. It contributes to the formation of foam cells by macrophages through the uptake of cholesterol esters in oxidized lipoproteins, thereby promoting the development of atherosclerotic plaques (9). Several studies emphasize the crucial role of LOX-1 in atherosclerosis and related diseases. LOX-1 also serves as a receptor for modified HDL, and its overexpression results in HDL binding, leading to dysfunction and promoting proatherogenic effects (10).

In this study, we aimed to demonstrate the role of non-functional HDL binding to LOX-1 in the progression of atherosclerosis among patients with CAD.

MATERIAL and METHODS

Study Population

The study protocol was approved by the Hacettepe University Ethics Evaluation Committee (GO 18/1134) on May 7,

2019. Written informed consent was obtained from all participants and their relatives. This prospective, single-center study included 21 patients who underwent multivessel CABG using internal mammary artery (IMA), radial artery (RA), and saphenous vein (SV) grafts between November 2019 and April 2020. Remaining vessel fragments were used for specimen analysis. Endothelial cells were marked with CD31, and LOX-1 expression was evaluated in all cultured cells. Patients who declined, did not undergo CABG with these grafts, or were under 18 were excluded.

Surgical Procedures and Materials

All patients were operated under general anesthesia, placed in a supine position and midline split sternotomy was performed. The LIMA, radial artery and greater saphenous vein were harvested in standard fashion. Each specimen from the related graft was taken from the most unused distal portion. The collected materials were isolated from adipose tissue and foreign matter, then transported to the Histology and Embryology laboratory in a medium comprising Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) supplemented with 1% penicillin-streptomycin.

Cell Culture – Endothelial Cell Isolation

The specimens in the transport medium containing DMEM + 1% penicillin-streptomycin were transferred to a petri dish and rinsed with Dulbecco's phosphate-buffered saline (DPBS) to eliminate heparin. A portion of the incoming tissue samples was cryopreserved and stored in liquid nitrogen, while the remaining fragments were cut into pieces averaging 2x2mm under sterile conditions in a laminar flow cabinet. These pieces were then placed onto 6-well and 12-well plates pre-coated with Geltrex (A15696-01, Thermo Fisher Scientific, Rockford, IL). EGMTM-2 MV Microvascular Endothelial Cell Growth Medium-2 BulletKit™ (CC-3202, Lonza, Switzerland), specifically designed for endothelial cells, was added to the fragments, allowing 3-4 hours for adherence. Subsequently, 1500 μ l of EGMTM-2 medium was dispensed per well into 6-well plates, and 1000 μ l per well into 12-well plates. The primary culture was then incubated at 37°C with 5% CO₂, with medium changes occurring at 2-3 day intervals. After 1 week, cells were observed under a phase contrast microscope, and the tissue pieces were removed from the wells. Culture continued until the endothelial cells reached 80% confluence. Cells from the 12-well plates were employed for immunofluorescent labeling, while those from the 6-well plates were used for flow-cytometric evaluations. Trypsin-EDTA was applied to cells in 6-well plates once they reached 80% confluence, followed by centrifugation at 1200 rpm for 5 minutes. The supernatant was then discarded, and the remaining pellet was resuspended in 1 mL PBS for flow cytometry analysis.

Flow Cytometry

LOX-1+ expression in cultured endothelial cells was assessed using flow cytometry. Cells were aliquoted at 1×10^6 cells per ml, followed by the addition of $5 \mu\text{l}$ LOX-1 PE antibody (Biolegend clone 15C4) and a 30-minute incubation at $+4^\circ\text{C}$. Post-incubation, cells were washed with PBS, centrifuged, and resuspended in 0.5 ml PBS. Flow cytometry (Beckman Coulter, Cytoflex USA) was used to count 10,000 cells. Cells were gated by size (Forward Scatter) and granularity (Side Scatter), and fluorescence intensity was analyzed to determine the percentage of LOX-1+ cells, accounting for non-specific binding with isotype controls.

Immunofluorescent Labelling

Endothelial cells cultured to 80% confluence were labeled for Von Willebrand Factor (vWB), LDL receptor, and LOX-1 using double immunofluorescence. Cells were fixed, permeabilized, and blocked before being incubated with primary antibodies and secondary antibodies (Alexa Fluor® 594 and Alexa Fluor® 488). Nuclei were stained with DAPI, and imaging was performed using a fluorescence microscope.

For tissue samples, $7\mu\text{m}$ sections were cut, acetone-fixed, and labeled with vWB/LOX-1. After blocking, primary and secondary antibodies were applied, followed by DAPI staining. Sections were imaged with a fluorescence microscope.

Statistical Analysis

Data were reported as percentages, numbers, or mean \pm SD. Normality was checked with the Shapiro-Wilk test, and ANOVA was used for normally distributed variables. Pearson's correlation was categorized from weak to very strong, and beta coefficients were derived via univariate linear regression. Analysis was performed using SPSS version 23.0, with significance at $p < 0.05$.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of all patients.

Characteristics	Findings (n=21)
Age (Years)*	65.71 \pm 9.63 (45-83)
Gender, n (%)	
Male	17 (81)
Female	4 (19)
Total Cholesterol (mg/dL) *	157.63 \pm 48.95 (95-249)
HDL-c (mg/dL) *	36.38 \pm 11.20 (21-69)
LDL-c(mg/dL) *	112.74 \pm 36.49 (69-165)
Total Cholesterol /HDL- (ratio) *	4.38 \pm 1.36 (2.04-7.20)
Diyabetes, n (%)	10 (47.6)
Hypertension, n (%)	15 (71.4)
Hyperlipidemia, n (%)	13 (61.9)

* Data are shown as means \pm Standart Deviation (minimum-maximum).

RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the cases were demonstrated in Table 1 with details. The study consists of 21 patients, 17 (80.9%) males and 4 (19.04%) females. The mean age is 65 ± 9 . The study consists of 63 vessel grafts in total.

A few adherent cells were observed around the tissue pieces on the 5th day after explant culture made from SV, RA and IMA tissue samples. In the following days, these cells were observed to be endothelial cells that proliferated and adhered as a more rounded monolayer.

Although the appearance of endothelial and fibroblast cells is different under phase contrast microscopy, specific markers should be used to differentiate cells precisely. For this reason, CD31 and vWB factor, which are specific for endothelial cells, were used in flow cytometry and immunofluorescence labeling.

The positive immunofluorescent labeling of vWB/LDL and vWB/LOX1 was observed in cells grown as monolayer after explant culture from SV, RA and IMA. Granular labeling of vWB was observed in the cytoplasm of endothelial cells. vWB and LDL were positive together in culture cells obtained from the SV, RA and IMA. LOX1 immunoreactivity was observed punctually in the cytoplasm of endothelial cells.

In the sections of SV, RA and IMA samples, vWB/LOX-1 positive endothelial cells were observed on the surface facing the lumen. LOX1 immunofluorescence was also observed on fibroblasts and smooth muscles. LOX1 immunoreactivity was strong in the samples with high HDL level and LOX1 immunoreactivity was weak to moderate in the samples of low HDL level (Figure 1).

When comparing participants with Saphenous/radial and IMA grafts, no significant differences were observed in CD31+LOX-1+1, LOX-1+, and CD31+ & Low-density lipoprotein receptor (LDLR)+ measurements (Table 2). However, correlation analysis revealed a strong positive correlation between HDL and LOX-1+ in specimens from all types of grafts (SV, $r=0.60$; RA, $r=0.48$; IMA, $r=0.53$). Additionally, a strong positive correlation was found between HDL and CD31+ & LDLR+ in IMA grafts ($r=0.683$), and a positive correlation between LDL and LOX-1+ in SV grafts ($r=0.479$) (Table 3).

Furthermore, a strong positive correlation was observed between HDL levels and LOX-1+ expression in saphenous vein (SV) specimens ($r=0.600$). Univariate linear regression analysis revealed that approximately 36% of the variation in LOX-1+ expression in SV specimens could be attributed to HDL levels ($F=10.10$; $p<0.05$). Specifically, a one-unit increase in HDL was associated with a 0.73 increase in LOX-

1+ expression in SV graft specimens. The corresponding model to estimate LOX-1+ based on HDL in SV specimens was $Y_{LOX-1+} (SV) = 2.35 + 0.73 \times X_{HDL}$. Similar calculations were conducted for other graft types.

Table 2: Comparison of the receptor percentage of cells in the saphenous vein/ radial artery/ internal mammarian artery.

Comparison of the receptor percentage of cells		Findings (n=21)	p
CD31+ & LOX-1+*	Saphenous vein	42.76±15.65 (12-69)	0.550
	Radial artery	42.10±18.04 (20-86)	
	IMA	41.10±12.79 (21-68)	
LOX-1+*	Saphenous vein	28.71±13.32 (8-60)	0.123
	Radial artery	35.52±18.68 (14-90)	
	IMA	31.81±15.33 (12-66)	
CD31+ & LDLR+*	Saphenous vein	32.90±12.38 (15-63)	0.952
	Radial artery	31.05±12.42 (12-68)	
	IMA	30.90±11.67 (9-56)	

* Data are shown as means ±Standart Deviation (minimum-maximum). P value was obtained from ANOVA test. **IMA:** Internal mammarian artery

A moderate positive correlation was found between HDL levels and LOX-1+ expression in radial artery (RA) specimens ($r=0.488$). Univariate linear regression analysis showed that about 24% of the variance in LOX-1+ in RA specimens could be accounted for by HDL levels ($F=5.64$; $p<0.05$). Specifically, each unit increase in HDL corresponded to a 0.80 increase in LOX-1+ expression for RA graft specimens. Therefore, the predictive model for LOX-1+ based on HDL in RA specimens is $Y_{LOX-1+} (RA) = 5.30 + 0.80 \times X_{HDL}$.

Similarly, in internal mammary artery (IMA) specimens, a moderate positive correlation was noted between HDL and LOX-1+ ($r=0.488$). Univariate linear regression analysis demonstrated that approximately 28% of the variation in LOX-1+ in IMA specimens was explained by HDL ($F=7.03$; $p<0.05$). A one-unit increase in HDL led to a 0.71 increase in LOX-1+ for IMA graft specimens, leading to the formula $Y_{LOX-1+} (IMA) = 4.99 + 0.71 \times X_{HDL}$ (Table 3).

DISCUSSION

The long-term effectiveness of coronary artery bypass grafting (CABG) surgery is influenced by the choice of graft material and the advancement of atherosclerotic disease in the

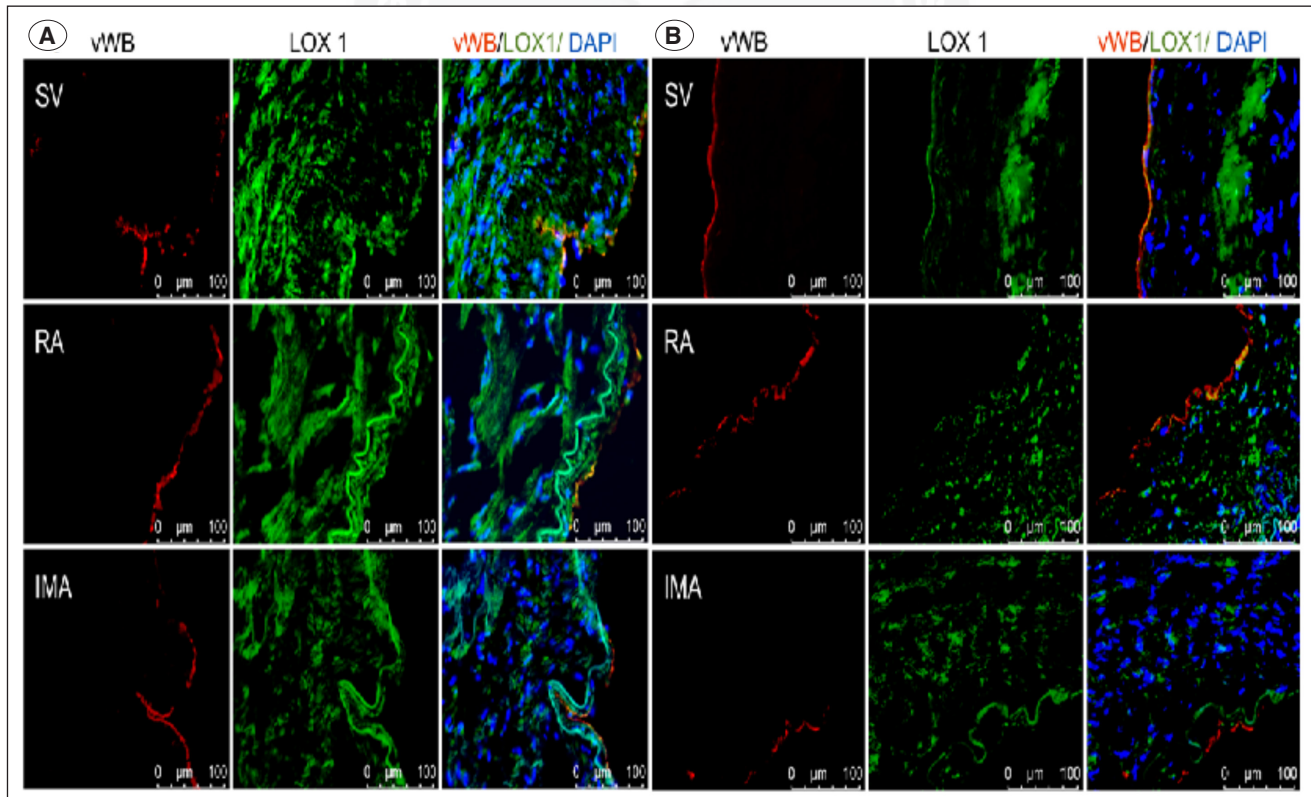


Figure 1: LOX-1 expression in the samples with HDL level. **A)** LOX-1 immunoreactivity in the sections of saphenous vein (SV), radial artery (RA) and internal mammarian artery (IMA) of the samples with high HDL level ($HDL > 40$). **B)** Representative micrographs showing weak to moderate LOX-1 immunoreactivity in the section of SV, RA and IMA of the samples with low HDL level ($HDL < 40$). vWB in red, LDL receptor in green, LOX-1 in green, DAPI nuclear stain in blue. vWB and LOX-1 positive endothelial cells.

Table 3: Correlation analysis of clinical parameters of patients with LOX-1+ in saphenous vein, radial artery and internal mammarian artery.

		CD31+&LOX-1+			LOX-1+			CD31+ & LDLR+		
		SV	Radial	IMA	SV	Radial	IMA	SV	Radial	IMA
Age	r	-0.404	-0.111	-0.112	-0.220	-0.112	-0.041	-0.097	-0.086	-0.123
	p	0.070	0.633	0.628	0.339	0.629	0.861	0.675	0.710	0.594
Total cholesterol	r	0.115	-0.119	0.332	0.439	0.018	0.281	0.192	-0.023	0.355
	p	0.528	0.626	0.165	0.060	0.943	0.244	0.431	0.925	0.136
HDLc	r	0.065	0.155	0.414	0.600**	0.488*	0.530*	0.372	0.299	0.683**
	p	0.785	0.513	0.070	0.005	0.029	0.016	0.106	0.200	0.001
LDLc	r	0.139	-0.120	0.258	0.479*	-0.030	0.343	0.141	-0.025	0.366
	p	0.560	0.615	0.272	0.032	0.900	0.139	0.554	0.915	0.113
Total cholesterol / HDLc	r	0.082	0.043	-0.051	-0.088	-0.161	-0.065	-0.134	0.003	-0.203
	p	0.746	0.866	0.841	0.727	0.524	0.797	0.595	0.989	0.419

** p<0.001 * p< 0.05 r:Pearson corelation coefficient, sd, standard deviation (n=21), **SV:** Saphenous vein, **IMA:** Internal mammarian artery

patient’s native coronary arteries. Key risk factors for the development of atherosclerosis in grafts include smoking, hypertension, diabetes, high cholesterol levels, and obesity (11). Regarding long-term patency rates among different grafts, studies have conclusively shown that using an internal thoracic artery can enhance life expectancy compared to other vascular grafts, with long-term patency rates ranging from 10 to 20 years (12).

Despite numerous factors influencing the patency of implanted grafts in patients undergoing CABG, some reports suggest that LOX-1 plays a vital role in atherosclerotic and related diseases (10). LOX-1 serves as a receptor for modified HDL, and overexpression of LOX-1 binding to HDL renders it dysfunctional and imparts proatherogenic properties. However, in our current study, we couldn’t establish the superiority of IMA in terms of LOX-1 receptor expression rates; no significant difference was found between the grafts (p>0.05), despite IMA demonstrating the highest patency and lowest atherogenic properties. LOX-1 expression is highly regulated and significantly upregulated by various stimuli. Cellular LOX-1 expression is also increased in patients with risk factors for atherosclerosis, including hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and smoking (10). Therefore, assessing the response after transplantation is crucial. We believe that evaluating the percentage of LOX and LDLR with homogeneous large groups through randomized controlled studies in the future would provide more insights. Additionally, it’s essential to separate all cell types in the analyzed cell cultures and isolate each type of cell separately. In this study, we isolated only endothelial cells. Particularly in arterial grafts, arteriosclerosis progresses to some degree, and proliferating smooth muscle cells express LOX-1 (13). However, analyzing LOX-1 expression in all cultured cells would likely add further depth to the study.

LOX-1 actively contributes to all stages of atherogenesis and has been found to be expressed not only in endothelial cells but also in macrophages, vascular smooth muscle cells, and platelets. With the binding of ox-LDL, formed as a result of oxidative modification of LDL, to LOX-1, nitric oxide (NO) catabolism increases, NO secretion decreases due to weakened endothelial NO synthase activity, leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis (13). Basal expression of LOX-1 in endothelial cells is limited in vitro, but it can be rapidly induced by proinflammatory, prooxidative, and mechanical stimuli (14). Basal expression of LOX-1 is also low in vivo, but its expression increases with various pathological conditions, including hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, chronic renal failure (13). Studies have shown that mice with both LDLR and LOX-1 deletions exhibit more atherosclerosis than those with isolated LDLR deletions (15). Furthermore, mice with only LOX-1, only LDLR, and LDLR/LOX-1 double deletions have been examined, with mice exhibiting isolated LOX-1 deletion showing less collagen deposition in atherosclerotic plaque (16). Research has also demonstrated a strong positive correlation between ox-LDL levels and the severity of acute coronary syndromes (17).

Recent studies have highlighted the complex relationship between soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) and CAD (18, 19). Given the inherent presence of CAD within our study cohort, characterized by elevated sLOX-1 levels, we opted to explore the correlation between HDL levels and LOX-1 receptors derived from vascular endothelial cell cultures.

While the mechanism of atherosclerosis and the crucial effect of LDL and LOX-1 have been clearly elucidated in studies, the effect of other types of lipoproteins, especially HDL, and their relationship with LOX-1, remains undefined in the

literature. Although there is a known inverse correlation between HDL cholesterol concentration and CAD, recent epidemiological studies suggest that very high concentrations of HDL cholesterol may increase the risk of CAD (5, 7, 20). Moreover, a randomized controlled study demonstrated that genetically high plasma HDL concentrations do not reduce the risk of myocardial infarction (21). Besler et al. reported the inability of HDL taken from patients with CAD to stimulate endothelial NO production, indicating the loss of antiatherogenic property of HDL (22). This could be explained by the LOX-1 binding of modified HDL (22). Madsen et al. also found that in individuals with exceptionally high HDL cholesterol levels, the conformation and functional properties of HDL particles may be altered, potentially impairing their normal function and leading to adverse effects. In our study, we observed a significant positive correlation between HDL levels and the percentage of LOX-1+ receptors in all three graft cultures, indicating the presence of dysfunctional HDL in these patients. Similar observations have been reported in recent large-scale clinical studies, where elevated HDL levels did not reduce the risk of cardiovascular diseases (7, 23-26). These findings imply that, in patients with CAD, higher HDL levels may bind to LOX-1, compromising its presumed antiatherogenic function. As far as we know, this study is the first to individually demonstrate the correlation between LOX-1 receptors and HDL in grafts utilized for CABG.

The primary limitation of this study is the absence of comparative data, given that all participants were diagnosed with CAD. Another limitation is that each cell type was not isolated in cell cultures, and the number of patients was insufficient to evaluate their sub-parameters.

Our study identified a positive correlation between LOX-1 and HDL levels. This finding indicates that in instances of elevated LOX-1 receptor expression, HDL, which is usually considered protective against atherosclerosis, may bind to LOX-1 and subsequently lose its functional properties. Therefore, it may not be adequate to assess the risk of cardiovascular disease solely based on HDL levels. Measuring HDL dysfunction could be more crucial in evaluating CVD risk. Additionally, it may be possible to demonstrate the long-term outcomes of graft patency through the LOX-1 receptor.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Conceptualization: **All authors**, Methodology: **Oguz Arslanturk, Kubra Aydin, Dilara Zeybek, Hande Canpinar, Murat Guvener**, Investigation: **Oguz Arslanturk, Murat Guvener**, Data Curation: **Oguz Arslanturk, Kubra Aydin, Dilara Zeybek, Hande Canpinar, Murat Guvener**, Original Draft Preparation: **All authors**, Writing, Review & Editing: **Oguz Arslanturk, Fatih Gumus, Murat Guvener**, Visualization: **All authors**, Supervision: **Murat Guvener**.

Conflicts of Interest

The authors have no financial disclosures that would be a potential conflict of interest with the current manuscript. Oral Presentation: Arslanturk O. "Protective Effect of HDL Against Coronary Artery Disease: LOX-1 Binding HDL is a Devil" 18th Congress of Innovations in Cardiology and Cardiovascular Surgery, 1-4 December 2022, Antalya, Türkiye.

Financial Support

This study was funded by the Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit, under Project Number TTU-2019-18259

Ethical Approval

The study protocol received approval from the Hacettepe University Ethics Evaluation Committee (Approval No. GO 18/1134) on May 7, 2019. Written informed consent was obtained from all patients and, where applicable, from their relatives.

Review Process

Extremely and externally peer-reviewed.

REFERENCES

1. Organization tWH. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021 [29/05/2021]; Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
2. M.D. NR. Coronary Artery Disease. In: Fred F. Ferri M.D. FACP, editor. *Ferri's Clinical Advisor 2020*. p. 392-400.
3. Curb J, Abbott R, Rodriguez B, Masaki K, Chen R, Sharp D, Tall A. A prospective study of HDL-C and cholesteryl ester transfer protein gene mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly. *Journal of Lipid Research*. 2004;45(5):948-53.
4. Sharrett AR, Ballantyne C, Coady S, Heiss G, Sorlie P, Catellier D, Patsch W. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins AI and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2001;104(10):1108-13.
5. Hirata A, Sugiyama D, Watanabe M, Tamakoshi A, Iso H, Kotani K, Kiyama M, Yamada M, Ishikawa S, Murakami Y. Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: the EPOCH-JAPAN study. *Journal of clinical lipidology*. 2018;12(3):674-84. e5.
6. Hirata A, Okamura T, Sugiyama D, Kuwabara K, Kadota A, Fujiyoshi A, Miura K, Okuda N, Ohkubo T, Okayama A. NIPPON DATA90 Research Group: The relationship between very high levels of serum high-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in a 20-year follow-up study of Japanese general population. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(7):800.
7. Ko DT, Alter DA, Guo H, Koh M, Lau G, Austin PC, Booth GL, Hogg W, Jackevicius CA, Lee DS. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(19):2073-83.

8. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613.
9. Mitra S, Goyal T, Mehta JL. Oxidized LDL, LOX-1 and Atherosclerosis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2011/10/01;25(5):419-29.
10. Jin P, Cong S. LOX-1 and atherosclerotic-related diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2019/04/01;491:24-9.
11. Salari A, Hasandokht T, Mahdavi-Roshan M, Kheirkhah J, Gholipour M, Pouradollah Tootkaoni M. Risk factor control, adherence to medication and follow up visit, five years after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2016;8(4):152-7.
12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165.
13. Ogura S, Kakino A, Sato Y, Fujita Y, Iwamoto S, Otsui K, Yoshimoto R, Sawamura T. Lox-1: the multifunctional receptor underlying cardiovascular dysfunction. *Circ J*. 2009 Nov;73(11):1993-9.
14. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2004 Oct 29;95(9):877-83.
15. Mehta JL, Sanada N, Hu CP, Chen J, Dandapat A, Sugawara F, Satoh H, Inoue K, Kawase Y, Jishage K-i. Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet. *Circulation research*. 2007;100(11):1634-42.
16. Hu C, Dandapat A, Sun L, Chen J, Marwali MR, Romeo F, Sawamura T, Mehta JL. LOX-1 deletion decreases collagen accumulation in atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knockout mice fed a high-cholesterol diet. *Cardiovascular Research*. 2008;79(2):287-93.
17. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, Komatsu R, Matsuo T, Itabe H, Takano T, Tsukamoto Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001 Apr 17;103(15):1955-60.
18. Hofmann A, Brunssen C, Wolk S, Reeps C, Morawietz H. Soluble LOX-1: A Novel Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease, Stroke, and Acute Aortic Dissection? *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(1):e013803.
19. Higuma T, Abe N, Tateyama S, Endo T, Shibutani S, Yokoyama H, Hanada K, Yamada M, Tomita H, Hanada H, Osanai T, Kume N, Okumura K. Plasma Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 as a Novel Prognostic Biomarker in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2015;79(3):641-8.
20. Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. *Eur Heart J*. 2018 Apr 7;39(14):1181-90.
21. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hólm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burtt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schäfer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altschuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):572-80.
22. Besler C, Heinrich K, Rohrer L, Doerries C, Riwanto M, Shih DM, Chroni A, Yonekawa K, Stein S, Schaefer N, Mueller M, Akhmedov A, Daniil G, Manes C, Templin C, Wyss C, Maier W, Tanner FC, Matter CM, Corti R, Furlong C, Lüscher TF, von Eckardstein A, Fogelman AM, Lüscher TF, Landmesser U. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2693-708.
23. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif J-C, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(21):2109-22.
24. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, Stepanavage M, Liu SX, Gibbons P, Ashraf TB, Zafarino J, Mitchel Y, Barter P. Safety of Anacetrapib in Patients with or at High Risk for Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2406-15.
25. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *European heart journal*. 2017;38(32):2478-86.
26. Hirata A, Kakino A, Okamura T, Usami Y, Fujita Y, Kadota A, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Kondo K, Segawa H, Sawamura T, Miura K, Ueshima H. The relationship between serum levels of LOX-1 ligand containing ApoAI as a novel marker of dysfunctional HDL and coronary artery calcification in middle-aged Japanese men. *Atherosclerosis*. 2020 Nov;313:20-5.

Adli Olguların Ceza Hukuku Bağlamında Psikiyatrik Değerlendirmesi; Sosyodemografik Özellikler, Klinik Tanılar ve Suç İlişkileri: Retrospektif Bir Çalışma

Psychiatric Evaluation of Forensic Cases in the Context of Criminal Law; Sociodemographic Characteristics, Clinical Diagnoses, and Crime Relations: A Retrospective Study

Esra PUSE BAYRAMOĞLU¹ , Nefise DEMİR² 

¹İskenderun Devlet Hastanesi, Psikiyatri Polikliniği, Hatay, Türkiye

²Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

ORCID ID: Esra Puse Bayramoğlu 0000-0003-2767-2133, Nefise Demir 0000-0001-6683-9085

Bu makaleye yapılacak atıf: Puse Bayramoğlu E ve Demir N. Adli olguların ceza hukuku bağlamında psikiyatrik değerlendirilmesi; sosyodemografik özellikler, klinik tanılar ve suç ilişkileri: retrospektif bir çalışma. Med J West Black Sea. 2024;8(2):185-195.

GRAFİKSEL ÖZET

Ruhsal bozukluğu olanların suça karışmasına yatkınlık oluşturan sosyodemografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi, suç önlemeye yönelik çalışmalara katkı sağlayacaktır.

Bireylerin işlediği iddia edilen suç nedeniyle sorumlu tutulabilmesi için ceza sorumluluğunun bulunması gerekir.

❖ Ancak, bireyin muhakeme yeteneğinin tam olması, dikkat veya bellek kaybı yaşamaması, irade ve hareket serbestliğine sahip olması, gerçekleştirdiği fiilin anlam ve sonuçlarını kavrayabilmesi halinde ceza sorumluluğundan söz edilebilir.

Psikiyatrik hastalıklarda ilgili süreçlerde oluşabilen bozulmalar nedeniyle, her hasta için ceza sorumluluğuna dair ayrıntılı değerlendirme gerektirmez.

❖ Bu nedenle çalışmamızda, ceza sorumluluğu değerlendirilmesi için psikiyatri polikliniğine yönlendirilen adli olguların; sosyodemografik özellikleri, klinik tanılar, gönderilme nedenleri, değerlendirme sonucundaki kanaatleri ve bu değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Türk Ceza Kanunu

kapsamında değerlendirilmek üzere gönderilen 18 yaş ve üzeri 88 olgu, retrospektif kayıt taraması yapılarak kesitsel olarak ele alınmıştır.

- Sosyodemografik özellikler,
- Klinik öykü,
- TCK kapsamında gönderilme nedenleri,
- Fail-mağdur,
- Suç ile ilgili özellikleri tarayan, 18 sorudan oluşan veri formu kullanılarak, hastalara ait veri seti oluşturulmuştur.

1. Katılımcıların %87,5'i fail, %12,5'i mağdur olarak gönderildiği anlaşılmıştır.

2. Olgulara konulan tanılar arasında, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar ilk sırada yer almaktadır.

3. Yine gönderilen olgular içinde, failerin yarısı düzenli tedavi almaz iken, mağdurların %90'ı düzenli tedavi almaktadır.

4. Cezaai chliyeti olmadığına dair karar verilen olguların dörtte üçü şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar iken, azalmış olanlarda sınır mental kapasite, tam olanlarda ise antisosyal kişilik bozukluğu olanlar ve ruhsal açıdan sorun olmayanlardır.

5. Mağdura karşı işlenen en sık suç türü, cinsel suçlardır.

6. Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında, topluma psikiyatrik hastalıklara bağlı gelişen suçların azaltılmasına yönelik planlamalara ihtiyaç olduğu; buna yönelik çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Esra Puse Bayramoğlu, Nefise Demir

Puse Bayramoğlu E, Demir N. Adli olgular...
Med J West Black Sea. 2024;8(2):185-195.

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda, psikiyatri polikliniğine adli makamlar tarafından, ceza hukuku üzere yönlendirilen adli olguların; sosyodemografik özellikleri, klinik tanılarını, gönderilme nedenleri, değerlendirme sonucundaki kanaatleri ve bu değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif kayıt taraması yapılarak yürütülen kesitsel tasarıma sahip bu araştırma, 18 yaş ve üzeri olgular ile yürütülmüştür. Türk Ceza Kanunu (TCK) kapsamında değerlendirilmek üzere gönderilenler için 18 sorudan oluşan sosyodemografik veri

Sorumlu Yazar: Nefise Demir ✉ nefisedemir@karabuk.edu.tr

Geliş Tarihi: 01.01.2024 Revizyon Tarihi: 01.07.2024 Kabul Tarihi: 08.07.2024



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

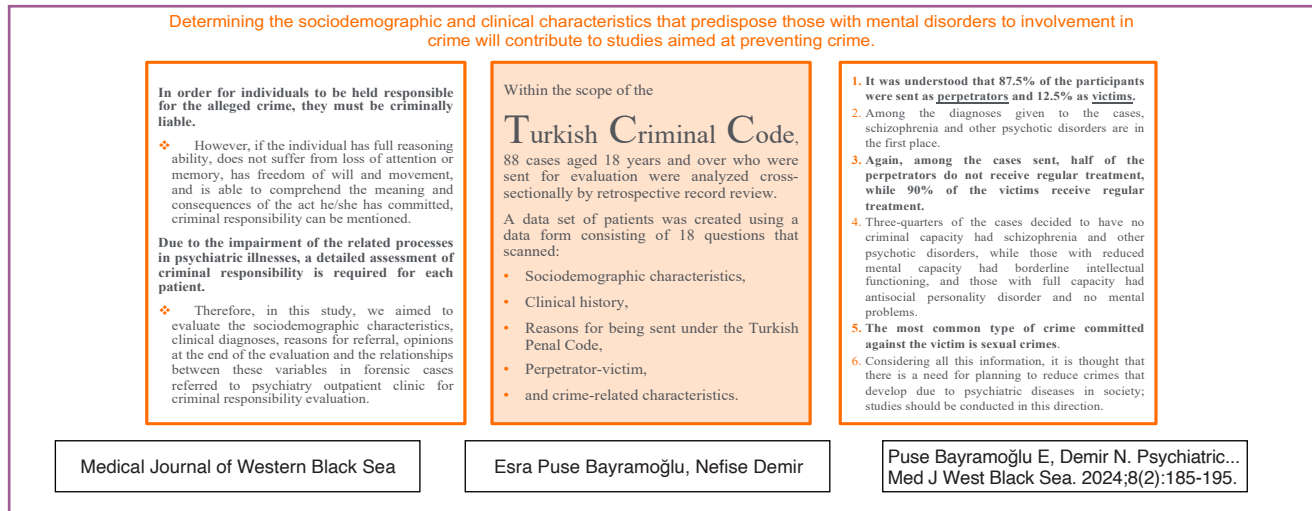
formu kullanılmıştır. Form, demografik özellikler, klinik öykü, TCK kapsamında gönderilme nedenleri, fail-mağdur ve suç ile ilgili özellikleri içermektedir.

Bulgular: Psikiyatri polikliniğine 1 Ocak 2019 ve 15 Temmuz 2021 tarihleri arasında başvuran adli olgulardan 88'inin TCK kapsamında geldiği görülmüştür. Katılımcıların %87,5'i fail, %12,5'i mağdur olarak gönderilmiştir; %72,7'sinin erkeklerden oluştuğu, %76,1'inin 50 yaş altı olduğu, %23,9'unun evli olduğu, %79,6'sının ilköğretim ve altı düzeyinde eğitimi olduğu görülmüştür. Olgulara konulan tanılar arasında, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar ilk sırada yer almaktadır. Yine gönderilen olgular içinde, faillerin yarısı düzenli tedavi almaz iken, mağdurların %90'ı düzenli tedavi almaktadır. Cezai ehliyeti olmadığına dair karar verilen olguların dörtte üçü şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar iken, azalmış olanlarda sınır mental kapasite, tam olanlarda ise antisosyal kişilik bozukluğu olanlar ve ruhsal açıdan sorun olmayanlardır. Mağdura karşı işlenen en sık suç türü, cinsel suçlardır.

Sonuç: Bu çalışmada, ceza kanunu kapsamında psikiyatrik hastalıklarla suç ve mağdur ilişkisi ele alınmıştır. Sonuç olarak, suça karışan hasta grubunun ele alınarak, suçun önlenmesi için gerekli hasta takibi ve tedavi sürecinin düzenlenmesi, eğitim ve iş hayatına kazandırılması, psikososyal hizmetlerle entegre edilmesi gibi sosyolojik faktörlerin geliştirilmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Adli psikiyatri, ceza sorumluluğu, Türk Ceza Kanunu

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to evaluate the sociodemographic characteristics, clinical diagnoses, reasons for referral, opinions at the end of the evaluation and the relationships between these variables in forensic cases referred to the psychiatry polyclinic by the judicial authorities for criminal law.

Material and Methods: This cross-sectional study, which was conducted by retrospective record review, was applied to cases aged 18 years and older. A sociodemographic data form consisting of 18 questions was used for those referred for evaluation under the Turkish Criminal Code (TCC). The form included demographic characteristics, clinical history, reasons for referral under the Turkish Criminal Code, perpetrator-victim and offence-related characteristics.

Results: It was observed that 88 of the forensic cases admitted to the psychiatry outpatient clinic between 1 January 2019 and 15 July 2021 came within the scope of the Turkish Criminal Code. Of the participants, 87.5% were referred as perpetrators and 12.5% as victims; 72.7% were male, 76.1% were under the age of 50, 23.9% were married, and 79.6% had primary education or less. Among the diagnoses, schizophrenia and other psychotic disorders ranked first. Again, while half of the perpetrators do not receive regular treatment, 90% of the victims receive regular treatment. Three quarters of the cases who were judged to lack criminal capacity had schizophrenia and other psychotic disorders, while those with diminished mental capacity were those with limited mental capacity and those with full mental capacity were those with antisocial personality disorder and those with no mental problems. The most common type of crime committed against the victim is sexual offences.

Conclusion: In this study, the relationship between psychiatric diseases, crime and victim was discussed within the scope of the criminal law. As a result, it is important to develop sociological factors such as organising the necessary patient follow-up and treatment process, bringing them into education and business life, integrating them with psychosocial services in order to prevent crime by addressing the patient group involved in crime.

Keywords: Forensic psychiatry, criminal responsibility, Turkish Criminal Code

GİRİŞ

Suç ve ceza kavramlarının, insanoğlunun birbiriyle ilişki kurduğu ilk andan itibaren var olduğu görülmektedir. Adli psikiyatri alanında, özellikle suçta manevi unsur kavramı önem arz etmektedir; ruhsal hastalıklar, suç isnat yeterliliğine etki edebilmektedir. Bir başka ifade ile failin suç sayılan fiili yapmaya ehliyetinin olması ve suçu ve suçun toplum içindeki sonuçlarını anlayabilmesi gereklidir (1).

Bir bireyin işlediği iddia edilen suç nedeniyle sorumlu tutulabilmesi için cezai sorumluluğunun bulunması gerekmektedir. Bu nedenle, ancak, bireyin muhakeme yeteneğinin tam olması, dikkat veya bellek kaybı yaşamaması, irade ve hareket serbestliğine sahip olması, gerçekleştirdiği fiilin anlam ve sonuçlarını kavrayabilmesi halinde ceza sorumluluğundan söz edilebilir (2). Ceza sorumluluğu ile yakın ilişkide olan bir diğer kavram da bireyin isnat kabiliyetidir; bu nitelikler, doğru ve yanlış ayırt etme gücü olması, buna bağlı olarak da davranış ve eylemlerine karar ve şekil verebilme yeteneğinin olmasıdır (3). Cezai ehliyetin belirlenebilmesi için değerlendirilmesi gereken başlıklar, yaş (küçüklük), sağır-dilsizlik, alkol veya uyuşturucu madde kullanımı ve akıl hastalığı varlığıdır (4). Bu durumların değerlendirmesi ile bireyin işlediği iddia edilen fiil nedeniyle sorumluluğuna karar verilebilir.

Adli psikiyatri klinik pratiğinde önemli başlıklar; kişinin ayırt etme gücünü etkileyebilecek akıl hastalığı veya akıl zayıflığına sahip olup olmadığının incelenmesi, şiddet içeren eylemleri gerçekleştirmelerine yönelik önlemlerin alınması ve toplumdaki diğer bireyler tarafından bu kişilere yönelik suç içerikli eylemler gerçekleştirilerek mağdur edilmesinin önlenmesidir (3,5). Bu açıdan adli psikiyatri klinik pratiğinde önemli ruhsal bozukluklar; şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, zekâ geriliği, nörobilişsel bozukluklar, alkol ve madde kullanım bozukluğu, kişilik bozuklukları, disosiyatif bozukluklar, dürtü kontrol bozuklukları ve parafililer olarak sıralanabilmektedir (3,5).

Literatürde, psikotik bozuklukların adli psikiyatrideki yeri incelendiğinde, şizofreni ve psikotik bozukluk hastalarının suça karışma oranlarının normal topluma göre daha fazla olduğu; her beş psikoz hastasından birinin cezai işlemle karşılaştığı bildirilmiştir. Psikoz ile suç işleme arasındaki ilişkinin gücü suçun türü ve/veya şiddetinden etkilenebilmektedir (6). Her ne kadar şiddet suçları ön plana çıksa da, trafik, mülkiyet, madde kullanımı, kamu düzeni bozma ve cinsel suçlarla ilişkisi de araştırılmaktadır; yapılan metaanalizler-depsikotik bozuklukların hemen hemen tüm suçlarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (7). Tedaviye uyumsuzluk, paranoid alt tip, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, erken başlangıç yaşı, önceki şiddet davranışı, varsanı varlığı ve sıklığı, alkol-madde bağımlılığı, eşlik eden kişilik bozuklukları ve entelektüel ve bilişsel işlev bozukluklar suça karışma

açısından risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (8,9). Ceza sorumluluğunun değerlendirilmesi için gönderilen tüm olgularda ceza sorumluluğu olmadığını karar verilenlerin oranının %48,9 ile %53,8 arasında olduğu ve bu olguların büyük bir kısmını şizofreni hastalarının oluşturduğu bildirilmiştir. Suç işlemedeki başlıca motivasyonları perseküsyon ve kıskançlık sanrılarıdır (10). Hezeyanları ve varsanıları doğrultusunda olmayan ve remisyon dönemlerinde işlenen suçlarda ise ceza sorumluluğunun azaltılması ya da tam olması şeklinde karar verilebilmektedir (10).

Duygudurum bozuklukları adli psikiyatri ile ilişkisine bakıldığında, bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda duygu ve davranışlardaki bozulmalar, çeşitli suçlara karışma riskini artırmaktadır. Manik dönemlerde daha çok mala ve çevreye zarar verme şeklinde suçlar işlendiği, yaralama, tehdit, hakaret suçlarının arttığı görülmektedir (11). Mani döneminin ilk 10-14 gününde, hastalar engellendiğinde ve hastaneye yatırıldıktan sonraki ilk birkaç gün içinde şiddet davranışı daha fazla görülmektedir. Bu dönemdeki şiddetin genelde bir hedefi yoktur ve rastgele bir eylem şeklindedir (8,12). Bipolar bozukluğu olan hastalarda, depresif, psikotik ve manik semptomların şiddeti ve sıklığı, saldırganlık hikâyesi, zayıf tedavi uyumu, sosyal desteğin yetersizliği ve alkol ve madde bağımlılığı saldırganlık ile ilişkili olan faktörlerdir (13).

Zekâ geriliği açısından bakıldığında, zekâ geriliği olan bireyler toplumsal alanda sosyal ilişkilerin kurulmasında zorluk yaşamakta, bakım vericilerine yönelik saldırgan davranışlar sergilemekte, bu sebeple yaralanma ve olumsuz ruhsal sonuçlar yaşamaktadır (14). Zekâ geriliği olan kişilerin ülkemizde en sık cinsel suçlar ile yargılandıkları, bunu yargın çıkarma ve hırsızlığın izlediği gösterilmiştir (11). Ceza sorumluluğunun değerlendirilmesi için gönderilen ağır ve ileri zekâ geriliği olanların ceza sorumluluğunun olmadığı; orta ve hafif zekâ geriliği olanlarda ise eğitim, sosyokültürel düzey, suçla ilgili motivasyonu göz önünde bulundurularak değerlendirme yapıldığı görülmüştür. Sınır mental kapasiteye sahip bireylerde sıklıkla ceza sorumluluğu tam olmakla birlikte telkine yatkın olmaları hâlinde ceza sorumluluğunun azaltılması şeklinde karar verilebilmektedir (11).

Nörobilişsel bozukluklara adli psikiyatrik açıdan bakıldığında, nörobilişsel bozukluğu olanlar genelde ceza davalarında fail veya mağdur olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, hastada nörobilişsel bozukluğa bağlı olarak ajitasyon ve agresyon varlığı söz konusu ise suç işleme eğilimi de görülebilmektedir (15). Suç işleme sıklığı, frontotemporal demans grubu bozuklukta Alzheimer hastalığına göre daha yüksek orandadır. Yapılan bir çalışmada, frontotemporal demans hastalarının %37,4'ünde, Alzheimer hastalarının %7,7'sinde, primer ilerleyici afazinin semantik varyantı bulunan hastaların %27'sinde, Huntington hastalarının ise %20'sinde suç işleme davranışı bulunduğu belirlenmiştir (16).

Madde kullanım bozuklukları ve adli psikiyatri ile ilişkisine bakıldığında, yapılan bir çalışmada, Kanada'da 2006 ve 2016 yılları arasında, şiddet içeren suçların %20'sinin ve şiddet içermeyen suçların %7'sinin alkolle bağlı olduğu, tüm şiddet içeren suçların %26'sının ve şiddet içermeyen suçların %25'inin ise diğer tüm psikoaktif maddeler ile ilişkili olduğu bulunmuştur (17). 2015 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışma, alkol/madde kullanımı olanlarda %36,4'ünün yasal sorun yaşadığını göstermiştir (18). Ayrıca bu bireyler sosyal ilişkilerinin bozuk olması nedeniyle, sorunların yönetiminde konuşarak anlaşma, empati ve anlayış gibi davranış ve araçları kullanmadan impulsif olarak şiddete yönelebilmekte veya istismar ya da şiddet mağduru olabilmektedir (19).

Kişilik bozukluğu tanısı alan her bireyde şiddet davranışı veya suça yönelim görülmemektedir. Çünkü kişilik bozuklukları ve şiddet arasındaki ilişki çok faktörlü ve karmaşık bir yapıdadır (19,20). Şiddet riski kişilik özellikleri ile yakından ilişkilidir. Örneğin, azalmış dürtü kontrolü ve duygulanım regülasyonu, madde kötüye kullanımı, antisosyal kişilik bozukluğu olan bireylerde şiddet riskini artırmaktadır (20). Bir meta-analiz çalışmasında, kişilik bozukluğu olan bireylerin suç davranış eğiliminin normal topluma göre 3 kat arttığı bildirilmiştir (20). Şiddet riski açısından tüm kişilik bozukluklarının en önemlisi, saldırganlık ve suç işleme davranışının en sık görüldüğü antisosyal kişilik bozukluğudur (19,21). Kişilik bozukluklarında ceza sorumluluğu tamdır. Ancak şizoid, şizotipal, paranoid kişilik bozukluklarında psikotik bir yargılama söz konusu ise ve bu sebeple suç işlendiyse ceza sorumluluğu azalabilmektedir (19).

Dissosiyatif bozukluklar ve adli psikiyatri ile ilişkisine bakıldığında, dissosiyasyonu değerlendirmede, failin iddialarının güvenilirliği irdelenmeli, amnezi ve diğer dissosiyasyon bulguları dikkatle incelenmelidir. Bazı failer, cezai sorumluluktan kaçınmak amacıyla, olay anını hatırlamadıklarını, geçici hafıza kaybı yaşadıklarını beyan ederler (22).

Dürtü kontrol bozukluklarının adli psikiyatri açısından önemli olan üç alt tipi; piromani, aralıklı patlayıcı bozukluk ve kleptomanidir (23). Dürtüsel olarak yangın çıkarma hastalığı olarak da bilinen piromani, yangın çıkaran suçlular arasında çok seyrek görülmektedir. Bununla birlikte, piromaniklerde genel kabul, ceza sorumluluğunun ortadan kalkmamakla birlikte, suç olarak kabul edilen yangın çıkarma eylemi sırasında davranışlarını yönlendirme yeteneği azalmış olan piromani hastasına ceza indirimi verilmesi ya da cezanın tamamı veya bir kısmının tedavi kuruluşunda geçirilmesi kararının verilebilmesi yönündedir (23). Kleptomani bireylerin çalma dürtülerini bastıramamaları nedeniyle genellikle ihtiyaçları olmayan değersiz nesnelere çalmalarıdır. Hırsızlık yapan kişiler sıklıkla ceza sorumluluğundan kaçmak için kleptomani olduklarını söylerler. Bu nedenle öykü detaylı bir şekilde alınmalıdır (23). Genel literatür ve olgu sunum-

larında kleptomani hastalarına davranışlarını yönlendirme yeteneklerinin önemli derecede azalmış olduğu yönünde kararlar verildiği görülmektedir (24).

Parafili açısından adli psikiyatri ele alındığında, parafili bozukluğuna sahip olan failin, bu bozukluğun etkisiyle gerçekleştirilmiş olduğu eylemde ceza sorumluluğunun hakkında karar verilebilmesi failin kusur yeteneği sorgulanmalıdır (25). Parafililerde yargılama kusuru yoktur. Bununla birlikte, parafilinin derecesini belirleyebilmek için; parafilinin cinsel yapıdaki oranı, suç teşkil eden olaydaki parafilinin yaşam içindeki yoğunluğu, parafilinin kişilik yapısına entegrasyonu ve bireyin parafili dürtülerini kontrol etmede daha önceki becerisi incelenmelidir (25).

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada, adli olguların sosyodemografik özelliklerinin, klinik tanılarının, gönderilme nedenlerinin, değerlendirme sonucundaki kanaatlerin ve bu değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylelikle, adli olgular arasında ruhsal hastalığı olanların hastalık-suç dağılımları incelenerek toplum içi tehlikelilik durumunun belirlenmesinin, koruma tedavisi gibi önleyici etmenlerin saptanmasıyla suça karışan hasta sayısının azaltılmasını sağlayan faktörlerin vurgulanması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, veriler retrospektif dosya taraması şeklinde toplanarak kesitsel araştırma tasarımı oluşturulmuştur. Araştırma, Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine, 1 Ocak 2019 - 15 Temmuz 2021 tarihleri arasında adli makamlarca gönderilen olgular ile yürütülmüştür. Çalışma öncesinde minimum örneklem genişliği; uygun örnek sayısı bulma eşitliği kullanılarak hesaplanmış ve 88 olarak bulunmuştur.

Araştırmanın dâhil edilme kriterleri; hastanemiz psikiyatri polikliniğinde değerlendirilen adli vakalardan suç veya olay tarihinde 18 yaşından büyük olma ve raporu sonuçlandırılarak haklarında karar verilmiş olmasıdır. Hastane bilgi sisteminde kayıtlı olan hasta dosyalarında eksiklerinin olduğu olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmada kullanılan veri toplama formları araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Kullanılan veri toplama formu 18 sorudan oluşmaktadır; olguların yaş, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu gibi demografik özelliklerini; psikiyatrik tanılarını, hastanede yatış ve tedavi öykülerini, adli makamlarca gönderilme nedenlerini, suç işleyenlerde suçun niteliğini, suç işleme nedenini, suçun kime karşı işlendiğini, öncesinde cezai ehliyeti olup olmadığını, koruma ve tedavi amaçlı takip kararı verilip verilmediğinin değerlendirildiği sorular/maddeler içermektedir. Ceza hukuku kapsamında gönderilen olgular, "fail" ve "mağdur" olarak gruplandırılmıştır.

Çalışma öncesinde Karabük Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulundan etik kurul izni için başvurmuş ve onayı alınmıştır (Etik Kurul onay tarihi: 06.08.2021 ve onay numarası: 2021/625). Araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve raporlanması dâhil tüm aşamalarında Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun davranılmıştır. Çalışmanın hiçbir aşamasında, herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan maddi yardım alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri SPSS versiyon 20 istatistik yazılımı ile analiz edilmiştir. Araştırma kapsamında, verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerin gösterilmesinde frekans (sayı, n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistik anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine bakıldığında, %72,7'sinin erkeklerden oluştuğu, %76,1'inin 50 yaş altı olduğu, %23,9'unun evli olduğu, %79,6'sının ilköğretim ve altı düzeyinde eğitimi olduğu, %61,4'ünün bir işte çalıştığı ve %55,7'sinin kırsal alanda yaşadığı görülmüştür. Tablo 1'de olguların sosyodemografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 1: Olguların sosyodemografik özellikleri.

	Özellikler*	TCK Kapsamında, (n=88)
Cinsiyet	Kadın	24 (27,3)
	Erkek	64 (72,7)
Yaş	30 yaş altı	24 (27,3)
	30-49 arası	43 (48,9)
	50 yaş ve üzeri	21 (23,9)
Medeni durum	Hiç evlenmemiş	47 (53,4)
	Evli	21 (23,9)
	Boşanmış veya eşi ölmüş	20 (22,7)
Öğrenim durumu	Eğitimi yok	22 (25,0)
	İlkokul	27 (30,7)
	Ortaokul	21 (23,9)
	Lise	9 (10,2)
	Üniversite	9 (10,2)
Çalışma durumu	Çalışıyor	21 (23,9)
	Çalışmıyor	54 (61,4)
	Emekli	13 (14,8)
Yaşadığı yer	Kentsel	39 (44,3)
	Kırsal	49 (55,7)

TCK: Türk Ceza Kanunu, *Veriler n (%) olarak gösterilmiştir.

TCK kapsamında gönderilen 88 olgunun 77'si (%87,5) fail olarak, 11'i (%12,5) mağdur olarak gönderilmiştir. Çalışmaya alınan olgularda en sık konulan üç tanı sırasıyla şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar (%35,2), bipolar duygudurum bozukluğu (%13,6) ve zekâ geriliği olmuştur. TCK kapsamında katılımcılar fail ve mağdur olarak gruplandırıldığında, olguların her ikisinde de en sık görülen tanı şizofreni ve diğer psikotik bozukluk olarak saptanmış; gruplar tanılar açısından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,321$). Olguların 39'unun (%44,3) düzenli tedavi aldığı görülmüştür.

Fail olarak gönderilen olgulardan şiddet suçu işlediği isnat edilenlerde en sık konulan ilk üç tanı sırasıyla şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar (%40,0), bipolar duygulanım bozukluğu (%25,7) ve zekâ geriliği (%14,3) iken; şiddet niteliği olmayan bir suç işlediği isnat edilenlerde ise en sık şizofreni ve diğer psikotik bozukluk (%31,0), sınır mental kapasite (%14,3) ve antisosyal kişilik bozukluğudur (%14,3). Tanı alma açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,041$). Tablo 2'de olguların klinik tanıları ve düzenli tedavi alma açısından karşılaştırma sonuçları gösterilmiş; TCK kapsamında fail olarak gönderilen olguların suçun niteliğine göre tanıları sunulmuştur.

Çalışmaya dâhil edilen TCK kapsamında fail olarak gönderilen olguların 45'i (%58,4) TCK 32. madde kapsamında gönderilmişken, 32'si (%41,6) TCK 57. madde kapsamında gönderilmiştir. Değerlendirme amaçlı gönderilen kişilerde görülen işlenen suçlar şu şekilde sıralanmıştır; tehdit/hakaret ($n=21$), yaralama ($n=27$), hırsızlık ($n=13$), cinsel suçlar ($n=5$), askerlikte izin tecavüzü/firar ($n=3$), mala zarar verme ($n=2$), kişiyi hürriyetinden yoksun bırakma ($n=2$), hükümlü ve tutuklunun kaçması ($n=1$), ormandan ağaç kesme ($n=1$), ibadethane ve mezarlıklara zarar verme ($n=1$), kasten adam öldürme ($n=1$). Suçun maddi konusu, en sık insana karşı (%72,7) olduğu görülmüştür. TCK kapsamında fail olarak gönderilen olguların suç dağılımı ve suçun özelliği Tablo 3'te gösterilmiştir.

Fail olarak gönderilen olguların suç işleme motivasyonlarına bakıldığında ($n=77$), sanrı veya varsanı nedeniyle 22 suç, maddi veya manevi çıkar amaçlı 26, bir olay sonrası reaktif 29 suçun işlendiği görülmüştür. Fail olarak gönderilen olgularda suç işleme motivasyonu sanrı veya varsanı olanların büyük çoğunluğu (%95,5) şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar tanısına sahip iken, maddi ve manevi çıkar elde etme amacıyla suç işleyenlerde antisosyal kişilik bozukluğu (%26,9) ve bir olay sonrası reaktif olarak suç işleyenlerde ise bipolar duygulanım bozukluğudur (%27,6). Suç işleme motivasyonuna göre olguların tanıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Çalışmaya alınan TCK 32. madde kapsamında fail olarak gönderilen olguların ($n=45$) 12'sinde (%26,7) cezai ehliyeti yok, 5'inde (%11,1) cezai ehliyeti azalmış ve 28'inde (%62,2) cezai ehliyeti tam kararına varılmıştır. Gruplar ara-

Tablo 2: TCK kapsamında fail ve mağdur olarak gönderilen olguların klinik özellikleri; şiddet suçu açısından dağılımları.

Özellikler*	Gönderilme Nedeni		TCK	P değeri Fail, (n=77)	Suçun Niteliği (n= 77)		P Değeri		
	Fail (n= 77)	Mağdur (n=11)			Şiddet Suçu	Şiddet Suçu Değil			
Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar	27 (35,1)	4 (36,4)	31 (35,2)	0,321 ^a	14 (40,0)	13 (31,0)	0.041 ^a		
Bipolar Duygulanım Bozukluğu	12 (15,6)	0 (0,0)	12 (13,6)		9 (25,7)	3 (7,1)			
Depresif Bozukluklar	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,1)		0 (0,0)	1 (2,4)			
Anksiyete Bozuklukları	4 (5,2)	0 (0,0)	4 (4,5)		1 (2,9)	3 (7,1)			
OKB	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,1)		1 (2,9)	0 (0,0)			
Sınır Mental Kapasite	8 (10,4)	1 (9,1)	9 (10,2)		2 (5,7)	6 (14,3)			
Zekâ Geriliği	8 (10,4)	3 (27,3)	11 (12,5)		5 (14,3)	3 (7,1)			
Hafif Bilişsel Yetmezlik	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (1,1)		0	0			
Antisosyal Kişilik Bozukluğu	7 (9,1)	0 (0,0)	7 (8,0)		1 (2,9)	6 (14,3)			
Kleptomani	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,1)		0 (0,0)	1 (2,4)			
Organik Duygudurum Bozukluğu	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,1)		1 (2,9)	0 (0,0)			
Akıl Hastalığı veya Zayıflığı Yok	7 (9,1)	2 (18,2)	9 (10,2)		1 (2,9)	6 (14,3)			
Tedavi durumu	Düzenli Tedavi Alıyor	38 (49,4)	1 (9,1)		39 (44,3)	0,020 ^a			
	Düzenli Tedavi Almıyor	39 (50,6)	10 (90,9)		49 (55,7)				

TCK: Türk Ceza Kanunu, ^aFisher'sExact Test kullanılmıştır. *Veriler n (%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 3: TCK kapsamında fail olarak gönderilen olgularda suçun özellikleri.

Özellikler	Sonuçlar (n=77)
Failin gönderilme nedeni	TCK 32. Madde kapsamında gönderilmiş 45 (58,4)
	TCK 57. Madde kapsamında gönderilmiş 32 (41,6)
İşlenen suç	Tehdit/Hakaret 21 (27,3)
	Yaralama 27 (35,1)
	Hırsızlık 13 (16,9)
	Cinsel Suçlar 5 (6,5)
	Askerlikte İzin Tecavüzü/Firar 3 (3,9)
	Mala Zarar Verme 2 (2,6)
	Kişiyi Hürriyetinden Yoksun Bırakma 2 (2,6)
	Hükümlü ve Tutuklunun Kaçması 1 (1,3)
	Ormandan Ağaç Kesme 1 (1,3)
	İbadethane ve Mezarlıklara Zarar Verme 1 (1,3)
	Kasten Adam Öldürme 1 (1,3)
Suçun maddi konusu	İnsana karşı 56 (72,7)
	Malvarlığına karşı 16 (20,8)
	Devlete karşı 4 (5,2)
	Diğer 1 (1,3)
Şiddet varlığı	Şiddet suçu 35 (45,5)
	Şiddet suçu değil 42 (54,5)
Toplam	77

TCK: Türk Ceza Kanunu, *Veriler n (%) olarak gösterilmiştir.

sında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Tablo 4'te TCK 32. madde kapsamında fail olarak gönderilen olguların cezai ehliyet durumlarına ve suç işleme motivasyonuna göre tanıları sunulmuştur.

Çalışmaya alınan TCK 32. madde kapsamında fail olarak gönderilen olguların cezai ehliyeti olmayanlarda en sık işlenen suç tehdit veya hakaret (%75,0), cezai ehliyeti azalmış olanlarda cinsel suçlar (%40,0), cezai ehliyeti tam olanlarda tehdit veya hakaret (%25,0) ve hırsızlık (%25,0) suçları iken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0.114$). Buna karşın, TCK 32. madde kapsamında fail olarak gönderilen olguların cezai ehliyeti olmayanlarda en sık görülen suç işleme motivasyonu sanrı veya varsanılar (%66,7) iken, cezai ehliyeti azalmış olanlar ve tam olanlarda ise maddi ve manevi çıkar sağlamadır (sırasıyla, %60,0 ve %60,7). Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 5).

TCK kapsamında mağdur olarak gönderilen olguların özelliklerine bakıldığında; toplam 11 kişi değerlendirilmeye alınmış olup, 7 kişinin cinsel suç, 3 kişinin yaralama ve 1 kişinin dolandırıcılığa maruz kaldığı görülmüştür. 4 hastanın şizofreni veya psikotik bozukluk, 1 hasta Sınır mental kapasite, 3 hasta zekâ geriliği, 1 hasta hafif bilişsel yetmezlik tanısı olduğu görülmüş; 2 kişide akıl hastalığı veya zayıflığı saptanmamıştır. Mağdura karşı işlenen suç türü, mağdurun suçu anlama kapasitesi açısından değerlendirilmesi, gönderilen olguların kendilerine karşı işlenen suç türüne göre tanıları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 4: TCK kapsamında fail olarak gönderilen olguların suç işleme motivasyonu ve ceza ehliyeti durumlarına göre tanıları.

Suç işleme motivasyonu ve ceza ehliyeti durumlarına göre tanıları*	Suç İşleme Motivasyonu (n=77)			P Değeri	Cezai Ehliyeti (n=45)			P Değeri
	Sanrı veya Varsanı	Maddi ve Manevi Çıkar Amacı	Bir Olay Sonrası Reaktif		Yok	Azalmış	Tam	
Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar	21 (95,5)	2 (7,7)	4 (13,8)	<0.001 ^a	9 (75,0)	1 (20,0)	1 (3,6)	<0.001 ^a
Bipolar Duygulanım Bozukluğu	1 (4,5)	3 (11,5)	8 (27,6)		2 (16,7)	0 (0,0)	1 (3,6)	
Depresif Bozukluklar	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	
Anksiyete Bozuklukları	0 (0,0)	1 (3,8)	3 (10,3)		0 (0,0)	0 (0,0)	4 (14,3)	
OKB	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	
Sınır Mental Kapasite	0 (0,0)	4 (15,4)	4 (13,8)		0 (0,0)	2 (40,0)	5 (17,9)	
Zekâ Geriliği	0 (0,0)	3 (11,5)	5 (17,2)		1 (8,3)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Antisosyal Kişilik Bozukluğu	0 (0,0)	7 (26,9)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	7 (25,0)	
Kleptomani	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Organik Duygudurum Bozukluğu	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	
Akıl Hastalığı veya Zayıflığı Yok	0 (0,0)	3 (11,5)	4 (13,8)		0 (0,0)	0 (0,0)	7 (25,0)	
Toplam	22 (28,5)	26 (33,8)	29 (37,7)			12 (26,7)	5 (11,1)	

^aFisher's Exact Test kullanılmıştır. *Veriler n (%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 5: TCK 32. madde kapsamında fail olarak gönderilen olguların cezai ehliyet durumlarına göre işledikleri suçlar ve suç işleme motivasyonu.

Cezai ehliyet durumlarına göre işledikleri suçlar ve suç işleme motivasyonu*	Cezai Ehliyeti (n=45)			P Değeri
	Yok	Azalmış	Tam	
Tehdit veya hakaret	9 (75,0)	1 (20,0)	7 (25)	0.114 ^a
Hırsızlık	2 (16,7)	0 (0,0)	7 (25)	
Yaralama	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (17,8)	
Kasten adam öldürme	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	
Mala zarar verme	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	
Cinsel suçlar	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (10,8)	
Kişiyi hürriyetinden yoksun bırakma	1 (8,3)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Askerikte izin tecavüzü veya firar	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (10,8)	
Hükümlü ve tutuklunun kaçması	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	
Ormandan ağaç kesme	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Sanrı veya varsanı	8 (66,7)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Suç İşleme Motivasyonu				
Maddi ve manevi çıkar sağlama	1 (8,3)	3 (60,0)	17 (60,7)	
Bir olay sonrası reaktif	3 (25,0)	1 (20,0)	11 (39,3)	

^aFisher's Exact Test kullanılmıştır.*Veriler n (%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 6: TCK kapsamında mağdur olarak gönderilen olguların kendilerine karşı işlenen suç türüne göre tanıları.

İşlenen suç türüne göre tanıları*	Mağdura Karşı İşlenen Suç (n=11)			P Değeri
	Yaralama	Cinsel suçlar	Dolandırıcılık	
Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar	0 (0,0)	3 (42,9)	1 (100,0)	0.718 ^a
Sınır Mental Kapasite	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	
Zekâ Geriliği	1 (33,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	
Hafif Bilişsel Yetmezlik	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Akıl Hastalığı veya Zayıflığı Yok	1 (33,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	
Toplam	3 (63,6)	7 (27,3)	1 (9,1)	

^aFisher's Exact Test kullanılmıştır. *Veriler n (%) olarak gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Literatürde, adli psikiyatrik değerlendirme için gönderilen tüm kişilerin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır (26,27). Çalışmamızda; adli makamlar tarafından ceza hukuku kapsamında değerlendirilmek üzere yönlendirilen ve raporu tamamlanan 88 adli olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Katılımcıları yaş ortalaması ve yaş grup dağılımları açısından literatür incelendiğinde, bir çalışma olguların %58,1'inin 34-65 yaş aralığında olduğunu göstermiş (28); Türkcan ve arkadaşları ise olguların yaş ortalamasını 32 olarak belirtmişlerdir (29). Başka bir çalışma, TCK kapsamında fail olarak gönderilenlerin büyük bir bölümünün daha genç grupta olduğunu, önemli bir kısmının 20-39 yaş arasındaki kişilerden oluştuğunu göstermiştir (30). Çalışmamızda TCK kapsamında gönderilenlerin %76,2'si 50 yaş altında olduğu saptanmıştır. İlk atak psikozdaki hastaların önemli bir kısmının tedaviye başvurmadan önce şiddet eylemi gerçekleştirdiği gösterilmiştir (31). Gönderilen kişilerin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha genç grupta olduğu gösterilmiş ve literatürde genç bireylerin daha fazla şiddet eyleminde bulunduğu bilgisini destekler niteliktedir (32,33).

Olgulara eğitim düzeyi açısından bakıldığında, ülkemizde yapılan bir çalışmada olguların %54,45'inin ilkökul ve %42,93'ünün orta öğretim mezunu olduğu bildirilmiştir (28). Verilerimiz literatür ile uyumlu eğitim düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir. Eğitim düzeyi arttıkça hem kişilerin toplum içerisinde yer edinme oranları ve bireysel/toplumsal faaliyetleri artmakta, hem de çalışma şartları ve gelir düzeyleri olumlu yönde etkilenmektedir (34). Eğitime daha çok destek verilmesinin suç oranlarını azaltmak konusunda yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Adli psikiyatrik vaka çalışmalarında kişilerin sosyokültürel özellikleri ile herhangi bir işte çalışıp çalışmadıkları önemli bir belirteç olarak araştırılmaktadır. Literatürde, ceza ehliyeti değerlendirilmesi için gönderilenlerinde çalışmayanların oranları, % 29.2 (35) - %50 arasında değişmektedir (29). Çalışmamızda ise çalışan oranın düşük olduğu, literatür ile de benzer olduğu görülmüştür. Ruhsal veya zihinsel bozukluğu olanlarda işsizlik oranlarının yüksek olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (36). Ruhsal veya zihinsel bozukluğu olanların iş hayatına kazandırılması dolayısı ile ekonomik özgürlüklerinin kazandırılmasını amaçlayan ulusal projelerin bu kişilerin suç ile ilişkilerinin azalmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Literatürde, adli psikiyatri birimlerine yönlendirilen kişilerin tanıları incelendiğinde en sık saptanan klinik tanıların kişilik bozuklukları, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, madde kullanım bozuklukları ve duygu durum bozuklukları olduğu rapor edilmiştir (37). Kalenderoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ceza hukuku kapsamında gönderilenler-

de en sık koyulan tanıları şizofreni (%31,1), madde kötüye kullanımı (%15,6) ve zekâ geriliği (%11,1) (38); Çöpoğlu ve ark.nın çalışmasında ise şizofreni, bipolar bozukluk ve zekâ geriliği olmuştur (39). Polat ve Hocoaoğlu tarafından yapılan çalışmada şiddet içerikli suçları işleyen hastalarda şizofreni (%37,5) ve duygu durum bozuklukları (%21,8) en sık saptanan klinik tanıları olarak bildirilmiştir (28). Çalışmamız kapsamında değerlendirilen kişilerde en sık saptanan klinik tanıları; şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar zekâ geriliği ve bipolar duyulanım bozuklukları olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatürdekine benzer şekilde şizofreni ve bipolar bozukluk başta olmak üzere psikiyatrik hastalarda saldırgan davranış gösterme ve suç işleme davranışının görülebildiğini desteklemektedir. Bu açıdan, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda oluşabilecek suç içerikli davranışların azaltılmasına yönelik tedavi planlamalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Ek olarak, olası sağlık hizmetine ulaşma ve tedavi devamının sağlanmasına yönelik sorunlar gözden geçirilmelidir.

Çalışmamız, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi, kişilik bozukluğu tanısı alan kişi oranlarının diğer ülkelerden daha düşük olduğunu göstermektedir. Kalenderoğlu ve ark. failerde kişilik bozukluğu tanısı saptamamış, Çöpoğlu ve ark. ise çalışmaya dâhil edilen kişilerin %10,8'inde kişilik bozukluğu olduğunu bildirmiştir (38,39). Kişilik bozuklukları daha fazla davranım sorunları gösteren türde hastalıklar olduğundan suça karışma daha fazla olmakta, akıl hastalığı veya zayıflığı oluşturmaması nedeniyle de ceza sorumluluklarının tam olduğu görülmektedir. Ayrıca, kişilik bozukluğu ektanısının akıl hastalığı veya zayıflığı bulunan kişilerde suça karışma davranışını artırabileceği, bu durumun yeterince değerlendirilmemesinin sonuçlar üzerinde etkili olabileceği, bu bireylerin kişilik özelliklerinin de değerlendirildiği ek araştırmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de alkol ve diğer madde kullanım oranları ve bağımlılıkları artmaktadır (40). Kalenderoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada ceza hukuku kapsamında gönderilenlerin yaklaşık %25'inde madde bağımlılığı tespit edilmiştir (38). Çalışmamızda alkol ve diğer madde bağımlılık oranının %4,1 gibi düşük oranda saptanmasının çalışmayı yürüttüğümüz bölgenin sosyokültürel ve ekonomik yapısı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca alkol madde bağımlısı bireylerin bilgilendirme ve farkındalığının artırılması, tedaviye yönlendirilmesinin ve psikososyal destek sağlanmasının bu kişilerin suç ile ilişkilerinin azaltılmasında rol alacağı düşünülmüştür.

Literatüre baktığımızda şizofreni hastalarında toplum geneli ile karşılaştırıldığında suç işleme oranının 3 kat arttığı, şiddet suçu oranının ise 7,2 kat arttığı gösterilmiştir (41). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da şizofreni hastalarının %49'unda hafif veya ciddi şiddet suçu işlediği, %13'ünde ci-

neyet suçu işlediği tespit edilmiştir (42). Bizim çalışmamızda fail olarak gönderilenlerde en sık işlenen suçlar yaralama (%35,1), tehdit/hakaret (%27,3) ve hırsızlık (%16,9) olarak saptanmıştır. Bu suçların %45,5'inin şiddet içerikli suçlar olduğu görülmüştür. Çalışmamızda failerde şiddet suçları işleyenler ile şiddet suçu işlemeyenlerin klinik tanılarının istatistiksel anlamlı olarak farklı olduğu görülmüş; şiddet suçu işleyenlerde en sık tanı şizofreni ve diğer psikotik bozukluk olarak saptanmıştır. Hastaların tanı ve tedavi süreçlerinin etkin bir şekilde yürütülmesi suç oranlarının azaltılması açısından önem arz etmektedir.

Literatür olguların suç işleme motivasyonları açısından incelendiğinde, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda sanrı veya varsanılar, bipolar duygulanım bozukluğu olanlarda gerçekleşen herhangi bir olay sonrası tepki gösterme suç ile ilişkili faktörler olarak bildirilmektedir (43). Çalışmamızda da şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda sanrı veya varsanılar %95,5 ile en sık suç işleme motivasyon nedeni olarak saptanmış, bipolar duygulanım bozukluğu olanlarda ise bir olay sonra reaktif olarak suç işleme oranı %27,6 olarak bulunmuştur. Çalışma verilerimizin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bu kapsamda bu kişilerin tanı, tedavi ve takip süreçlerinin etkin şekilde uygulanmasının ve sosyal yaşama adaptasyonlarının sağlanmasının; kişilere, ailelerine ve topluma doğrudan katkısı olacağı; bu kişilerin suç ile ilişkili durumlarının azaltılabileceği düşünülmüştür.

Literatür ceza sorumluluğu açısından incelendiğinde ülkemizde yapılan çalışmalarda adli psikiyatrik değerlendirme yapılan tüm olgularda ceza sorumluluğu olmadığını karar verilenlerin oranının %48,9 ile %53,8 arasında olduğu görülmüştür (29,39). Fazel ve Grann tarafından yürütülen çalışmada ceza sorumluluğu olmadığına karar verilenlerde en sık saptanan tanıları şizofreni, diğer psikotik bozukluklar, madde kullanım bozukluğu, depresyon ve anksiyete bozuklukları olarak rapor edilmiştir (44). Çalışmamızda TCK 32. madde kapsamında gönderilen 45 kişiden 12 kişinin (%26,7) cezai ehliyeti olmadığına karar verilmiş; bu gruba şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar (9 kişi), bipolar duygulanım bozukluğu-mani döneminde (2 kişi) olanların oluşturduğu görülmüştür. Çalışmamızdan elde edilen bu verilerde yukarıda ifade ettiğimiz şizofreni, bipolar duygulanım bozukluğu ve diğer psikotik bozuklukları olanların rehabilitasyonlarının önemi ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda ceza sorumluluğu tam olan grupta ilk sırada antisosyal kişilik bozukluğu ve sağlıklı bireylerin yer aldığı, bunu sınır mental kapasite ve anksiyete bozukluklarının takip ettiği, şizofreni tanısı olan 1 olgunun ve bipolar bozukluk olan 1 olgunun ceza sorumluluğunun tam olduğuna karar verildiği gösterilmiştir. Bu noktada ceza sorumluluğu açısından karar verilirken kişinin psikiyatrik tanısının olmasından ziyade, suç tarihinde hastalığın suç oluşumundaki etkisinin, kişinin muhakeme yetisindeki bozulmanın ve suç işlemedeki motivasyonunun değerlendirilmesinin önem arz etmektedir.

Literatürde ruhsal hastalığı olan mağdurlara karşı işlenen suçlarla ilgili bir çalışma bulunmamakla birlikte bizim çalışmamızda, TCK kapsamında mağdur olarak gönderilen olgularda cinsel suçlar ve yaralama suçları; vaka olarak şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar ile sınır mental kapasite veya zekâ geriliği ön plana çıkmaktadır. Kendini ruhsal olarak koruyamayan ve suçu anlama kapasitesi olmayan bireylere karşı işlenen suçlarda hastanın koruma altına alınmasına yönelik yapılan yasal düzenlemelerin önemli olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda en önemli kısıtlılık, retrospektif ve dosya taranması şeklinde tasarlandığından, incelenen vaka sayısının azlığıdır; ek olarak bazı dosyadaki bilgi eksikleri nedeniyle çalışmadan çıkarılan kişi sayısı kayıt altına alınamamıştır. Hastaların tedavi altında olup olmadıkları yönündeki bilgi eksikliği kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Yeni çalışmaların ayrıntılı klinik bilgileri de içermesi ve prospektif olarak planlanması önem arz etmektedir.

Çalışmamız; bütüncül bir bakış açısı sunması, TCK kapsamında gönderilen bireylerin sosyodemografik özellikleri ve farklılıkları ortaya koyması nedeniyle literatüre değerli katkılar sunmaktadır. Ayrıca, adli psikiyatri alanında görev yapacak hekimlere TCK kapsamında fail veya mağdur olarak gönderilen olgularda, demografik özellikler, alkol-madde kullanımı, suç ile ilgili özellikler, alınan kararlar ve klinik tanı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde yol gösterici olabileceği düşünülmüştür. Örneklem sayısının artırılmasının ve araştırmanın çok merkezli yapılmasının bu konuda bilgi edinmek için yararlı olacağı düşünülmektedir.

Buradan yola çıkarak, çalışmamız benzeri araştırmaların sonuçları ile adli psikiyatrik değerlendirmede birliktirlik misyonu olan psikiyatristlerin hasta değerlendirmesine yardımcı olacaktır. Böylelikle, olguların doğru şekilde değerlendirilmesi ve doğru kararların verilmesi ile hem hastaların korunması ve tedavi edilmesine hem de toplumun korunmasına yardımcı olunacaktır. Ayrıca ruhsal bozukluğu olanların suça karışmasına yatkınlık oluşturan sosyodemografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi, suçu önlemeye yönelik geliştirilen ulusal projelere katkı sağlayacaktır.

Teşekkür

Çalışmamıza sağladığı desteklerden dolayı Prof. Dr İsmail Ak'a teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Esra Puse Bayramoğlu hasta ve sağlıklı kontrol grubu katılımcılarının bulunması, değerlendirme araçlarının uygulanması, ham sonuçların sağlanması, sonuçların analizi ve benzer çalışmaların incelenmesinden sorumlu iken, **Esra Puse Bayramoğlu** ve **Nefise Demir** araştırmanın uygulanması, makalenin yazılması, sonuçların görselleştirilmesi, biyoistatistiksel değerlendirme ve yorumlanmasından sorumludur. Bu araştırma makalesi **Esra Puse Bayramoğlu'nun** Tıpta uzmanlık tez çalışmasından üretilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, bu makalede tartışılan konu veya materyallerde herhangi bir finansal çıkarı veya finansal olmayan çıkarı olmadığını onaylar. Yazarlar, bu makalede tartışılan konu veya materyallerde herhangi bir finansal çıkarı (onur ücreti; eğitim hibeleri; konuşmacı bürolarına katılım; üyelik, istihdam, danışmanlık, hisse sahipliği veya diğer öz sermaye çıkarları ve uzman tanıklığı veya patent lisansı düzenlemeleri gibi) veya finansal olmayan çıkarı (kişisel veya profesyonel ilişkiler, bağlantılar, bilgi veya inançlar gibi) olan herhangi bir kuruluş veya kuruluşla hiçbir bağlantıları veya katılımları olmadığını onaylar. Bu makale başka bir dergiye veya başka bir yayın organına gönderilmemiştir veya bu dergilerde inceleme altında değildir.

Finansal Destek

Bu araştırma kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki herhangi bir fon kuruluşundan özel bir destek almamıştır.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 06.08.2021 tarih ve 2021/625 sayılı karar ile onaylanmıştır. Veri Kullanılabilirlik Beyanı: Çalışma sırasında kullanılan ve analiz edilen veriler, makul bir talep üzerine yazar Esra Puse Bayramoğlu'ndan temin edilebilir. Yapay Zeka Kullanımı: Araştırmanın yapılması ya da makalenin yazımında yapay zeka programlarından yararlanılmamıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Yıldız S. Ceza hukukunda akıl hastalığı ve akıl hastalarının yargılanması. *Sos Ekon Araştırmalar Derg.* 2002;2 (4):140–51.
2. Buchanan A. Who needs capacity? *Int J Law Psychiatry.* 2015;40:1–5.
3. Özden SY. Adli Psikiyatri. Adli Psikiyatri. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2009.
4. Karakehya H, Usluadam AK. Türk Ceza Hukuku Öğretisinde Suçun Manevi Unsuru Bağlamında Suç Genel Teorisine İlişkin Görüşler. *J Penal Law Criminol.* 2015;3 (2):1–24.
5. Sercan M. Adli Psikiyatri: Hukuk ve Tıp Dili Arasında Çeviri. In: Uygur N, editor. *Adli Psikiyatri - Uygulama Kılavuzu.* Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları; 2018. p. 1–19.
6. Yee N, Matheson S, Korobanova D, Large M, Nielssen O, Carr V, et al. A meta-analysis of the relationship between psychosis and any type of criminal offending, in both men and women. *Schizophr Res.* 2020;220:16–24.
7. Vinkers DJ, De Beurs E, Barendregt M, Rinne T, Hoek HW. The relationship between mental disorders and different types of crime. *Crim Behav Ment Heal.* 2011;21 (5):307–20.
8. Volavka J. Violence in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Danub.* 2013 Mar;25 (1):24–33.
9. Bo S, Abu-Akel A, Kongerslev M, Simonsen E. Predictors of criminal offending in a clinical sample of patients diagnosed with schizophrenia: A 6-year follow-up study. *Personal Disord Theory, Res Treat.* 2021;12 (3):216.
10. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009 Aug;6 (8):e1000120.
11. Aydın S, Batmaz S, Aslan EA, Çelikbaş Z, Çetin S. Adli Psikiyatri Raporlarının Değerlendirilmesinde Multidisipliner Yaklaşım. *Bull Leg Med Tıp Bülteni.* 2021;26 (2):101–11.
12. Kulkara NS, Güllü D, Kıvrıkoğlu F. Şiddet ve duygudurum bozukluğu ilişkisi: Bir gözden geçirme. *Türkiye Bütüncül Psikoterapi Derg.* 2020;3 (6):51–66.
13. Belete H, Mulat H, Fanta T, Yimer S, Shimelash T, Ali T, et al. Magnitude and associated factors of aggressive behaviour among patients with bipolar disorder at Amanual Mental Specialized Hospital, outpatient department, Addis Ababa, Ethiopia: cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2016 Dec;16 (1):443.
14. Lofthouse RE, Golding L, Totsika V, Hastings RP, Lindsay WR. Predicting aggression in adults with intellectual disability: A pilot study of the predictive efficacy of the Current Risk of Violence and the Short Dynamic Risk Scale. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2020 Jul;33 (4):702–10.
15. Smeijers D, Bulten E, Buitelaar J, Verkes RJ. Associations Between Neurocognitive Characteristics, Treatment Outcome, and Dropout Among Aggressive Forensic Psychiatric Outpatients. *Int J Offender Ther Comp Criminol.* 2018 Sep;62 (12):3853–72.
16. Liljegren M, Naasan G, Temlett J, Perry DC, Rankin KP, Merri-lee J, et al. Criminal behavior in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2015 Mar;72 (3):295–300.
17. Young MM, De Moor C, Kent P, Stockwell T, Sherk A, Zhao J, et al. Attributable fractions for substance use in relation to crime. *Addiction.* 2021 Nov;116 (11):3198–205.
18. Asan Ö, Tıkır B, Okay İT, Göka E. Bir AMATEM birimine başvuran alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Bağımlılık Derg.* 2015;16 (1):1–8.
19. Whiting D, Lichtenstein P, Fazel S. Violence and mental disorders: a structured review of associations by individual diagnoses, risk factors, and risk assessment. *The Lancet Psychiatry.* 2021 Feb;8 (2):150–61.
20. Nestor PG. Mental disorder and violence: personality dimensions and clinical features. *Am J Psychiatry.* 2002 Dec;159 (12):1973–8.
21. Köroğlu E. DSM-5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık; 2018.
22. Bourget D, Whitehurst L. Amnesia and crime. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2007;35 (4):469–80.
23. Soysal H. Dürtü Kontrol Bozukluklarının Adli Psikiyatrik Yönleri. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar.* 2015;7 (1):16–29.
24. Kandemir F, Büken B, Büken E, Erkol Z. Kleptomani (Çalma Deliliği) ye Yol Açan Faktörler ve Ceza Sorumluluğu'nun Değerlendirilmesi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg.* 2014;1 (2):21–4.
25. Yıldız ME. Cinsel sapma teşkil eden zihinsel bozuklukların (parafililerin) failin kusur yeteneğine etkisi. *Ankara Sos Bilim Üniversitesi Hukuk Fakültesi Derg.* 2022;4 (1):96–211.
26. Valença AM, Carvalho de Oliveira G, Telles LE de B, da Silva AG, da Silva JAR, Barros AJ, et al. Matricide, parricide, and filicide: Are major mental disorders or personality disorders involved? Assessment of criminal responsibility in Brazilian cases. Vol. 66, *Journal of forensic sciences.* United States; 2021. p. 2048–53.

27. Graz C, Etschel E, Schoech H, Soyka M. Criminal behaviour and violent crimes in former inpatients with affective disorder. *J Affect Disord*. 2009 Sep;117 (1-2):98-103.
28. Polat S, Hocaoğlu C. Clinical features, cases of psychiatric diagnosis and socio-demographic characteristics of patients with polyclinics of forensic psychiatry in education research hospital. *Ortadoğu Tıp Derg*. 2020;12 (2):290-4.
29. Türkcan S, İncesu C, Canbek Ö, Can Y, Sercan M, Uygur N. 1831 adli olgunun tanı dağılımı ve tanı-suç bağlantısının değerlendirilmesi. *Düşünen Adam*. 2000;13 (3):132-7.
30. Alhumoud A, Zahid M, Ibrahim S, Syed T, Naguy A. Forensic psychiatry in Kuwait - characterization of forensic psychiatry patients evaluated over year duration in the only available forensic psychiatry unit. *Int J Law Psychiatry*. 2018;60:12-6.
31. Large MM, Nielsen O. Violence in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2011;125 (2-3):209-20.
32. Andrews DA, Bonta J. *The psychology of criminal conduct*. 5th ed. Routledge; 2010.
33. Bo S, Abu-Akel A, Kongerslev M, Haahr UH, Simonsen E. Risk factors for violence among patients with schizophrenia. *Clin Psychol Rev*. 2011;31 (5):711-26.
34. Gölpek F. Eğitim getirilerinin özel ve sosyal açıdan incelenmesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilim Fakültesi Derg*. 2012;14 (1):43-53.
35. İnan S, Yıldızhan E, Öncü F. [The Disease History, Sociodemographics, and Criminal Features of the Homicidal Forensic Psychiatric Patients]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2018;29 (4):258-68.
36. Mete B, Soyiler V, Pehlivan E. Investigation of the relationship between psychiatric disorders and suicide: A retrospective research based on records for 2013-2018. *Klin Psikiyatr DERGI-SI-TURKISH J Clin PSYCHIATRY*. 2020;23 (1).
37. Gottfried ED, Christopher SC. Mental Disorders Among Criminal Offenders: A Review of the Literature. *J Correct Heal care Off J Natl Comm Correct Heal Care*. 2017 Jul;23 (3):336-46.
38. Kalenderoğlu A, Yumru M, Selek S, Savaş HA. Gaziantep Üniversitesi tıp fakültesi adli psikiyatri birimine gönderilen olguların incelenmesi. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2007;
39. Çöpoğlu US, Bülbül F, Kocaçaya MH, Alıcı D, Taştan MF, Ünal A, et al. Evaluation of psychiatric diagnosis, substance use situations, sociodemographic and clinical features of cases in forensic psychiatry unit. In: *New Symposium Journal*. 2014. p. 1-6.
40. Turhan Gürbüz P, Çoban ÖG, Erdoğan A, Kopuz HY, Adanir AS, Önder A. Evaluation of internet gaming disorder, social media addiction, and levels of loneliness in adolescents and youth with substance use. *Subst Use Misuse*. 2021;56 (12):1874-9.
41. Meehan J, Flynn S, Hunt IM, Robinson J, Bickley H, Parsons R, et al. Perpetrators of homicide with schizophrenia: a national clinical survey in England and Wales. *Psychiatr Serv*. 2006 Nov;57 (11):1648-51.
42. Ural C, Öncü F, Belli H, Soysal H. Adli psikiyatrik süreç içindeki şizofreni hastalarının şiddet davranışı değişkenleri: bir olgu kontrol çalışması. *Turk Psikiyatr Derg*. 2013;24 (1):17-24.
43. Hodgins S, Hiscoke UL, Freese R. The antecedents of aggressive behavior among men with schizophrenia: a prospective investigation of patients in community treatment. *Behav Sci Law*. 2003;21 (4):523-46.
44. Fazel S, Grann M. Older criminals: a descriptive study of psychiatrically examined offenders in Sweden. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Oct;17 (10):907-13.

Amyand's Hernia: A Case Report

Amyand Hernisi: Olgu Sunumu

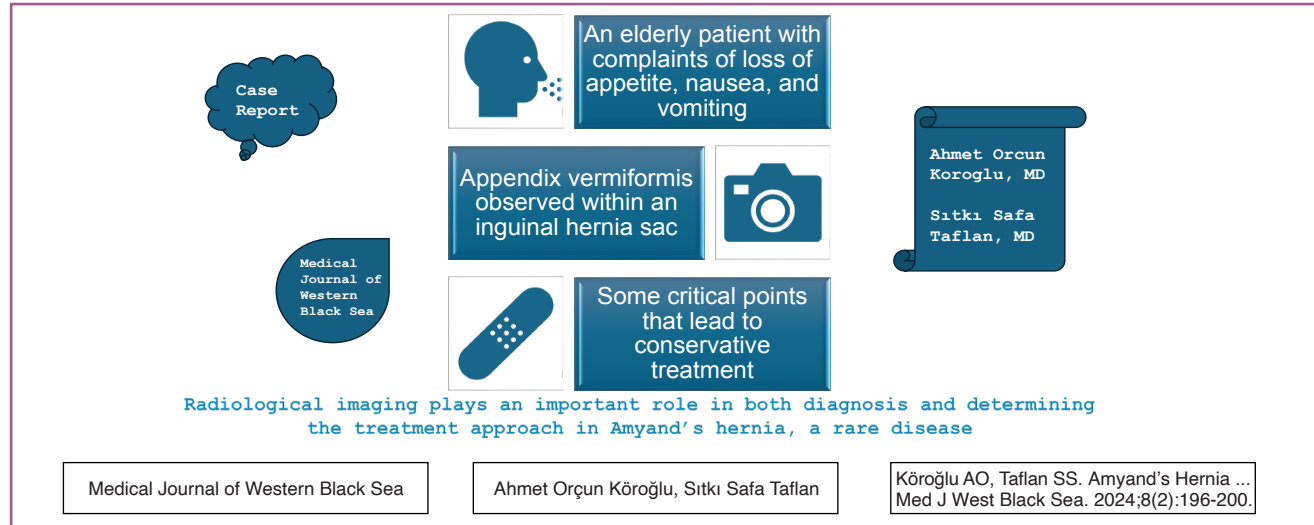
Ahmet Orçun KÖROĞLU ^{ID}, Sıtkı Safa TAFLAN ^{ID}

Ankara Etlik City Hospital, Department of Radiology, Ankara, Türkiye

ORCID ID: Ahmet Orçun Köroğlu 0009-0009-7063-1231, Sıtkı Safa Taflan 0009-0000-4623-0053

Cite this article as: Köroğlu AO and Taflan SS. Amyand's hernia: a case report. Med J West Black Sea. 2024;8(2):196-200.

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Amyand's hernia is defined as the presence of the appendix vermiformis (inflamed or non-inflamed) within the inguinal hernia sac. It is seen in approximately 1% of inguinal hernia cases. This extremely rare condition is often diagnosed conventionally, at surgery. However, with the increasing use of computed tomography (CT) and ultrasonography (US) examinations, preoperative diagnosis is also possible. The treatment approach varies depending on whether the appendix inside the hernia sac is inflamed or not. For this reason, imaging examinations are of great importance in making a diagnosis and directing treatment. As a result of imaging examinations in an elderly patient in our clinic, colon, small intestine segments, omentum and appendix were detected in the right inguinal canal. Since the appendix was also located within the hernia sac, the case was called Amyand's hernia. In this article, we wanted to draw attention to Amyand's hernia in general and the place of radiological examination in diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: Appendix vermiformis, Amyand's hernia, inguinal hernia, computed tomography, ultrasonography

GRAFİKSEL ÖZET



ÖZ

Amyand hernisi appendiks vermiformisin (inflame veya non- inflame) inguinal herni kesesi içerisinde bulunması olarak tanımlanır. İnguinal herni olgularının yaklaşık %1' inde görülür. Bu son derece nadir görülen durum sıklıkla geleneksel olarak, ameliyatta teşhis edilir. Ancak giderek artan oranda bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (US) tetkiklerinin kullanımıyla birlikte ameliyat öncesi teşhis de mümkündür. Herni kesesi içerisindeki appendiks inflame olup olmamasına göre tedavi yaklaşımı değişmektedir. Bu sebeple tanı koymada ve tedaviyi yönlendirmede görüntüleme tetkikleri büyük öneme sahiptir. Kliniğimizde yaşlı bir hastada görüntüleme tetkikleri sonucunda sağ inguinal kanal içerisinde kolon, ince bağırsak segmentleri, omentum ve apandiks tespit edildi. Apandiks de fıtık kesesi içerisinde bulunduğundan olgu Amyand hernisi olarak adlandırıldı. Bu yazımızda genel olarak Amyand hernisine ve bu hastalıkta radyolojik incelemenin tanı ve tedavideki yerine dikkat çekmek istedik.

Anahtar Sözcükler: Appendiks vermiformis, Amyand hernisi, inguinal herni, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi

INTRODUCTION

A hernia is defined as the protrusion of any organ or tissue from its anatomical position through the abdominal wall, fascia, or any connective tissue. Inguinal hernia is the most prevalent type among hernias. It generally presents to a clinic with a bulge in the groin region. The omentum, small intestine, or bladder can be found within the inguinal hernia sac. Occasionally, herniation of appendix vermiformis can also be seen (1,2). Amyand's hernia is defined as the presence of the appendix vermiformis within the inguinal hernia sac, whether inflamed or not (3-5). "Claudius Amyand, surgeon to King II George who first discovered a perforated appendix vermiformis within the hernia sac and named the disease with his own name" (6,7). Amyand hernia is an uncommon type of hernia with an incidence of %0.5 – 1 (8,9). It is mostly seen on the right, but if the high mobility of caecum is present, it can be seen on the left (10). Diagnosis of Amyand's hernia preoperatively is challenging. Imaging modalities such as computed tomography (CT) and ultrasonography (US) helpful but the laparoscopy still remains they gold standart in they ultimate diagnosis. Treatment

options depend on patient's condition but routinely appendectomy is preferred. Application of routine appendectomy is still debatable. In this investigation, we report a rare case of Amyand's hernia in an elderly patient in which appendectomy is not preferred.

CASE REPORT

A 91-year-old male patient presented to our hospital's emergency department with symptoms of decreased appetite, nausea, and vomiting. He stated that his complaints lasted for 2 days. The patient was referred from an external center with suspicion of acute appendicitis and hernia. There was no abdominal pain upon admission. Gas and stool discharge was also present. On physical examination, the abdomen is comfortable; There was no defense, rebounding or precision. Bowel sounds were hyperactive. At the same time, spontaneously reducing umbilical hernia and reducible right-sided inguinal hernia were detected in the physical examination. Rectal examination revealed normal stool smear. There was a significant widespread temperature increase, swelling, hyperemia and diameter differ-

ence in the left leg compared to the right. There was edema in the pretibial and dorsum of the foot. Other system examinations were normal. It was discovered that he had been suffering from chronic heart failure, coronary artery disease, diabetes mellitus and hypertension for many years. He had a previous surgical history of coronary artery bypass graft operation. In laboratory evaluation, white blood cell count was: 24 K/UI, CRP: 74 mg/l. Other biochemical parameters were at normal values. US and CT were performed as imaging examinations. As a result of these examinations,

bowel loops and omentum herniated through a 32 mm wide fascial defect at the umbilicus level were observed. At the same time, the colon, small bowel loops and omentum herniated from the right inguinal region were observed. It was seen in the appendix hernia sac. No findings consistent with appendicitis were observed (Figures 1-4). The patient was consulted at the general surgery and infectious disease clinics at our institution. Considering that the patient's complaints on the left leg were in favor of cellulitis, it was decided to take a blood culture, start appropriate antibiotic

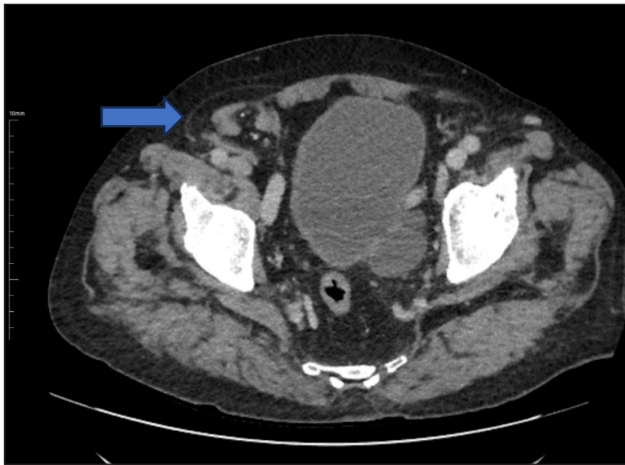


Figure 1: Axial CT image shows enlarged right inguinal canal and appendix beginning to herniate into the canal (Arrow).

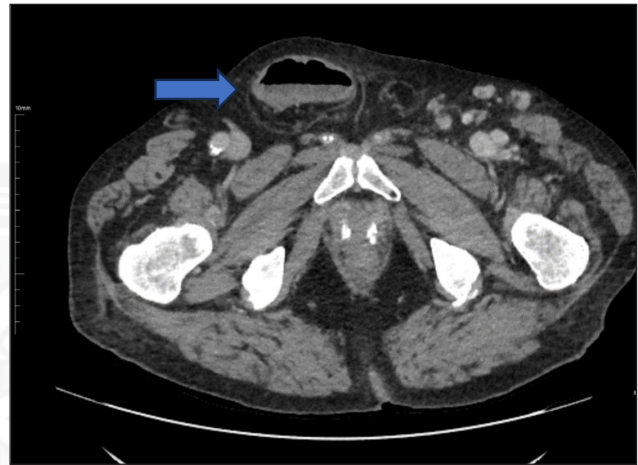


Figure 2: Axial CT image shows enlarged right inguinal canal and inguinal herniation (Arrow).

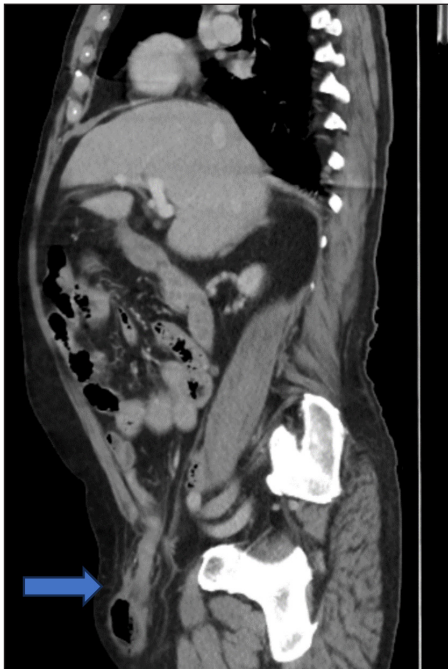


Figure 3: Sagittal reformat of the CT scan shows the herniated appendix as hyperdense tissue in the anterior abdominal wall suggesting Amyand's hernia (Arrow).

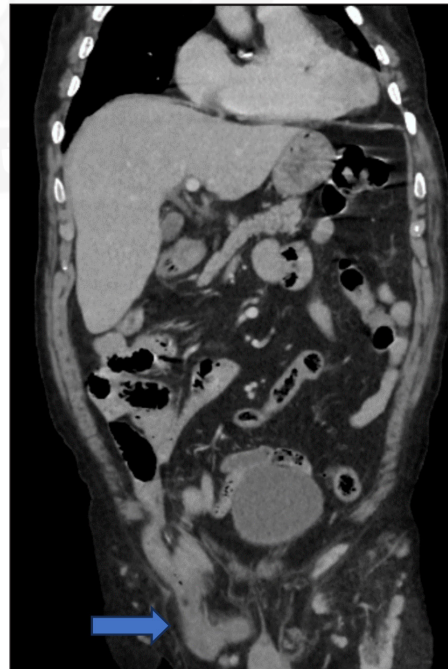


Figure 4: Coronal reformat of the CT scan shows the herniated appendix into the inguinal canal (Arrow).

therapy, and check the infectious diseases outpatient clinic. Surgical intervention was not considered for the patient due to umbilical hernia and Amyand's hernia. No pathological condition was encountered during follow-up and control examinations.

DISCUSSION

The appendix can be found in different anatomical regions. The primary reasons for this are the different location of the cecum or malrotations that develop during intestinal rotation during the embryological period. When the cecum is large in size, the appendix may extend into the pelvis and become displaced (11).

While the appendix may be within the hernia sac, there are also cases showing that the appendix is within the scrotum and left inguinal hernia sac. Reasons for it being left-sided include situs inversus, mobile cecum, and intestinal malrotation (10).

With the discovery of a perforated appendix within the hernia sac by Claudius Amyand in 1735; The presence of the appendix within the inguinal hernia sac is defined as Amyand's hernia (6,7). The herniated appendix may remain normal, that is, non-inflamed. When there are factors that may cause inflammation, the blood supply to the appendix may be impaired and acute appendicitis may develop. These reasons include adhesions formed in chronic hernias and increased intra-abdominal pressure (8,9). Amyand's hernia is more common in men, but female patients with Amyand's hernia are postmenopausal and usually have a femoral hernia (12). The presence of a normal appendix in the inguinal hernia sac accounts for %1 of all external hernias (8,9). The occurrence of inflamed and/or perforated appendicitis concomitant with incarcerated inguinal hernia is extremely rare, accounting for approximately 0.13% of all acute appendicitis cases (13). In this case we presented, there was a non-inflamed appendix within the right-sided inguinal hernia sac.

Diagnosing Amyand's hernia preoperatively is still challenging. Diagnosis is often made intraoperatively. However, US or CT can be helpful to show the appendix inside the hernia sac (14,15). "Luchs et al. reported two cases of incarcerated Amyand's hernia, which they diagnosed preoperatively with CT" (14). In addition, "Weber argued that Amyand's hernia could be diagnosed preoperatively" (16).

In the differential diagnosis of Amyand's hernia, one may encounter "incarcerated or strangulated inguinal hernia, inguinal lymphadenitis, testicular torsion, acute epididymitis, acute hydrocele, and focal panniculitis" (8). At this juncture, imaging methods are crucial for achieving an accurate diagnosis. To confirm the presence of Amyand's hernia, sagittal and coronal reformat CT images are valuable for visualizing

the appendix, a blind-ended tubular structure that enters the inguinal canal. Signs of inflammation of the appendix on CT include an increase in lumen diameter, fluid collection, contamination of periappendicular fatty tissue, and cecal thickening. "US may also reveal the presence of a blunt-ended, non-compressible ring within the inguinal hernial sac; Inflammation is suspected if there is a dilated appendix lumen (lumen diameter > 7.2 mm), increased vascularity of the wall, and tenderness during compression" (17,18).

Since Amyand's hernia is an uncommon clinical condition, there is a scarcity of studies in the literature involving large series. For this reason, there is no universally agreed-upon treatment protocol. Treatment approaches vary based on the condition of the appendix within the hernial sac. If the appendix in the sac is inflamed or perforated, appendectomy is performed. However, if a non-inflamed appendix is detected, whether appendectomy should be performed or not is a matter of debate due to the risk of infection in routine hernia repairs. The risk of infection that may develop is unknown. It is not preferred to perform appendectomy prophylactically in the elderly patient group. The causes for this have been shown to be prolonged surgery time, other accompanying diseases, and the low probability of appendicitis in this age group. It has been documented that appendicitis may be provoked due to manipulation of the normal appendix within the hernia sac (6,15). While Lasonof and Basson argue that if the appendix is normal, appendectomy can only be performed in young patients and that the appendix vermiformis should be reduced without performing appendectomy; Ofili stated that he performed appendectomy on 11 patients with Amyand's hernia. He reported that he did not encounter complications such as wound infection or recurrent hernia, and advocated that appendectomy should be performed in all Amyand hernias (19,20). In our case, the decision was made not to perform surgical treatment because a non-inflamed appendix was found in the inguinal hernia sac in an elderly patient. Amyand's hernia; Since it is rare, not enough studies have been done on it and there is still no clear and accepted approach to its treatment. At this point, we aimed to conduce to the literature with our case, where a generally accepted treatment approach was applied and positive results were obtained.

In conclusion, Amyand's hernia is an uncommon variety of inguinal hernia that is more prevalent, particularly among the elderly. The rarity of this condition complicates the initial clinical diagnosis. Radiological examinations performed at this stage are the only way to visualize the appendix within the herniated inguinal canal. Additionally, the treatment plan varies depending on whether the appendix is inflamed or not. For all these reasons, imaging methods are very useful in Amyand's hernia cases; It provides guidance in terms of diagnosis and treatment approach.

Acknowledgment

The authors would like to thank the radiology department of Etlik City Hospital.

Author Contributions

Concept: **Ahmet Orçun Köroğlu, Sıtkı Safa Taflan**, Design: **Ahmet Orçun Köroğlu, Sıtkı Safa Taflan**, Data collection or processing: **Ahmet Orçun Köroğlu, Sıtkı Safa Taflan**, Analysis or Interpretation: **Ahmet Orçun Köroğlu, Sıtkı Safa Taflan**, Literature search: **Ahmet Orçun Köroğlu, Sıtkı Safa Taflan**, Writing: **Ahmet Orçun Köroğlu, Sıtkı Safa Taflan**, Approval: **Ahmet Orçun Köroğlu, Sıtkı Safa Taflan**.

Conflicts of Interest

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Support

The authors declare that this study has received no financial support.

Ethical Approval

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of the case report and the accompanying images.

Review Process

Externally peer-reviewed.

REFERENCES

- Gurer A, Ozdogan M, Ozlem N, Yildirim A, Kulacoglu H, Aydin R. Uncommon content in groin hernia sac. *Hernia*. 2006 Apr;10(2):152-5. doi: 10.1007/s10029-005-0036-4. Epub 2005 Sep 20. PMID: 16172801.
- Casadio G, Chendi D, Franchella A. Fishbone ingestion: two cases of late presentation as pediatric emergencies. *J Pediatr Surg*. 2003 Sep;38(9):1399-400. doi: 10.1016/s0022-3468(03)00406-8. PMID: 14523830.
- Carey LC: Acute appendicitis occurring in hernias: a report of 10 cases. *Surgery* 1967; 31: 236-8.
- Doig C M. Appendicitis in umbilical hernial sac. *Br Med J* 1970; ii: 113-4.
- Archampong E Q. Strangulated obturator hernia with acute gangrenous appendicitis. *BrMedJ* 1969; i: 230.
- Öztürk E, Garip G, Yılmazlar T. Amyand herni. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30(3):225- 6.
- Hutchinson R. Amyand's hernia. *J R Soc Med* 1993; 86: 104-5
- Luchs JS, Halpern D, Katz DS. Amyand's hernia: prospective CT diagnosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24(6):884-6.
- House MG, Goldin SB, Chen H. Perforated Amyand's hernia. *South Med J*. 2001;94(5):496-8.
- Logan MT, Nottingham JM. Amyand's hernia: a case report of an incarcerated and perforated appendix within an inguinal hernia and review of the literature. *Am Surg* 2001;67(7):628-9.
- Priego P, Lobo E, Moreno I, et al. Acute appendicitis in an incarcerated crural hernia: analysis of our experience. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97:707-15.
- Zissin R, Brautbar O, Shapiro-Feinberg M. CT diagnosis of acute appendicitis in a femoral hernia. *Br J Radiol* 2000; 73: 1013-4.
- Bendavid R. The unified theory of hernia formation. *Hernia* 2004; 8: 171-6.
- Ryan WJ. Hernia of the vermiform appendix. *Ann Surg* 1937; 106: 135.
- Luchs JS, Halpern D, Katz DS. Amyand's hernia: prospective CT diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 884-6.
- Solecki R, Matyja A, Milanowski W. Amyand's hernia: A report of two cases. *Hernia* 2003;7: 50-1.
- Weber RV HZ, Kraal JG. Amyand's hernia: Etiologic and therapeutic implications of the two complications. *Surg Rounds* 1999;22:552-6.
- Kathar Hussain, M.r., N, K. A case report of Amyand hernia—radiological diagnosis and literature review. *Egypt J Radiol Nucl Med* 51, 226 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00346-4>
- Ornelas-Cortinas G, Cantu-Gonzalez J, Enríquez-Rodríguez R, Montemayor-Martinez A, Negreros-Osuna A, Cortinas-Gonzalez J et al (2019) Acute appendicitis in Amyand's hernia: ultrasound findings and histopathology correlation. A case report. *J Surg Case Rep* 2019(11):rjz335
- LosanoV JE, Basson MD (2008) Amyand hernia: a classification to improve management. *Hernia* 12:325–326
- Ofili OP. Simultaneous appendectomy and inguinal herniorrhaphy could be beneficial. *Ethiop Med. J*. 1991;29:37-8

Adult Tracheobronchomalacia that Progressed Following Radiotherapy in an Advanced-stage Lung Cancer Patient: A Rare Case Report

İleri Evre Akciğer Kanseri Hastasında Radyoterapi Sonrası İlerleyen Erişkin Trakeobronkomalazi: Nadir Bir Olgu

Hülya ABALI , Seda TURAL ÖNÜR , Aslı BİÇEN , Kaan KARA 

Health Sciences University, Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Pulmonology, Istanbul, Türkiye

ORCID ID: Hülya Abalı 0000-0003-4041-7479, Seda Tural Önür 0000-0002-0657-0392, Aslı Biçen 0000-0002-7368-2714, Kaan Kara 0000-0001-5896-2497

Cite this article as: Abalı H et al. Adult tracheobronchomalacia that progressed following radiotherapy in an advanced-stage lung cancer patient: a rare case report. Med J West Black Sea. 2024;8(2):201-206.

GRAPHICAL ABSTRACT

Tracheobronchomalacia, a rare complication of radiotherapy (RT), should be considered in an advanced lung cancer patient whose respiratory symptoms exacerbate following RT.

Rare Complication

Airways on inspiration Airways on expiration

2 years later

60 Gy RT in 30 fractions

In patients with advanced-stage lung cancer who experience worsening dyspnea and cough following palliative RT, tracheobronchomalacia should also be taken into account. Thus, the patients may be managed with appropriate treatment earlier.

Medical Journal of Western Black Sea

Hülya Abalı, Seda Tural Önür, Aslı Biçen, Kaan Kara

Abalı H et al. Adult tracheobronchomal... Med J West Black Sea. 2024;8(2):201-206.

ABSTRACT

Background: Tracheobronchomalacia (TBM) is the collapse of the trachea and bronchi, which leads to respiratory symptoms and complications, often on forced expiration. Radiotherapy (RT) is a rare cause of adult TBM. TBM developing after RT may worsen clinical findings in lung cancer patients. We intended to emphasize the rare potential damage of RT to tracheobronchial tree and review TBM caused by RT through this first case in the literature.

Case report: An 83-year-old male patient was referred to our pulmonology center to diagnose a lung mass detected on the thoracic computed tomography (CT) performed in an external hospital. TBM and a vegetating tumor was observed on bronchoscopy. Biopsy from the tumor was reported as a squamous cell carcinoma. The patient's dyspnea and cough had worsened two months after palliative RT. In the last thoracic CT scan, it was observed that the tracheal collapse two years ago had progressed. Inhaler bronchodilator and symptomatic treatment were initiated, and the patient was taken under intermittent outpatient clinic follow-up.

Conclusion: In patients with advanced-stage lung cancer who experience worsening dyspnea and cough following palliative RT, TBM should also be taken into account. Thus, the patients may be managed with appropriate treatment earlier.

Keywords: Tracheomalacia, bronchomalacia, radiotherapy, bronchoscopy, computed tomography

GRAFİKSEL ÖZET

Radyoterapinin (RT) nadir bir komplikasyonu olan trakeobronkomalazi, RT sonrası solunum semptomları şiddetlenen ileri akciğer kanseri hastalarında düşünülmelidir.

Nadir komplikasyon

2 yıl sonra

30 fraksiyonda
60 Gy lik doz RT

Inspirasyonda havayolları Ekspirasyonda havayolları

Palyatif RT'yi takiben dispnesi ve öksürüğü artan ileri evre akciğer kanserli hastalarda trakeobronkomalazi de dikkate alınmalıdır. Böylece hastalar uygun tedavi ile daha erken tedavi edilebilir.

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Hülya Abalı, Seda Tural Önür, Aslı Biçen, Kaan Kara

Abalı H ve ark. İleri evre akciğer ... Med J West Black Sea. 2024;8(2):201-206.

ÖZ

Giriş: Trakeobronkomalazi (TBM), sıklıkla zorlu ekspirasyon sırasında solunum semptomlarına ve komplikasyonlara yol açan trakea ve bronşların kollapsıdır. Radyoterapi (RT) erişkin TBM'nin nadir bir nedenidir. RT sonrası gelişen TBM, akciğer kanseri hastalarında klinik bulguları kötüleştirebilmektedir. Literatürdeki bu ilk olgu üzerinden RT'nin trakeobronşiyal ağaçta nadir görülen potansiyel hasarını vurgulamayı ve RT'nin neden olduğu TBM'yi gözden geçirmeyi amaçladık.

Olgu sunumu: 83 yaşında erkek hasta, dış hastanede çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) saptanan akciğer kitle tanısının konulması amaçlı göğüs hastalıkları merkezimize yönlendirildi. Bronkoskopide TBM ve vejetan tümör görüldü. Tümörden alınan biyopsiler skuamöz hücreli karsinom olarak rapor edildi. Hastanın dispnesi ve öksürüğü palyatif RT'den iki ay sonra şiddetlendi. Son toraks tomografisinde iki yıl önceki trakeal kollapsın ilerlemiş olduğu görüldü. İnhaler bronkodilatör ve semptomatik tedavisi başlanan hasta, aralıklı poliklinik takibine alındı.

Sonuç: Palyatif RT'yi takiben dispnesi ve öksürüğü artan ileri evre akciğer kanserli hastalarda TBM de dikkate alınmalıdır. Böylece hastalar uygun tedavi ile daha erken tedavi edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Trakeomalazi, bronkomalazi, radyoterapi, bronkoskopi, bilgisayarlı tomografi

INTRODUCTION

The weakness of any structure in the human anatomy is expressed by the term "malacia." Tracheobronchomalacia (TBM) is defined as tracheobronchial collapse brought on by the hypotonia of myoelastic fibers and loss of structural integrity of the tracheobronchial cartilage (1).

Changes in the morphology of the bronchi and/or central trachea are characteristic of TBM. The regular C-shape of the trachea and bronchi that appeared on cross-sectional imaging or bronchoscopy is displaced by narrowing to the anteroposterior dimension of the trachea and/or bronchi with concurrent widening of the lateral dimension or expansion of the airway. With either tidal breathing or forceful

exhalation, this shape change results in a crescent-shaped trachea, referred to as a “frown” (2-4). This disorder leads to immoderate airway narrowing that is induced by increased mediastinal pressure by forced expiration, cough, and Val-salva (5).

TBM may be misdiagnosed with chronic diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma, which have common symptoms such as cough, dyspnea, and recurrent infections. The pulmonary function test is a diagnostic and severity metric for COPD and asthma but not for TBM. Because patients with TBM have standard flow loops frequently (6).

TBM is categorized into two types: congenital and acquired etiologically. Most adult TBMs are of the acquired type. Radiotherapy (RT) may develop TBM by causing cartilage damage and airway collapse rarely (7). Herein, an advanced lung cancer case with progressed TBM secondary to RT is presented in the literature for the first time.

CASE REPORT

An 83-year-old male patient had dyspnea, wheezing, barking cough, and right chest pain on admission to our pulmonology outpatient clinic two months after completing RT lasting for one month. When the patient’s complaints were questioned in detail, he stated that exertion dyspnea occurred three weeks after, and dyspnea at rest occurred two months after receiving RT. Sixty-pocket-year smoker patient was using acetylsalicylate for coronary arterial disease (CAD) and dexamethasone for localized enteritis. He was operated on for a sigmoid colon tumor in 2014.

Bilateral hypermetabolic lung masses had been detected on the positron emission computed tomography (PET-CT) performed in a cardiology outpatient clinic where he had

applied for CAD 2 years ago. However, the masses could not be examined due to the neglect of the patient during the pandemic period. He had presented to an external center for the right arm pain lasting for three months. The PET-CT ordered to examine the previous lung masses revealed bilateral hypermetabolic lung masses, the largest of which was 5 cm in the upper lobe of the right lung (RUL) (Figure 1A), and skeletal metastases (Figure 1B). The patient had undergone the transthoracic fine needle aspiration biopsy from the nodule in the left lower lobe, and the histopathology of the sample was non-diagnostic. The patient had applied 60 Gy RT in 30 fractions. Two months after completion of palliative RT, the patient was admitted to an external emergency department for the exacerbation of dyspnea and barking cough and was referred to our reference center for chest diseases and lung cancer for a histopathological diagnosis and further evaluation upon worsening of symptoms. The patient demonstrated respiratory physical examination with rhonchi on auscultation and tachypnea. The saturation of O₂ was 95%, and the pulse/min was 134. The lab was in the standard range (Table 1). Paralytic left vocal cord, tracheomalacia (Figure 2A, Figure 2B), bronchomalacia, and a yellowish vegetating tumor obliterating the posterior segment of the RUL were observed (Figure 2C) on fiberoptic bronchoscopy. Histopathology of the biopsies from the tumor was reported as a squamous cell carcinoma. The tracheal collapse was observed at approximately 50%. Previous computed tomography (CT) scans were checked for the etiology of TBM. The mildly collapsed distal tracheal lumen was detected on the thoracic CT scan two years ago (Figure 3A). In contrast, the CT scan in the emergency department, where he presented with exacerbation of dyspnea, revealed a progressed collapse in the distal tracheal lumen (Figure 3B). The patient was recommended to quit

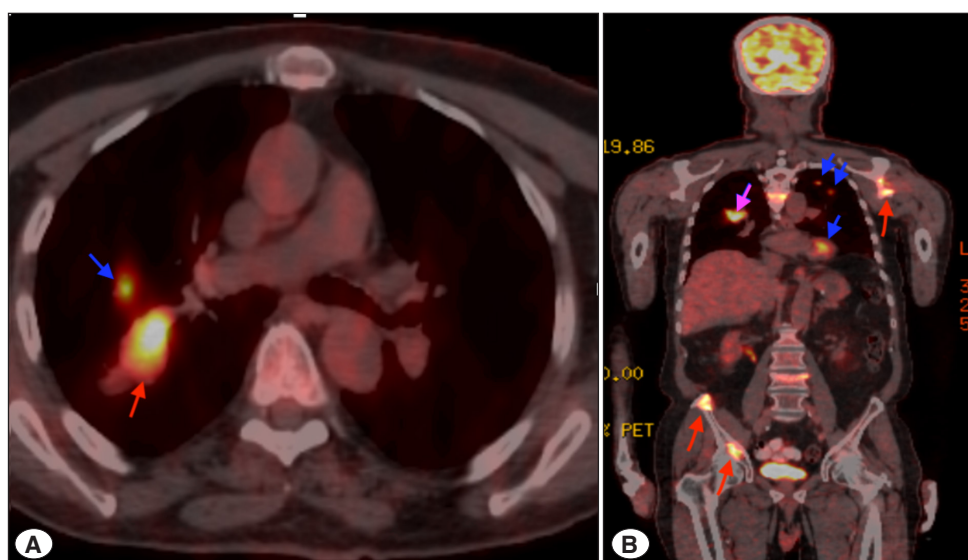


Figure 1: A) A 5-cm mass (signed with red arrow) and 1.5-cm nodule (signed with blue arrow) in the posterior segment of the right upper lobe of lung, **B)** A 5-cm mass (signed with pink arrow) in the right upper lobe of lung and metastatic lung nodules (signed with blue arrows) and multiple skeletal metastases (signed with red arrows).

Table 1: Laboratory results of the patient on admission to the outpatient clinic

	Patient values	Standard values
Fasting blood glucose (mg/dl)	96	74-109
Urea (mg/dl)	35	10-50
Creatinine (mg/dl)	1.23	0.6-1.2
AST (U/L)	12	<40
ALT (U/L)	9	<41
Total protein (g/L)	73	66-87
Albumin (g/L)	44.3	35-52
Sodium (mmol/L)	138	136-145
Calcium (mg/dl)	10	8.6-10.6
CRP (mg/L)	8	<5
Sedimentation (mm/saat)	138	136-145
WBC (10e3/ul)	8.33	4-10
Hemoglobin (g/dl)	14.3	11-16
Hematocrit (%)	43.1	37-54
PLT (10e3/ul)	250	150-450
Lymphocyte (10e3/ul)	2.27	0.8-4

AST: Aspartate transaminase, **ALT:** Alanine transaminase, **CRP:** C-reactive protein, **WBC:** White blood cell, **PLT:** Platelet

smoking, and antitussives and inhaler bronchodilator treatment were initiated. Afterward, the patient was advised to have an intermittent follow-up from our pulmonology outpatient clinic, and he was referred to an oncology outpatient clinic.

DISCUSSION

An extreme increase in tracheal compliance, defined as tracheomalacia, makes the airway more vulnerable to dynamic and/or static collapse. Tracheomalacia, which may be localized or diffuse, is termed TBM with the involvement of the mainstem bronchi. TBM can progress and cause significant morbidity and infrequent mortality. A study demonstrated that 59.5% of patients were alive and 38% were suffering from lung disease in a follow-up period of 5.2 years (1).

Airway malacia may occur due to congenital causes that predispose to the collapse of airway cartilage or due to acquired malformations. Adult TBM is frequent in smokers, middle-aged, and older men (2) and is found incidentally in 1% of patients undergoing bronchoscopy for any indication (8). The main symptoms are dyspnea, cough, sputum production, and rarely hemoptysis due to narrowing of the airways (9). The demographic features and clinical findings

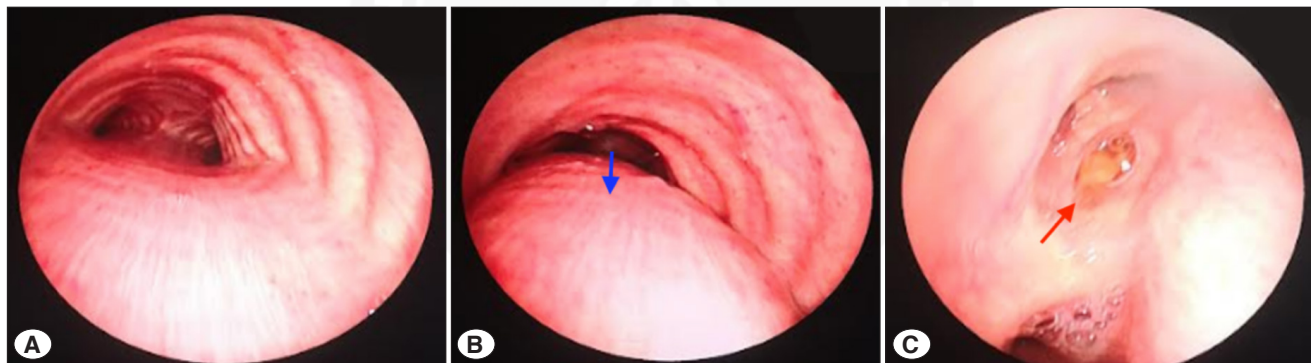


Figure 2: **A)** Tracheal image in inspiration. **B)** Tracheal image in expiration showing the collapse of the posterior membrane by approximately 50% leading to symptomatic large airway obstruction (signed with blue arrow). **C)** Fiberoptic bronchoscopy image of bronchomalacia and a vegetative tumor obliterating right upper lobe entrance (signed with red arrow).

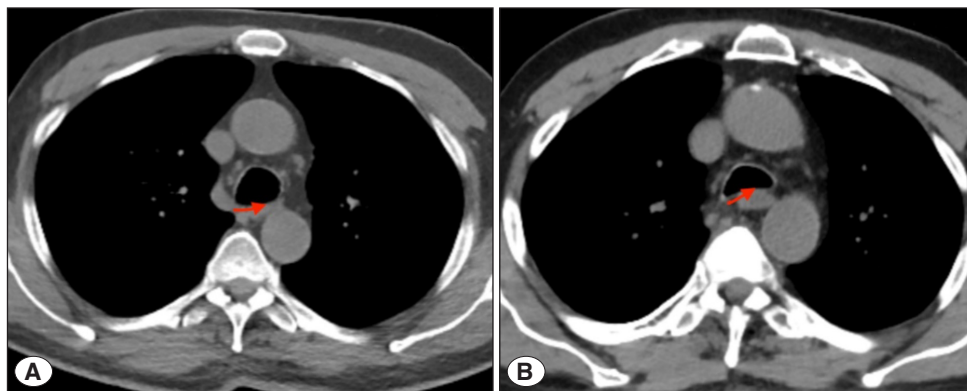


Figure 3: **A)** A mild collapse in the distal tracheal lumen on the thoracic CT scan performed 2 years ago (signed with red arrow). **B)** Progressed collapse in the distal tracheal lumen on the thoracic CT scan taken after radiotherapy (signed with red arrow).

of this case were in line with the literature. We consider that the smoking of the 60-pocket/year current smoker patient caused the development of his pre-existing TBM.

TBM is among the rare complications caused by RT, such as bronchial stenosis, mediastinal fibrosis, and associated recurrent laryngeal nerve injury (10,11). Edematous thickening and softening of the tracheal mucosa and obscuration of the tracheal cartilages were observed in a postmortem TBM case similar to this patient. Histopathologically, selective destruction of the cartilage with Ki-67 stainability from the trachea to the segmental bronchi with inflammatory infiltrations of predominant T lymphocytes (UCHL 1-positive) and activated macrophages (CD68-positive with marked HLA class II antigen) and replacement by collagen fibers through the affected lesion were examined. Every tissue was intact, even the membranous part, with the exception of the cartilage in the airway. Other than the airway, the cartilage of the organs remained unaltered (7). COPD represents the leading etiology for adult TBM (12). A significant fraction of patients suffering from severe emphysema exhibit some degree of central airway malacia. The tracheal wall weakening could be a result of recurrent lung damage from cigarettes, which causes emphysema, or it could just be an extension of the airways' peripheral hypermobility (13). The other etiological factors for adult TBM include post-intubation, post-pneumonectomy, chest trauma, post-lung transplantation, post-tracheostomy, relapsing polychondritis, causes of tracheal compression (goiter, larynx tumor, abscesses, an aortic aneurysm, cysts), undiagnosed vascular rings in children, and severe scoliosis (2,14). We eliminated these factors and considered that the present patient's TBM progressed due to the palliative RT and long-term smoking contributed to this progression.

The gold standard for confirming the diagnosis, severity, and extent of TBM is dynamic bronchoscopy (15). TBM is diagnosed by dynamic bronchoscopy when a reduction of 50% in airway diameter is observed on expiration (16). Real-time visualization of the airways and narrowing is provided by this intervention, and up to 97% of patients have demonstrated concordance between dynamic bronchoscopy and dynamic CT imaging (17). Approximately 50% narrowing of the tracheal and central bronchial lumen was seen on expiration by bronchoscopic evaluation of the patient. Furthermore, the lumen of the trachea, with a mild collapse on the CT scan two years ago, was observed to progress on the CT scan taken after RT.

A fiberoptic bronchoscope should be preferred over large-lumen bronchoscopes that may damage the airways to examine airway collapse. In particular, the middle and distal of the trachea and the proximal of the mainstem bronchi should be evaluated. Patients should be instructed to

inspire deeply and expire quickly. The tracheobronchial tree should also be examined on standard tidal respiration. Then, the degree of present collapse can be assessed using images and measurements (18).

To determine the degree of the tracheobronchial collapse, CT scans have been employed. In a previous study (19), the degree of decrease in cross-sectional area (CSA) that would cause symptoms has been detected via end-inspiratory – end-expiratory CT scan. Aquino et al. have proved that the likelihood of tracheomalacia is 89–100% if a patient has a higher than 18% change in CSA in the proximal trachea and a higher than 28% change in CSA in the middle trachea between inspiration and end-expiration. The diagnosis of tracheomalacia can be ruled out at the rate of 95–100% if the change in CSA is less.

Although there are some suggestions for the management of TBM, there is still no guideline. Smoking cessation is an essential supportive treatment as it improves respiratory functional parameters, including obstruction parameters and symptoms, in a short time (20). Patients with clinical findings should be treated. Once many quality metrics (dyspnea, functional status, performance status, and quality of life ratings) have been assessed, medical interventions and noninvasive positive pressure ventilation should be the primary therapies. Interventional bronchoscopy is performed if symptoms persist. It provides malacic airway stenting, the control of complications associated with stents (obstruction, plugging, migrating granuloma), and thermo-ablative therapeutics (electrocautery, argon-plasma coagulation, radio-frequency ablation, laser ablation) (21). Severe patients may be offered a stent trial to see if surgical repair of the obstruction is a feasible option if primary therapies are unable to alleviate significant symptoms. A tracheobronchoplasty may be recommended as the last resort for treatment if the stent trial improves the patient's symptoms and they are judged fit for surgery (15).

The most important limitation was the collection of the patient's data from the hospital's electronic registration system retrospectively. Since the patient received RT at a previous external center and the follow-up doctor did not request an imaging scan before the procedure, the retrospective imagings were scanned, and the last CT scan taken two years ago was compared with the post-radiotherapy CT scan.

In conclusion, TBM should also be considered in the etiology of exacerbated dyspnea and cough in patients with advanced lung cancer after palliative RT. Fiberoptic bronchoscopy and thoracic CT scans are practical tools to diagnose TBM. However, the worsening in the patient's clinical findings, such as dyspnea and cough two months after palliative RT and diagnostic bronchoscopy and thoracic CT findings, confirmed that TBM was progressing.

Acknowledgment

The authors would like to thank the pathologist Ayşe Koyukan for examining and interpreting the pathological samples and the radiologist Mehmet Tutar for interpreting the radiologic scans.

Author Contributions

Concept: **Hülya Abalı**, Design: **Hülya Abalı**, Data collection or processing: **Hülya Abalı**, **Seda Tural Önür**, **Aslı Biçen**, **Kaan Kara**, Analysis or Interpretation: **Hülya Abalı**, **Seda Tural Önür**, **Aslı Biçen**, **Kaan Kara**, Literature search: **Hülya Abalı**, Writing: **Hülya Abalı**, Approval: **Hülya Abalı**, **Seda Tural Önür**, **Aslı Biçen**, **Kaan Kara**.

Conflicts of Interest

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Support

The authors declare that this study has received no financial support.

Ethical Approval

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of the case report and the accompanying images.

Review Process

Externally peer-reviewed.

REFERENCES

- Nuutinen J. Acquired tracheobronchomalacia. A clinical study with bronchological correlations. *Ann Clin Res* 1977;9(6):350-355.
- Murgu SD, Colt HG. Treatment of adult tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse: an update. *Treat Respir Med* 2006;5(2):103-115.
- Buitrago DH, Wilson JL, Parikh A, Majid A, Gangadharan SP. Current concepts in severe adult tracheobronchomalacia: evaluation and treatment. *J Thorac Dis* 2017;9(1):E57-E66.
- Murgu S, Colt H. Tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse. *Clin Chest Med* 2013;34(3):527-555.
- Kamran A, Baird CW, Jennings RW. Tracheobronchomalacia, Tracheobronchial Compression, and Tracheobronchial Malformations: Diagnostic and Treatment Strategies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2020;23:53-61.
- Wright CD. Tracheobronchomalacia and expiratory collapse of central airways. *Thorac Surg Clin* 2018;28(2):163-166.
- Kano Y, Sakurai H, Shidara J, Toida S, Yasuda H. Histopathological and immunohistochemical studies of acquired tracheobronchomalacia: an autopsy case report. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1996;58(5):288-294.
- Jokinen K, Palva T, Sutinen S, Nuutinen J. Acquired tracheobronchomalacia. *Ann Clin Res* 1077;9(2):52-57.
- Brody AS, Kuhn JP, Seidel FG, Brodsky LS. Airway evaluation in children with use of ultrafast CT: pitfalls and recommendations. *Radiology* 1991;178(1):181-184.
- Larici AR, del Ciello A, Maggi F, Santoro SI, Meduri B, Valentini V, Giordano A, Bonomo L. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiographics* 2011;31(3):771-889.
- Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Park KJ, Chung WK, Jeon SC, Park C-K. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics* 2004;24(4):985-997.
- Dutau H, Laroumagne S, Bylicki O, Vandemoortele T. Tracheobronchomalacia in adults: breakthroughs and controversies. *Astoul P.Rev Mal Respir* 2012;29(10):1198-1208.
- Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest* 2005;127(3):984-1005.
- Biswas A, Jantz MA, Sriram PS, Mehta HJ. Tracheobronchomalacia. *Dis Mon* 2017;63(10):287-302.
- Gangadharan SP, Mathew F. Thermoablative Techniques to Treat Excessive Central Airway Collapse. *Thorac Surg Clin* 2023;33(3):299-308.
- Lee KS, Sun MRM, Ernst A, Feller-Kopman D, Majid A, Boiselle PM. Comparison of dynamic expiratory CT with bronchoscopy for diagnosing airway malacia: a pilot evaluation. *Chest* 2007;131(3):758-764.
- Lee EY, Litmanovich D, Boiselle PM. Multidetector CT evaluation of tracheobronchomalacia. *Radiol Clin North Am* 2009;47(2):261-269.
- Majid A, Gaurav K, Sanchez JM, Berger RL, Folch E, Fernandez-Bussy S, Ernst A, Gangadharan SP. Evaluation of tracheobronchomalacia by 34 dynamic flexible bronchoscopy. A pilot study. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(6):951-955.
- Aquino SL, Shepard JA, Ginns LC, Moore RH, Halpern E, Grillo HC, McLoud TC. Acquired tracheomalacia, detection by expiratory CT scan. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25(3):394-399.
- Pezzuto A, Ricci A, D'Ascanio M, Moretta A, Tonini G, Calabrò N, Minoia V, Pacini A, Paolis GD, Chichi E, Carico E, Tammaro A. Short-Term Benefits of Smoking Cessation Improve Respiratory Function and Metabolism in Smokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:2861-2865.
- Santos Portela AM, Radu DM, Onorati I, Peretti M, Freynet O, Uzunhan Y, Jerbi S, Martinod E. Interventional bronchoscopy for the treatment of tracheobronchomalacia. *Rev Mal Respir* 2023;40(8):700-715.

“Apendiks Müsinöz Neoplazi Hastalarında Klinik Deneyimimiz” İsimli Makaleye Editör Mektubu

Editor's Letter to the Article "Our Clinical Experience in Patients with Appendiceal Mucinous Neoplasia"

Hatice Ceren SAYAR¹ , Haldun UMUDUM² 

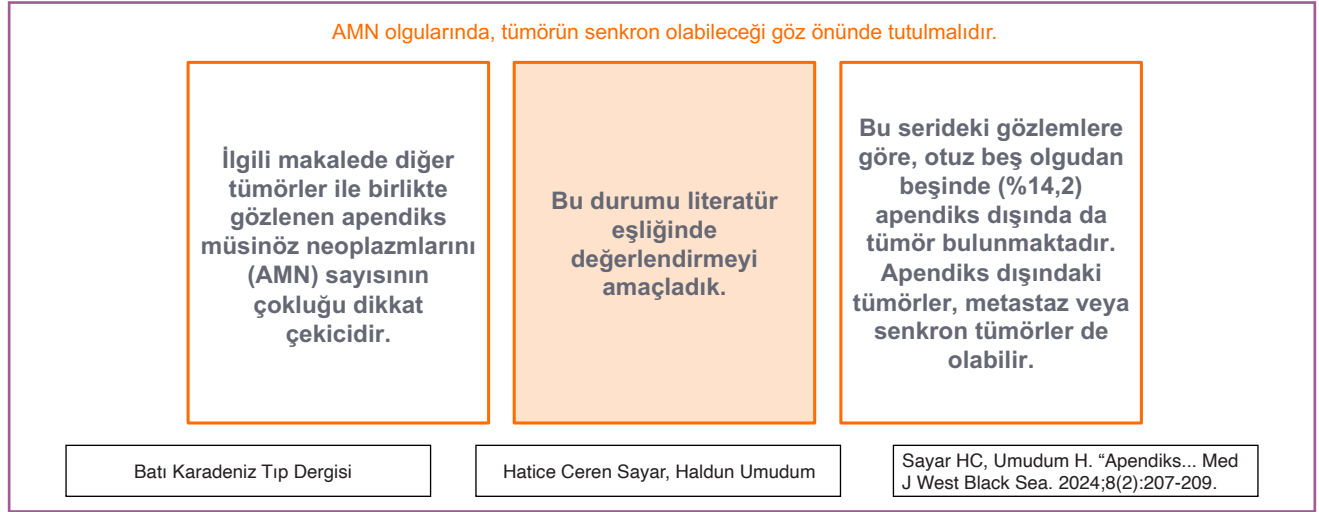
¹Alsancak Nevvar Salih İşgören Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

²Özel Güven Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

ORCID ID: Hatice Ceren Sayar 0000-0002-9590-4699, Haldun Umudum 0000-0002-4550-1971

Bu makaleye yapılacak atf: Sayar HC ve Umudum H. “Apendiks müsinöz neoplazi hastalarında klinik deneyimimiz” isimli makaleye editör mektubu. Med J West Black Sea. 2024;8(2):207-209.

GRAFİKSEL ÖZET

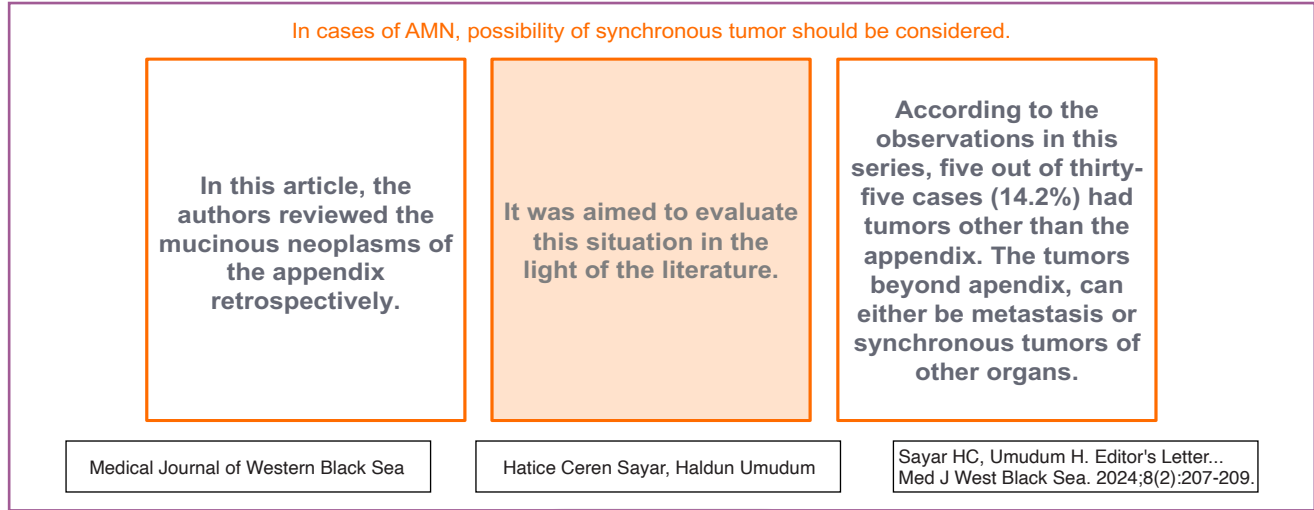


ÖZ

İlgili makalede diğer tümörler ile birlikte gözlenen apendiks müsinöz neoplazmlarını (AMN) sayısının çokluğu dikkat çekicidir. Bu durumu literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık. Makalede retrospektif olarak AMN'leri gözden geçirmişlerdir. Bu serideki gözlemlere göre, otuzbeş olgudan beşinde (%14,2) apendiks dışında da tümör bulunmaktadır. Bunların üçü over, ikisi ise mide kaynaklı tümörlerdir.

Anahtar Sözcükler: Apendiks, müsinöz tümörler, apendiks müsinöz neoplazileri

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

In this article, the authors reviewed the mucinous neoplasms of the appendix retrospectively. According to the observations in this series, five out of thirty-five cases (14.2%) had tumors other than the appendix. Three of them are ovarian tumors and two are stomach-based tumors. The large number of AMNs observed in association with other tumors is remarkable. We aimed to evaluate this situation with the help of literature.

Keywords: Appendiceal mucinous neoplasia, appendix, mucinous tumours

Batı Karadeniz Tıp dergisinde yayınlanan "Apendiks Müsinöz Neoplazi Hastalarında Klinik Deneyimimiz" isimli makaleyle ilgili okuduk. Bu çalışmada araştırmacılar, apendiks müsinöz neoplazmalarının klinikopatolojik özelliklerini retrospektif olarak gözden geçirmişlerdir (1).

Makalede ayrı bir tablo hâlinde verilmemesine karşın, yazarlar üç olguda over, iki olguda da mide karsinomu bulunduğunu ifade etmişlerdir.

Senkron tümör olarak izlenen AMN sayısının bu çalışmadaki yüksekliği dikkat çekicidir. Yazarların gözlediği bu durumu literatür eşliğinde değerlendirmenin uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Makaledeki 3. tabloda, bazı olguların patoloji sonuçları verilmiştir. Bu tablodaki verilere ve makaledeki bilgilere göre tümör marker yüksekliği gösteren over tümörlü üç hasta AMN ile birliktelik göstermektedir. Bu tipteki olguların özellikle psödomiksoma peritonei ile birlikte olduklarında, AMN metastazı olarak kabul edilmesi gerektiğini gösteren yayınlar mevcuttur (2,3). Olguların psödomiksoma peritonei durumu tabloda mevcut değildir. Böyle bir durum varsa, makaledeki senkron tümör oranını 2/35 olarak (%5,7) olarak değerlendirmek de mümkün olabilir. Bu oranı da literatüre göre yüksek olarak değerlendiriyoruz.

Güncel literatürde, AMN'nin senkron olarak bildiren rapor sayısı birkaç adet ile sınırlıdır. Bu serilerde de kolorektal kanserlerin %4 kadarında görüldüğü bildirilmektedir (4). Bizim ulaşabildiğimiz iki makalede bu oranlar sırasıyla % 0,3 ve %4'tür (5,6). Bazı olgu raporlarını inceleyecek olursak, Raje ve ark. 82 yaşında kadın hastada, endometrioid adenokarsinoma eşlik eden, psödomiksoma peritonei ve appendikste Düşük Dereceli Müsinöz Neoplazi (DDMN) birlikteliğini bildirmiştir (6). Suh ve ark. pelvik kitle bulguları ile opere edilen 72 yaşında kadın hastada psödomiksoma peritoneinin eşlik ettiği Borderline Müsinöz Over Tümörü ve appendikste DDMN saptamışlardır (7). Sousa ve ark. ise oldukça ilginç bir senkronizasyonu belgelemişlerdir. Anoreksi, diyare ve gaytada kan bulguları ile acil servise başvuran erkek hastada, yapılan tetkikler ve cerrahi sonrasında iki primerli kolon Adenokarsinomu, gastrik Schwannom ve appendikste DDMN tespit edilmiştir (8). Bu olgu sunumlarının özet klinikopatolojik verileri tabloda verilmiştir (Tablo 1).

Makaleyle okuduğumuzda kendi veri tabanımızı gözden geçirdik son on yılda iki adet senkron olgu saptadık. Bunlardan biri Gastrointestinal Stromal Tümör olgusu olup, diğeri de kolon adenokarsinomudur. Bu süre içinde arşivimizde rezeksiyon yapılarak tanı alan on yedi GIST ve yüz on kolorektal adenokarsinom olgusu bulunmaktadır.

Tablo 1: Literatürde apendiksin müsinöz neoplazmalarının senkron tümörlerine örnekler.

	Apendiks Müsinöz Neoplazm Tipi	Senkron Tümör Tipi
Raje ve ark (6).	Düşük Dereceli Müsinöz Neoplazi	Endometrioid tip Endometrial Adenokarsinom ve Psödomiksoma Peritonei
Suh ve ark (7).	Düşük Dereceli Müsinöz Neoplazi	Borderline Müsinöz Over Tümörü ve Psödomiksoma Peritonei
Sousa ve ark (8).	Düşük Dereceli Müsinöz Neoplazi	İki primerli Kolon Adenokarsinomu ve Gastrik Schwannom

Makaleden elde edilen veriler, kontrollü ve prospektif çalışmaların olmadığı bu konuda dikkat çekicidir. Elde edilen verinin, literatür oranlarına göre yüksekliği; 1) araştırmacıların özenli incelemesine, 2) bu konuda çok az sayıda çalışma bulunması nedeniyle literatürde verilen oranların gerçek oranları yansıtmayabileceğine, 3) bu konuda yapılan araştırma sayısının kısıtlılığına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Araştırmacıların bulguları, AMN bulunan hastalarda, senkron tümörlerin araştırılmasının önemini ayrıca vurgulamaktadır. AMN vakalarında mide ve over tümörlerinin varlığının araştırılması, hastaların esenliği için yararlı olacaktır.

AMN'lerde senkron tümör bulunmasının bir diğer boyutu da, özellikle adenokarsinom olgularında tümörün primerinin veya lokal invazyonunun da değerlendirilerek evresinin daha doğru olarak belirlenme güçlüğüdür. Patolojik açıdan tümörün primerininin boyutu, tümörün apendikte invazyon derinliğinin belirlenmesi, serozal yüzün görünümü (jelatinöz, parlak, rüptüre, vb.) makroskobik olarak dikkatle incelenmeli ve kaydedilmelidir. Her iki tümörün immünohistokimyasal olarak keratin belirteçleri boyanma durumu (CK7, CK20, vb.) ve organ spesifik belirleyicilerin (WT-1, ER, CDX2, vb.) durumunun değerlendirilmesi de tanıya yardımcı olacaktır (9). Psödomiksoma peritonei bulunması tanıyı komplike hale getirmekte, yazarların da makalesinde değindikleri gibi cerrahi sonrası takip ve tedaviyi etkilemektedir (1).

Değerli bilgiler içeren bu makalede senkron tümör oranlarının da dile getirilmesi ve bu konuda yorum yapılması, makalenin tıp literatürüne önemli bir katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Saygılarımızla bilginize sunarız.

Teşekkür

Belirtilmemiştir.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir, Tasarım, Veri Toplama, Analiz ve Yorumlama, Literatür Taraması: **Hatice Ceren Sayar, Haldun Umudum**, Yazım süreci: **Hatice Ceren Sayar**, Onay: **Haldun Umudum**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması veya ortak çıkar beyan edilmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışmanın araştırılması, yazarlığı veya yayınlanması için herhangi bir maddi destek almamışlardır.

Etik Kurul Onayı

Bu mektubun hazırlanması için etik kurul izni veya herhangi bir özel izin gerekmemektedir.

Hakemlik Süreci

Kör hakemli sürecinde değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Erkan S, Yabanoğlu H, Gündoğdu R, Kuş M, Kayaselcuk F, Coşkunoğlu EZ. Apendiks Müsinöz Neoplazi Hastalarında Klinik Deneyimimiz. *Batı Karadeniz Tıp Derg.* 31 Aralık 2023;7(3):296-302.
- Mittal R, Chandramohan A, Moran B. Pseudomyxoma peritonei: natural history and treatment. *Int J Hypertherm Oncol North Am Hypertherm Group.* Ağustos 2017;33(5):511-9.
- Bevan KE, Mohamed F, Moran BJ. Pseudomyxoma peritonei. *World J Gastrointest Oncol.* 15 Ocak 2010;2(1):44-50.
- Benedetti M, Tinozzi FP, Dini S, Albertario S, Rossi G, Bianchi C, vd. [Synchronous and metachronous tumours of colon cancer. A review of 5 years of experience (1999-2004)]. *Ann Ital Chir.* 2006;77(3):233-9.
- Khan MN, Moran BJ. Four percent of patients undergoing colorectal cancer surgery may have synchronous appendiceal neoplasia. *Dis Colon Rectum.* Kasım 2007;50(11):1856-9.
- Raje S, Arvind S, Rao G. A case of Endometrioid endometrial adenocarcinoma with synchronous low-grade Appendiceal mucinous neoplasm and Pseudomyxoma peritonei. *J Minimal Access Surg.* 2021;17(3):418-20.
- Suh DS, Song YJ, Kwon BS, Lee S, Lee NK, Choi KU, vd. An unusual case of pseudomyxoma peritonei associated with synchronous primary mucinous tumors of the ovary and appendix: A case report. *Oncol Lett.* Haziran 2017;13(6):4813-7.
- Sousa D, Allen M, Pinto A, Ferreira A, Cruz A, Marinho D, vd. Two Synchronous Colonic Adenocarcinomas, a Gastric Schwannoma and a Mucinous Neoplasm of the Appendix: a Case Report. *J Gastrointest Cancer.* Eylül 2015;46(3):304-9.
- Zhou F, Chen X, Li Y, Huang L. Two independent primary mucinous tumors involving the appendix and ovary accompanied with acellular pseudomyxoma peritonei. *Int J Clin Exp Pathol.* 01 Eylül 2015;8(9):11831-4.

VII. ZONGULDAK ENDOKRİN *Günleri*

IV. ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARA MULTİDİSİPLİNER GÜNCEL YAKLAŞIM KONGRESİ

29 - 30 Kasım 2024

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Yükseköğretim ve Bilim Dergisi

Değerli Bilim İnsanlarımız,

Zonguldak Endokrin Günleri kapsamında bu yıl planladığımız

“VII. Zonguldak Endokrin Günleri, Endokrinolojik Hastalıklara Multidisipliner Güncel Yaklaşım Kongresi,

IV. Klinisyenler İçin Boyun Ultrasonografisi Kursu,

III. Obezite Okulu,

III. Diabetes Mellitus Okulu,

II. Ayak Değerlendirme-Podoloji Kursu

I. Hipertansiyon ve Hiperlipidemi Kursu”

29-30 Kasım 2024 tarihlerinde Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sezai Karakoç Kültür Merkezi’nde gerçekleşecektir.

Endokrin hastalıkların tanı, tedavisi ve takiplerinin disiplinler arası iyi bir koordinasyonla gerçekleştirilmesi kaçınılmazdır. Preklinik, klinik ve deneysel araştırmaların sonuçlarının güncel rehberler eşliğinde uygun platformlarda multidisipliner bilim insanlarıyla paylaşılmasını hedeflemekteyiz.

Zonguldak Endokrin Günleri kapsamında I., II., III., IV., V. ve VI. Zonguldak Endokrin Günleri toplantılarını gerçekleştirdik. 2024 yılında planladığımız VII. Zonguldak Endokrin Günlerini Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Türkiye Obezite Araştırmaları Derneği, ZBEÜ Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi, Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi, Batı Karadeniz Tıp Dergisi, Yükseköğretim ve Bilim Dergisi, endüstrinin destekleriyle ve sizlerin de değerli katkılarıyla bir kongre formatında gerçekleşmesini sağlayacağız.

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültemiz bünyesinde neredeyse tüm anabilim dallarıyla gerçekleştirdiğimiz bilimsel faaliyetleri, hasta tanı ve tedavi sürecinde elde ettiğimiz tecrübeleri, güncel rehberler ışığında Zonguldak Endokrin Günleri oturumları içerisinde paylaşacağız. Toplantılarımızı ülkemizin değerli öğretim üyeleri - bilim adamlarının katkıları ile gerçekleştireceğiz.

Kongremizde klinisyenlerin giderek artan boyun ultrasonografisi kullanımını ihtiyacına uygun olarak rutin pratiklerinde uygun kullanımı, tiroid, paratiroid ve lenf nodlarının tanımlanması, ince iğne aspirasyon biyopsileri ile örneklem işlemlerine yönelik “Klinisyenler İçin Boyun Ultrasonografi Kursu” gerçekleştirilecektir. Ayrıca sağlık profesyonellerinin ve herkesin katılabileceği “Obezite Okulu, Diabetes Mellitus Okulu, Ayak Değerlendirme-Podoloji Kursu, Hipertansiyon ve Hiperlipidemi Kursu” planlanmıştır.

VII. Zonguldak Endokrin Günleri kapsamında tiroid, hipofiz, pankreas/nöroendokrin tümörler, paratiroid hastalıkları, obezite, diabetes mellitus ile akademik yayıncılık başlıklarından oluşan altı oturum gerçekleştirilecektir. Bu oturumlarda tanı, tedavi ve takip süresini tamamlamış olgular sunulacaktır. Oturuma katılan bilim dalları panelistlerince değerlendirilme, güncel rehberler eşliğinde bilgi aktarımı, hastalık konseyi benzeri ve karşılıklı interaktif oturumlar şeklinde gerçekleşecektir.

Kongremize sözlü ve poster bildirilerle katılım mümkündür. 30 Ekim 2024 tarihine kadar iletilecek ve değerlendirme sonrası kabul edilen Kongredeki sunumlar “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi”nde yayınlanacaktır. Ayrıca bildiriler derecelendirilecek ve başarılı bulunanlara belge verilecektir. Araştırmacıları deneysel, preklinik ve klinik araştırma sonuçlarını sunmaya kongremize davet ediyoruz.

Bilim İnsanlarımızı ve meslektaşlarımızı Batı Karadeniz’in incisi, madenin ve emeğin başkenti, yeşil ve mavinin kaynaştığı noktada Zonguldak iline bekliyoruz. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi adına “VII. Zonguldak Endokrin Günleri, Endokrinolojik Hastalıklara Multidisipliner Güncel Yaklaşım Kongresi, IV. Klinisyenler İçin Boyun Ultrasonografisi Kursu, III. Obezite Okulu, III. Diyabet Okulu, II. Ayak Değerlendirme-Podoloji Kursu, I. Hipertansiyon ve Hiperlipidemi Kursu” muza davet etmekten ve ağırlamaktan büyük kıvanç duymaktayız.

Katılımcılar ve destek verenlerin katkıları ile verimli ve geleneksel bir bilimsel aktiviteyi başarılı bir şekilde gerçekleştirme inancındayız.

Onursal Başkan	Kongre Başkanları	Kongre Genel Sekreterleri	
Rektör Prof. Dr. İsmail Hakkı Özölçer	Prof. Dr. Taner Bayraktaroğlu Prof. Dr. Güldeniz Karadeniz Çakmak	Doç. Dr. Ömercan Topaloğlu Doç. Dr. Duygu Erdem	Doç. Dr. Emrah Keskin Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Tali
Düzenleyenler			
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi ZBEÜ Tıp Fakültesi Türkiye Obezite Araştırmaları Derneği	ZBEÜ Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi (OBDİM EASO COM) Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi	Batı Karadeniz Tıp Dergisi Yükseköğretim ve Bilim Dergisi Organizasyon: D-Event	
Düzenleme Kurulu			
Prof. Dr. Hande Aydemir (Dekan)	Doç. Dr. Duygu Erdem	Dr. Öğr. Üyesi Hakan Balbaloğlu	Arş. Grv. Dr. Ünzile İşil Yüce
Prof. Dr. Taner Bayraktaroğlu	Doç. Dr. Emrah Keskin	Dr. Öğr. Üyesi İlhan Taşdöven	Arş. Grv. Dr. Hatice Tekin
Prof. Dr. Güldeniz Karadeniz Çakmak	Doç. Dr. Rabiye Uslu Erdemir	Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Tali	Arş. Grv. Dr. Didem Güney
Prof. Dr. Bekir Hakan Bakkal	Doç. Dr. Bengü Gülhan Köksal İncegül	Dr. Öğr. Üyesi Güray Ceylan	Arş. Grv. Dr. İpek Yorgancıoğlu
Prof. Dr. Volkan Demirhan Yumuk	Doç. Dr. Deniz Baklacı	Öğrt. Gr. Salih Erdem	Arş. Grv. Dr. Yiğit Özaydın
Prof. Dr. Mustafa Cömert	Doç. Dr. Güneş Çakmak	Uzm. Dr. Kemal Karagözoğlu	Arş. Grv. Dr. Mina Arık
Doç. Dr. Ömercan Topaloğlu	Dr. Öğr. Üyesi Burçin Acuner	Uzm. Dr. Kübra Kocatepe	Öğrenci (Dönem-6) Senanur Kucaklı
Doç. Dr. Muammer Bilici	Dr. Öğr. Üyesi Sakin Tekin	Uzm. Dr. Elif Yivli	

Teknik Destek

Öğrt. Gr. Salih Erdem	Uzm. Dr. Kübra Kocatepe	Mustafa Pür	Asiye Uzun	Nuray Kani
Uzm. Dr. Kemal Karagözoğlu	Uzm. Dr. Elif Yivli	Onur Genç	Serhat Bilge	Yusuf Kral

VII. ZONGULDAK ENDOKRİN *Günleri*

IV. ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARA MULTİDİSİPLİNER GÜNCEL YAKLAŞIM KONGRESİ

29 - 30 Kasım 2024

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Yükseköğretim ve Bilim Dergisi

“SÖZLÜ VE POSTER BİLDİRİLERDE EN BAŞARILI BİLDİRİLER SEÇİLECEKTİR”

Zonguldak Endokrin Günleri kapsamında bu yıl yedincisini planladığımız **Endokrin Hastalıklara Multidisipliner Güncel Yaklaşım Kongresi**, 29 -30 Kasım 2024 tarihlerinde **Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Merkez Farabi Kampüsü Sezai Karakoç Kültür Merkezi**’nde gerçekleşecektir.

Kongremize (<https://zeg.beun.edu.tr/>) sözlü ve yazılı bildiri gönderimi devam etmektedir (<https://zeg.beun.edu.tr/bildiri-gonderimi/2/bildiri-ozet-kurallari.html>).

Bildiri son gönderim tarihi: 30 Ekim 2024 tarihidir.

Kongrede “Sözlü ve Poster Bildirilerde En Başarılı Bildiriler” seçilecektir.

Gönderilen bildiriler “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi”nde yayınlanacaktır.

Araştırmacıların “<http://turkjod.beun.edu.tr/?journal=TURKJOD&page=index>” adresinden kayıt ve giriş sonrası, profilinizde mutlaka “yazar” rolünüzü işaretlemeniz gerekiyor. Sonrasında bildirinize ait aşağıdaki bilgileri ve metni Kongre Sekreteriyasına göndermeniz gerekmektedir.

Gönderilen bildirinin;

- Başlığı TR/ENG
- Yazarları, yazarların ORCID araştırmacı numaraları (orcid.org adresinden kayıt yaptırdıktan sonra) (Sorumlu Yazar işaretlenmelidir)
- İletişim ve Kurum Adresleri
- Türkçe Öz, Anahtar Kelimeler
- İngilizce “Abstract”, “Keywords”
- Bildiriyi sunacak yazarın mutlaka kayıt yaptırmaması gerekmektedir.
- Bildiri sunum şekline (sözel sunum veya poster) değerlendirme kurulu tarafından karar verilir. Ancak bildiriyi gönderen yazarın sunum tercihini (sözel veya poster olarak) e-posta içeriğinde belirtmesi gerekmektedir.
- Bildiri özeti Türkçe olarak gönderilmelidir.
- Çalışmanın amacını, yöntemini, bulguları ve sonuçlarını içermelidir. Bu başlıklar özet içinde koyu (bold) olarak yazılmalıdır (Bildiri örnekleri ektedir).
- Bildiri özeti 350 kelime ile sınırlandırılmıştır.
- Bildiri özeti göndermekte kullanacağınız yazı karakteri Times New Roman ve 12 Punto olmalıdır.
- Bir adet resim ve bir adet tablo
- Standart kısaltmalar kabul edilir. Özel kısaltma varsa, ilk kullanıldığı yerde ardından bir parantez açarak kısaltmanın tam açılımı yazılmalıdır.
- Bildiri özetleri yazarların ve sunumu yapacak kişinin ad, soyadı ve kurumlarını içermelidir.
- Kongre kayıtları tek isme yapıldığından, bildiri özetinde yer alan diğer isimleri kapsamamaktadır.

Bildiri Son Gönderim Tarihi: 30 Ekim 2024

Bildiri Gönderim Adresi: drhomercan@hotmail.com Doç. Dr. Ömercan TOPALOĞLU (Kongre Genel Sekreteri)

Bildiri özetlerinin kabul edilip edilmediği ile ilgili bilgilendirme e-posta ile yapılacaktır. Meslektaşlarımızı Batı Karadeniz’in incisi, taşkömürü madeninin ve emeğin başkenti, yeşil ve mavinin kaynaştığı noktada Zonguldak’ta, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi olarak ağırlamak adına “VII. Zonguldak Endokrin Günleri Endokrinolojik Hastalıklara Multidisipliner Güncel Yaklaşım Kongresi”ne davet etmekten büyük kıvanç duymaktayız.

Katkı ve katılımınız ile verimli ve geleneksel bir bilimsel aktiviteyi gerçekleştirmiş olacağız.

Düzenleme Kurulu

VII. ZONGULDAK ENDOKRİN *Günleri*

IV. ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARA MULTİDİSİPLİNER GÜNCEL YAKLAŞIM KONGRESİ

29 - 30 Kasım 2024

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Yükseköğretim ve Bilim Dergisi

VII. ZONGULDAK ENDOKRİN GÜNLERİ

IV. ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARA MULTİDİSİPLİNER GÜNCEL YAKLAŞIM KONGRESİ, 29 -30 Kasım 2024

BİLİMSEL PROGRAM

29 Kasım 2024, Cuma

Sezai Karakoç Kültür Merkezi Merkez Farabi Kampüsü

10.00 - 13.00 Kayıt

13.00 - 13.15 Açılış ZEG 1/2/3/4/5/6/7

Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK, Taner BAYRAKTAROĞLU

13.15 - 14.00 Açılış

Oturum Başkanı: Hande AYDEMİR, Emrah KESKİN

Savaş CEYLAN

Büyüme Hormonu Yüksekliğinde Tedavi Yaklaşımları ve Cerrahi Tedavi Sonuçları

14.00 - 15.00 Tiroid Oturumu

Oturum Başkanları: Günay GÜRLEYİK, Taner BAYRAKTAROĞLU

Olgu Sunumu: Kemal KARAGÖZOĞLU

Panelistler:

Sakin TEKİN (Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları)

Ufuk TALİ (Genel Cerrahi)

Hakan BALBALOĞLU (Genel Cerrahi)

Duygu ERDEM (KBB)

Duygu BAYIR GARBİOĞLU (Tıbbi Onkoloji)

Özcan PİŞKİN (Anesteziyoloji ve Reanimasyon)

Rabia USLU ERDEMİR (Nükleer Tıp)

Bilgin Kadri ARIBAŞ (Radyoloji)

Figen BARUT (Patoloji)

Özlem ELMAS (Radyasyon Onkolojisi)

15.00 - 15.20 Kahve Molası

16.00 - 17.00 Hipofiz Oturumu Akromegali Olgusu ve Güncel Yaklaşım

Oturum Başkanları: Savaş CEYLAN, Berrin ÇETİNARSLAN ARSLAN

Olgu Sunumu: Kübra KOCATEPE

Panelistler:

Ömercan TOPALOĞLU (Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları)

Emrah KESKİN (Nöroşirurji)

Deniz BAKLACI (KBB)

Banu ALICIOĞLU (Radyoloji)

Bekir Hakan BAKKAL (Radyasyon Onkolojisi)

Banu DOĞAN GÜN (Patoloji)

17.00 - 18.00 Sözlü Sunumlar

Oturum Başkanları: Muammer BİLİCİ, Birsen SAHİP YESİRALIOĞLU

18.00 - 18.30 Akılcı İlaç Sunumu

Oturum Başkanları: Güray CEYLAN, Dilek AYVAZ MALKOÇ

Konuşmacılar: Elif YİVLİ

Diabetes Mellitus Tedavisinde Güncel ve Kanıtı Dayalı Medikal Tedavi

30 Kasım 2024, Cumartesi

Sezai Karakoç Kültür Merkezi Merkez Farabi Kampüsü

08.30 - 09.00 Sözlü Sunumlar

Oturum Başkanları: Sakin TEKİN, Müzeyyen AK

09.00 - 10.15 Paratiroid Hastalıkları

Oturum Başkanları: Nurdan GÜL, Emin GÜRLEYİK

Olgu Sunumu: Kübra KOCATEPE

Panelistler:

Ömercan TOPALOĞLU (Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları)

Ufuk TALİ (Genel Cerrahi)

Rabia USLU ERDEMİR (Nükleer Tıp)

Banu ALICIOĞLU (Radyoloji)

Burak BAHADIR (Patoloji)

10.15 - 10.30 Kahve Molası

10.30 - 12.00 Nöroendokrin Tümörler

Oturum Başkanları: N. Zafer CANTÜRK, ZEYNEP CANTÜRK

Olgu Sunumu: ELİF YİVLİ

Panelistler:

Sakin TEKİN (Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları)

Mustafa CÖMERT (Genel Cerrahi)

Duygu Bayır GARBİOĞLU (Onkoloji)

Selim AYDEMİR (Gastroenteroloji)

Bilgin Kadri ARIBAŞ (Radyoloji)

Rabia USLU ERDEMİR (Nükleer Tıp)

Bekir Hakan BAKKAL (Radyasyon Onkolojisi)

Bengü Gülhan KÖKSAL İNCEGÜL (Anesteziyoloji ve Reanimasyon)

Figen BARUT (Tıbbi Patoloji)

12.00 - 12.30 Uydu Sempozyumu

12.30 - 13.45 Öğle Yemeği

13.45 - 15.00 Obezite

Oturum Başkanları: Ayşe Kubat ÜZÜM, Mustafa CÖMERT

13.45-14.00 Obezite Epidemiyolojisi, Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum

Volkan Demirhan YUMUK

14.00-15.00 Olgu Sunumu: Kemal KARAGÖZOĞLU

Panelistler:

Taner BAYRAKTAROĞLU (Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları)

Sertaç Ata GÜLER (Genel Cerrahi)

Vildan ÇAKIR KARDEŞ (Psikiyatri)

Funda KASAPOĞLU (Diyetisyen)

Selda SARIKAYA (FTR)

VII. ZONGULDAK ENDOKRİN *Günleri*

IV. ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARA MULTİDİSİPLİNER GÜNCEL YAKLAŞIM KONGRESİ

29 - 30 Kasım 2024

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Yükseköğretim ve Bilim Dergisi

Mustafa OZAN ÇAKIR (Kardiyoloji)
Ayşegül TOMRUK ERDEM (Göğüs Hastalıkları)
Gökçe KAAAN ATAÇ (Radyoloji)
Merve Sena BAYTAR (Anesteziyoloji ve Reanimasyon)
İlhan TAŞDÖVEN (Genel Cerrahi)
15.00 - 15.15 Kahve Arası
15.15 - 16.30 Diabetes Mellitus
Oturum Başkanları: Taner BAYRAKTAROĞLU, Ahmet AVCI
Olgu Sunumu: Elif YİVLİ
Ömercan TOPALOĞLU (Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları)
Atilla ALPAY (Göz Hastalıkları), Naile ERİŞ GÜDÜL (Kardiyoloji)
Esra ACIMAN DEMİREL (Nöroloji)

16.30 - 17.00 Akademik Yayıncılık Paneli
**Oturum Başkanları: Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK,
Hale SAYAN ÖZAÇMAK**
Panelistler
Zehra SAFİ ÖZ
Taner BAYRAKTAROĞLU
Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi,
Batı Karadeniz Tıp Dergisi,
Yükseköğretim ve Bilim Dergisi,
Frontiers in Endocrinology-Frontiers in Diabetes
17.00 - 17.30 Kapanış Töreni

III. OBEZİTE OKULU

25 Kasım 2024 Pazartesi 13.00-15.30
ZBEÜ Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi 2. Kat
Toplantı Salonu
Oturum Başkanları: Taner BAYRAKTAROĞLU, Selda SARIKAYA
13.00- 13.30 Taner BAYRAKTAROĞLU
Obezite Tanısı Sıklığı, Nedenleri, Kliniği
13.30-14.00 Funda KASAPOĞLU, Ahu DARICI

Obezitede Besin Grupları, Popüler Diyetler ve Tıbbi Beslenme Tedavisi
14.00-14.10 Ara: Bağlama Dinletisi, Ömer ÇİÇEKDAĞ
14.10-14.40 Tuğçe KÖKSAL
Obezitede Egzersiz ve Fiziksel Aktivite Tedavisi
14.40-15.10 Sakin TEKİN, İlhan TAŞDÖVEN, Ufuk TALİ
Obezitede Medikal ve Cerrahi Tedavi (Teknikler), Uzun Dönem
Sonuçları
15.10-15.30 Soru-Cevap ve Bitiş

III. DIABETES MELLITUS OKULU

26 Kasım 2024 Salı
Oturum Başkanları: Taner BAYRAKTAROĞLU
13.00- 13.30 Taner BAYRAKTAROĞLU
Diabetes Mellitus Tanısı, Sıklığı, Tipleri ve Nedenleri
Ömercan TOPALOĞLU
Diabetes Mellitus Kliniği
Sakin TEKİN

Takip ve tedavisi
13.30-14.00 Gizem TATAROĞLU
Diyabette Besinlerin Glisemik İndeksi, Karbonhidrat Sayımı ve Tıbbi
Beslenme Tedavisi
14.00-14.10 Ara
14.10-14.40 Safiye ÇATALÇAM, Ebru Boz UZALDI
Diyabetle Yaşam ve Bilinmesi gerekenler
14.40-15.00 Soru-Cevap ve Bitiş

II. PODOLOJİ/AYAK SAĞLIĞI KURSU

27 Kasım 2024 Çarşamba
Tarih ve Saat: 20 Kasım 2024 Çarşamba 13.00-14.30
ZBEÜ Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi 2. Kat
Toplantı Salonu
13.00 -14.30 Oturum Başkanları: Taner BAYRAKTAROĞLU,
Tuğçe KÖKSAL
13.30-13.45 Tuba ESER
**Diyabetik Ayak Fizyopatolojisi, Diyabetik Ayağı Engellemek, Riski
Azaltma Yöntemleri**

13.45-14.00 Banu KURBAN
Diyabetik Hastada Ayak Değerlendirmesi
14.00-14.20 Tuba ESER, Ömer ÇİÇEKDAĞ, Seval SARUHAN ALDOĞAN
**Podoloji Polikliniği Vaka örnekleri (Batık tırnak, tırnak teli, nasır,
hipertrofik tırnak, tabanlık)**
14.20-14.30 Tartışma ve Kapanış

VII. ZONGULDAK ENDOKRİN *Günleri*

IV. ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARA MULTİDİSİPLİNER GÜNCEL YAKLAŞIM KONGRESİ

29 - 30 Kasım 2024

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Yükseköğretim ve Bilim Dergisi

I. HİPERTANSİYON VE HİPERLİPİDEMİ KURSU

Tarih ve Saat: 28 Kasım 2024 Perşembe 13.00-15.30

Yer: ZBEÜ Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi 2.Kat Toplantı Salonu

Oturum Başkanları: Taner BAYRAKTAROĞLU, Ahmet AVCI

13.00- 13.30 Ömercan Topaloğlu

Hipertansiyon Tanısı ve Kliniği

13.30-14.00 Mustafa Ozan ÇAKIR, Sakin TEKİN

Olgularla Hipertansiyon Tedavisi ve Takibi

14.00-14.10 Ara

14.10-14.40 Kemal KARAGÖZOĞLU

Hiperlipidemi Tanısı ve Klinik Yaklaşım

14.40-15.10 Naile Eriş GÜDÜL, Kübra KOCATEPE

Hipertansiyon Hastasına Endokrinolojik ve Kardiyolojik Yaklaşım, Tedavi ve Takip

15.10-15.30 Soru-Cevap ve Bitiş

IV. ZONGULDAK KLİNİSYENLER İÇİN BOYUN ULTRASONOGRAFİ KURSU

29 Kasım 2024 Cuma Sabah

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı/ Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Kurs Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU,

Prof. Dr. Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK

Doç. Dr. Ömercan TOPALOĞLU

Dr. Öğrt. Üyesi Sakin TEKİN

Dr. Öğrt. Üyesi Hakan BALBALOĞLU

Dr. Öğrt. Üyesi İlhan TAŞDÖVEN

Dr. Öğrt. Üyesi Ufuk TALİ

Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Obezite ve Diyabet Uygulama Merkezi, Genel Cerrahi ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

ZBEÜ İbni Sina Sağlık Kampüsü, Esenköy, Zonguldak

1. Oturum

Başkanlar: Taner BAYRAKTAROĞLU,
Güldeniz Karadeniz ÇAKMAK

09.00 - 10.15

Öndeğerlendirme, Tiroid, Paratiroid Ultrasonografisi Raporlaması
İlhan TAŞDÖVEN

Görüntüleme Eşliğinde Biyopsi Endikasyonları
Sakin TEKİN

Tiroglobulin, Kalsitonin ve Parathormon Örneklemeye Endikasyonları
Ömercan TOPALOĞLU

10.15-10.30 Ara

2. Oturum

Başkanlar: Taner BAYRAKTAROĞLU

Güldeniz Karadeniz ÇAKMAK

Ömercan TOPALOĞLU

Sakin TEKİN

10.30 - 12.00 Klinikte Tiroid ve Paratiroidsonografileri, Görüntüleme Eşliğinde Biyopsi Uygulamaları

Olgu 1: Tiroid

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Tiroid US ve Biyopsi Laboratuvarı

Taner BAYRAKTAROĞLU, Ömercan TOPALOĞLU, Sakin TEKİN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahi Polikliniği, Ultrasonografi Birimi

Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK, Hakan BALBALOĞLU, İlhan TAŞDÖVEN

Olgu 2: Paratiroid adenomu

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Tiroid US ve Biyopsi Laboratuvarı

Taner BAYRAKTAROĞLU, Ömercan TOPALOĞLU, Sakin TEKİN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahi Polikliniği, Ultrasonografi Birimi

Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK, Hakan BALBALOĞLU, İlhan TAŞDÖVEN

Olgu 3: Görüntüleme Eşliğinde Biyopsi ve Örneklemeye İşlemleri

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Tiroid US ve Biyopsi Laboratuvarı

Taner BAYRAKTAROĞLU, Ömercan TOPALOĞLU, Sakin TEKİN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahi Polikliniği, Ultrasonografi Birimi

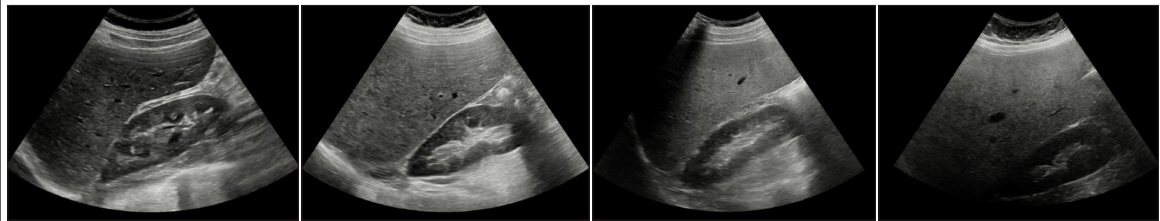
Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK, Hakan BALBALOĞLU, İlhan TAŞDÖVEN

12.00-12.30 Değerlendirme ve Bitiş

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Turkish Journal of
Diabetes and Obesity

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayın Organıdır



Ultrasonographic findings of NAFLD

- Association of Insulin Resistance and Ectopic Fat Accumulation with HOMA Indices: A Single-Centre Observational Study
- The Effects of Summer on Body Composition, Perceived Stress Level and Body Awareness of Young Women and Men: A University Example
- Investigation of The Effect of Smoking on Eating Behaviors and Body Mass Index in Adults: A Cross-Sectional Study
- Screening Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Obstructive Sleep Apnea: A Single Tertiary Center Experience
- Evaluation of the Effectiveness of Healthy Nutrition and Obesity Awareness Education for Middle School Students Using Drama-Based Learning Activities
- Investigation of the Relationship Between Health Anxiety and Cyberchondria in Obese Cases
- Effects of SGLT2 Inhibitors on Hematologic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Study
- Evaluation of Work-Related Factors Affecting the Frequency of Overweight and Obesity Among Healthcare Workers in Intensive Care Units in a Training and Research Hospital
- Determining The Relationship Between Diet Inflammatory Index Score, Depression and Chronotype In Individuals with Metabolic Syndrome: An Example of a Training and Research Hospital
- Evaluation of Happiness Levels According to Disease Awareness and Acceptance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
- “Both My Body and My Spirit are Incomplete”: Care Needs and Difficulties Experienced by Patients with Amputation



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/tudod>
<https://dergipark.org.tr/en/pub/tudod>



Derleme / Review

İdiopatik Pulmoner Fibroziste Mevcut Durum ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

Seyde Nur UÇAR, Yusuf ELMA, Bülent ALTINSOY, Ayşegül TOMRUK ERDEM, Emine YILMAZ CAN

Sıçanlarda Akciğer Hasarının Değerlendirilmesi için Kullanılan Histolojik Derecelendirme Sistemleri

Osman CENGİL, Mete KEÇECİ

Özgün Araştırmalar / Original Researchs

Polikistik Over Sendromlu Adölesanlarda Trombosit İndeksleri, Hormonal Durum ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki: Retrospektif Bir Vaka-Kontrol Çalışması

Serap TOPKARA SUCU, Hüseyin Levent KESKİN

Hafif-Orta Persistan Astımlı Çocuklarda İnhal Kortikosteroid (Budesonide)'in Serum α -1-Antitripsin, Sistatin C, ACE, IL-8 ve Klinik Üzerine Etkisinin Araştırılması

Tunç TUNÇER, Nazan TOMAÇ

Üriner Taş Hastalığı Olan Hastalarda Malign Aritmi Riskinin Elektrokardiyografi Parametreleri ile Değerlendirilmesi

Hilal HOCAGİL, Abdullah Cüneyt HOCAGİL, Tuğba AKKAYA HOCAGİL

Akut Kalp Yetmezliğinde Sağkalım Değerlendirmek için Yeni Bir Skor: Diüretik Etkinlik Skoru

İrem Müge AKBULUT, Volkan KOZLUCA, Türkan Seda TAN KÜRKLÜ, Ramtin ALİ, Bilge Nazar ATEŞ, Mehmet Emre ÖZERDEM, Seyhmus ATAN, Yakup Yunus YAMANTÜRK, Kerim ESENBOĞA, Tamer SAYIN

Yoğun Bakımda Takip Edilen Alkol Zehirlenmelerinin Retrospektif İncelenmesi

Bengü Gülhan KÖKSAL, Keziban BOLLUCUOĞLU, Çağdaş BAYTAR, Rahşan Dilek OKYAY, Özcan PIŞKİN, Gamze KÜÇÜKOSMAN, Hilal AYOĞLU

Adrenal Kitle Tedavisinde Cerrahi Sonuçlar: Retrospektif Bir Analiz

Hakan BALBALOĞLU, Sakin TEKİN, Oguzhan DENİZ, Hatice TEKİN, Guldeniz KARADENİZ CAKMAK, Mustafa COMERT

Alzheimer Hastalarında El Becerisi, Denge ve Gövde Kontrolü: Kesitsel Bir Araştırma

Taskin OZKAN, Nigar Esra ERKOÇ ATAĞLU, Fatih SOKE, Selda KARAKOC, Suleyman Furkan HANGUN, Mustafa Ertugrul YASA, Çağrı GULSEN, Hatice Ayse TOKCAER BORA

Annona Muricata Yaprak Ekstratının Spinal Korddaki Radyoprotektif Etkileri ve Histopatolojik Sonuçları

Özlem ELMAS, Havva Hande KESER ŞAHİN, Emrah KESKİN, Özlem APSAR BAŞARAN

Gizemi Çözmek: Yüksek Dansiteli Lipoprotein 'İyi' Kolesterol Nasıl 'Kötü' Oluyor?

Oguz ARSLANTURK, Ahmet AYDIN, Fatih GUMUS, Kubra S. AYDIN, Dilara ZEYBEK, Hande CANPINAR, Murat GUVENER

Adli Olguların Ceza Hukuku Bağlamında Psikiyatrik Değerlendirmesi; Sosyodemografik Özellikler, Klinik Tanılar ve Suç İlişkileri: Retrospektif Bir Çalışma

Esra PUSE BAYRAMOĞLU, Nefise DEMİR

Olgu Sunumları / Case Reports

Amyand Hernisi: Olgu Sunumu

Ahmet Orçun KÖROĞLU, Sıtkı Safa TAFLAN

İleri Evre Akciğer Kanseri Hastasında Radyoterapi Sonrası İlerleyen Erişkin Trakeobronkomalazi: Nadir Bir Olgu

Hülya ABALI, Seda TURAL ÖNÜR, Aslı BİÇEN, Kaan KARA

Editöre Mektup / Letter to Editor

"Apendiks Müsinöz Neoplazi Hastalarında Klinik Deneyimimiz" İsmi Makaleye Editör Mektubu

Hatice Ceren SAYAR, Haldun UMUDUM